

O-0625

関節を不動化したラットの脊髄後根神経節における神経成長因子の変化
—筋の一次知覚神経における検討—平賀慎一郎¹⁾, 肥田 朋子²⁾, 中川 達貴¹⁾, 堀 紀代美¹⁾, 山口 豪¹⁾, 尾崎 紀之¹⁾¹⁾金沢大学医薬保健研究域医学系 機能解剖学分野, ²⁾名古屋学院大学 リハビリテーション学部**key words** 不動化・筋痛・NGF

【はじめに, 目的】近年, 四肢の一部が不動化状態に陥ると, 関節可動域制限や筋萎縮などの形態学的変化ばかりでなく疼痛が生じることが知られている。ラットの両側足関節を4週間不動化すると, 筋機械的痛覚閾値が低下し, 筋での神経成長因子(nerve growth factor: NGF)含有量の増加, 抗 NGF 抗体筋注後の筋機械的痛覚閾値上昇により, NGF が不動化に伴う筋痛に関与する可能性を我々は報告してきた。しかし, 末梢組織で産生された NGF が筋痛にどのように関与するのか, その詳細なメカニズムは未だ明らかにされていない。炎症や神経因性疼痛モデルでは, 一次知覚神経に取り込まれ, 後根神経節(dorsal root ganglion: DRG)に運ばれた NGF が, 疼痛関連遺伝子や蛋白質の発現を誘導し, 皮膚の機械的痛覚閾値の低下に関与することが報告されているが, 筋の一次知覚神経への取り込みや筋痛との関連は検討されておらず, また不動化モデルでの検討もされていない。そこで, 我々は関節を不動化したラットの DRG における NGF の変化を, 筋の一次知覚神経に着目して検討した。

【方法】Wistar 系雄性ラットを用い, 両側足関節を4週間不動化する Immobilization 群と通常飼育をする Normal 群に無作為に振り分けた。DRG の筋の一次知覚神経を標識するため, 腓腹筋へ逆行性トレーサーである Fluoro-Gold (FG) 50 μ L を Hamilton syringe を用いて注入した。両群における筋機械的痛覚閾値を不動化前, 不動化 1, 2, 3, 4 週目に Randall-selitto 装置を用いて腓腹筋内側頭で測定した。4 週間の不動化後に灌流固定を行い, 両群から L4-L6 の DRG を取り出し, 免疫組織化学的手法を用いて NGF の発現を評価した。

【結果】Normal 群における筋機械的痛覚閾値は不動化前, 不動化 1 週, 2 週, 3 週, 4 週の順に 136.3 \pm 5.7g, 136.5 \pm 3.1g, 141.3 \pm 3.2g, 138.3 \pm 4.9, 142.3 \pm 2.1g と不動化 4 週間で変化は認められなかったのに対して, Immobilization 群では不動化前と比較して不動化 1 週目より有意に低値を示した(135.0 \pm 3.1g, 120.3 \pm 4.0g, 105.0 \pm 6.1g, 80.3 \pm 5.2g, 67.7 \pm 1.9g, 不動化前との比較 p<0.01)。また両群間で比較を行った結果, Normal 群と比較して Immobilization 群では不動化 1 週目より有意に低値を示した(p<0.01)。両群における DRG の FG 陽性細胞数には差は認められなかったが, FG 陽性細胞数中の NGF 陽性細胞数が Immobilization 群で高値を示した。

【考察】不動化により筋機械的痛覚閾値が低下している動物では, DRG において NGF を含有する筋の一次知覚神経の細胞体数が増加することがわかった。このモデルでは, 筋の NGF 含有量が増加し, 抗 NGF 抗体筋注後は筋機械的痛覚閾値が上昇することを我々は既に報告している。不動化が起きると, 筋で NGF が発現し, 筋の一次知覚神経の末梢終末から取り込まれた NGF が逆行性に DRG に運ばれ, DRG で NGF を含有する細胞体が増加している可能性を示している。さらに筋の一次知覚神経で増加した NGF が疼痛関連遺伝子などの発現を誘導し, 一次知覚神経の活性化を介して筋痛の惹起あるいはその維持に関与しているのではないかと考えている。

【理学療法学研究としての意義】不動化に伴う疼痛はそれが長引くと, 二次的障害として日常生活活動(activities of daily living: ADL)にとどまらず生活の質(quality of life: QOL)にも多大な影響を及ぼし, 不動化部位を超えた慢性痛に発展することも多い。NGF はそのような既存治療薬が無効な慢性痛に関与している可能性があるため, NGF や NGF に誘導される疼痛関連遺伝子の変化を調べることで不動化に伴う疼痛への理学療法の有効性を検討できる。また, NGF の作用をそのまま抑えることは機能回復や損傷治癒の面からはさまざまな副作用が懸念されるため, NGF が関節の不動化に伴う疼痛を発生させるメカニズムを明らかにし, 副作用の少ない, より特異的な理学療法を検討することができる。