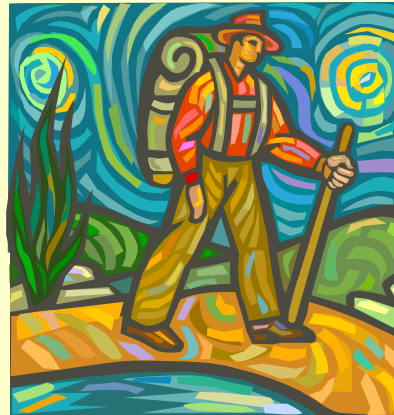
