

## 183. 骨格筋における「非活動性侵害受容器」の解明

太田 大樹

帝京大学 医療技術学部 柔道整復学科

Key words : 非活動性侵害受容器, *in vivo* 単一細径神経記録法

### 緒言

骨格筋に由来する痛み（肩こり、腰痛等）の罹患率は我が国において極めて高く、医学的・社会的に重要度が高い問題であるにもかかわらず、その発症機構については不明な点が多い。これまで、正常時において機械刺激に対する反応性を持たず、炎症などの病態時に初めて機械刺激に対する反応性を持つようになる「非活動性侵害受容器」の存在が提唱され、いくつかの組織で調べられてきた<sup>1, 2)</sup>。しかし、骨格筋においてこの受容器の存在の実証ならびに活性化機構は明らかにされていない。本研究では、正常ラットの骨格筋から単一神経活動を記録し、電気刺激による軸索伝導特性ならびに機械刺激に対する反応性を調べた。

### 方法

先行研究<sup>3)</sup>に準じ、麻酔下ラットの心拍、血圧、体温をモニタリングした上で筋弛緩剤を静注し、人工呼吸を行った。その後、下腿後面より腓腹筋とその支配神経である坐骨神経を露出し、末端部分で脛骨神経のみを切断した。坐骨神経を単一線維になるまで細く裂き、細胞外記録を行った（図1）。神経線維の伝導速度ならびに軸索伝導特性は、腓腹筋神経に対する電気刺激により測定した。軸索伝導特性を調べるため、Twin Pulse Difference (TPD) ならびに活動依存的伝導速度変化 (ADCCV) を指標に用いた（※TPD：2発の連続電気刺激を行い、1発目で発生した活動電位の伝導速度 (CV) に対する2発目のCVの比を算出した。TPD 正値は1発目に比べ2発目のCVが速く、負値は遅くなることを表す。※ADCCV：5 Hzの電気刺激を20秒間行い、1発目に対するCVの比で算出した。ADCCV 正値は1発目に比べCVが速く、負値は遅くなることを表す）。軸索伝導特性を調べた後、腓腹筋に対し、機械刺激、冷刺激（34→8℃、0.6℃/秒）、熱刺激（34→52℃、0.6℃/秒）を負荷し、受容野を同定した。機械刺激に対して反応する線維は、ブラシによる筋変形が起こらない程度の刺激で反応するもの (LTM)、ピンセットでわずかに変形する程度の刺激で反応するもの (MTM)、圧痕が残るほど強い刺激で反応するもの (HTM) に分類した。侵害刺激反応性獲得の検討には、炎症スープ（ブラジキニン、セロトニン、ヒスタミン、プロスタグランジン；各10 μM）を腓腹筋に4か所（各40 μL）筋注し、その後の侵害刺激に対する反応の有無を調べた。

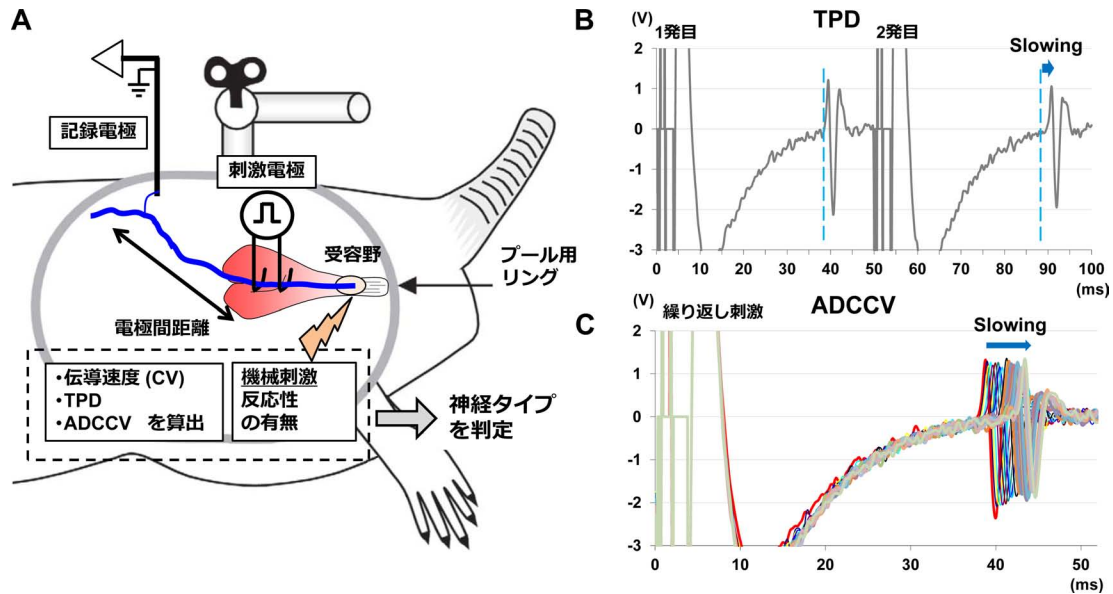


図 1. 実験セットアップ概略と軸索伝導特性解析例

A) 実験概略図。電気刺激による軸索伝導特性ならびに腓腹筋への侵害刺激に対する反応の有無により、神経タイプを判定した。B) TPD 測定の一例。電気刺激を 50 ms の間隔で 2 発与えた。青破線は 1 発目の潜時を示す。この例において、2 発目の活動電位の潜時は 1 発目に比べ長くなっている、つまり伝導速度 (CV) は遅くなっている。C) ADCCV 測定の一例。繰り返し電気刺激によって活動電位の潜時が長くなっている、つまり CV が遅くなっている。

## 結果および考察

### 1. 骨格筋における機械感受性受容体の分布について

機械刺激反応性の有無で分類した結果、68 例中 10 例が機械刺激に反応し、残り 58 例は機械刺激に反応しなかった（前者を機械感受性受容体、後者を機械非感受性受容体と呼ぶ）。本研究と同様の手法により皮膚支配神経の分布を調べた報告<sup>3)</sup>において機械感受性受容体と機械非感受性受容体の割合はほぼ同数であったが、本研究の結果はこの報告と大きく異なっていた。骨格筋と皮膚とで機械感受性受容体の分布が大きく異なっている可能性が示唆される。

### 2. 骨格筋における機械非感受性受容体の特性について

Campero ら<sup>4)</sup>は反復刺激によって刺激開始 2 秒間の CV 変化がやや早くなるかあるいは変化しない神経を交感神経と定義しているが、本研究結果では先行報告と比較し反復刺激による CV が早くなる例が多かったため、新たに基準を設定した。具体的には、刺激開始 5 秒時の ADCCV が -2% よりも大きい例を Type1、小さい例を Type2 とした。この定義より、機械非感受性受容体 58 例のうち 51 例が交感神経であると推測され、残る 7 例は「非活動性侵害受容体」である可能性が考えられた（図 2A, B）。

CV、TPD、ADCCV<sub>20</sub>（初回刺激から 20 秒時における ADCCV）の間の相関関係を調べたところ、CV と ADCCV<sub>20</sub> の間に負の相関関係が認められた。一方、CV と TPD、TPD と ADCCV の間に有意な相関関係は認められなかった（図 2C-E、いずれも Pearson の積率相関係数を求めた）。Ringkamp らの報告<sup>5)</sup>では TPD と ADCCV の間に負の相関がみられるのに対し、本研究では認められなかった。

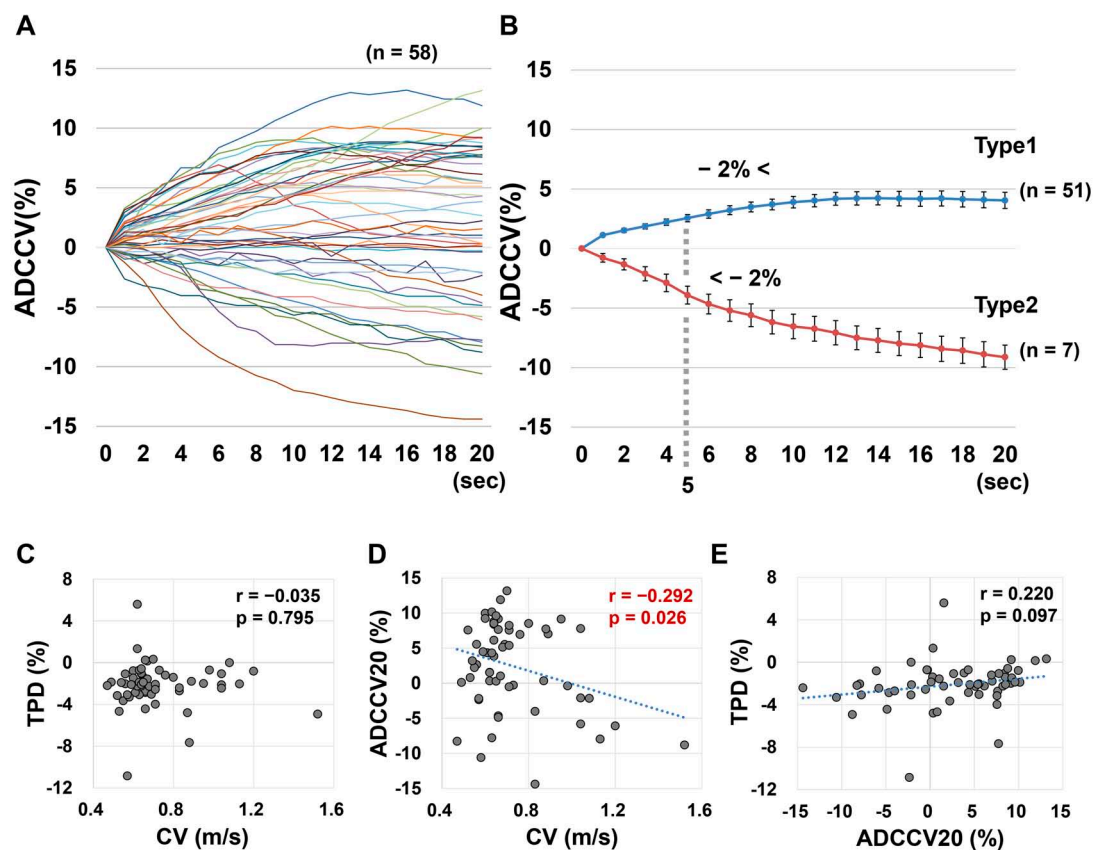


図 2. 機械非感受性受容器の特性

A) 機械非感受性受容器 (n = 58) における ADCCV 推移の生データ。B) 初回刺激から 5 秒時における ADCCV 値から 2 タイプに分類し、それぞれ平均値 ± 標準誤差で示した。C) CV と TPD の相関関係。D) CV と ADCCV20 (初回刺激から 20 秒時における ADCCV) の相関関係。E) ADCCV20 と TPD の相関関係。いずれも Pearson の積率相関係数を求めた。

### 3. 骨格筋における機械感受性受容器の特性について

機械感受性受容器 10 例のうち、LTM は 1 例、MTM は 6 例、HTM は 3 例であった。機械刺激に対する反応の受容野を図 3 に示す。Hoheisel ら<sup>6)</sup> はラット腓腹筋支配神経の特性を調べ、LTM (本研究の LTM、MTM に相当) と HTM がほぼ同数あると報告しており、我々の結果においても同様の結果であった。

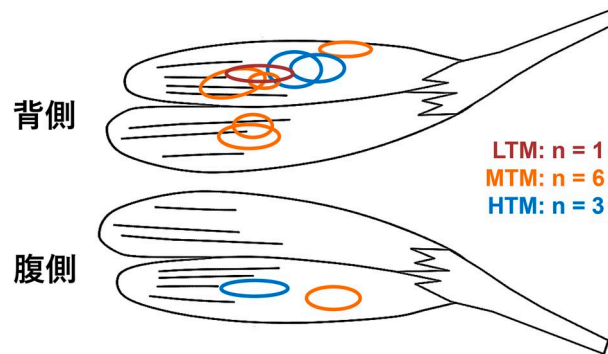


図 3. 機械感受性受容器の受容野分布

機械感受性受容器 (n = 10) の受容野。LTM: Low threshold mechanoreceptor (低閾値機械受容器)、MTM: Middle threshold mechanoreceptor (中強度閾値機械受容器)、HTM: High threshold Mechanoreceptor (高閾値機械受容器)。

#### 4. 骨格筋における機械非感受性受容器に対する炎症スープ投与の効果について

機械非感受性受容器のうち 8 例 (Type1 : 3 例、Type2 : 5 例) に対し炎症スープを投与したところ、Type2 に該当する 1 例だけ新たに機械刺激に対する反応性を示した。この例は「非活動性侵害受容器」が活動性を獲得したものと考えられる (図 2B)。「非活動性侵害受容器」は他組織を対象とした過去の報告で調べられている<sup>1,2)</sup>が、骨格筋において確認したのは本研究が初めてである。まだ例数が不十分であり、今後も引き続きデータを蓄積していく予定である。

### 共同研究者

本研究の共同研究者は、富山大学大学院医学薬学研究部神経・整復学講座の田口徹、中部大学生命健康科学部理学療法学科の水村和枝である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

### 文 献

- 1) Obreja O, Ringkamp M, Namer B, Forsch E, Klusch A, Rukwied R, et al. Patterns of activity-dependent conduction velocity changes differentiate classes of unmyelinated mechano-insensitive afferents including cold nociceptors, in pig and in human. *Pain*. 2010;148(1):59-69. doi: 10.1016/j.pain.2009.10.006. PubMed PMID: 19913997.
- 2) Feng B, Gebhart GF. Characterization of silent afferents in the pelvic and splanchnic innervations of the mouse colorectum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(1):G170-80. doi: 10.1152/ajpgi.00406.2010. PubMed PMID: 21071510; PubMed Central PMCID: PMC3025511.
- 3) Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S, Mizumura K. Cutaneous C-fiber nociceptor responses and nociceptive behaviors in aged Sprague-Dawley rats. *Pain*. 2010;151(3):771-82. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.011. PubMed PMID: 20933329.
- 4) Campero M, Serra J, Bostock H, Ochoa JL. Partial reversal of conduction slowing during repetitive stimulation of single sympathetic efferents in human skin. *Acta Physiol Scand*. 2004;182(3):305-11.
- 5) Ringkamp M, Johanek LM, Borzan J, Hartke TV, Wu G, Pogatzki-Zahn EM, et al. Conduction properties distinguish unmyelinated sympathetic efferent fibers and unmyelinated primary afferent fibers in the monkey. *PLoS One*. 2010;5(2):e9076. doi: 10.1371/journal.pone.0009076. PubMed PMID: 20140089; PubMed Central PMCID: PMC2816714.
- 6) Hoheisel U, Unger T, Mense S. Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain*. 2005;114(1-2):168-76. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.020. PubMed PMID: 15733642.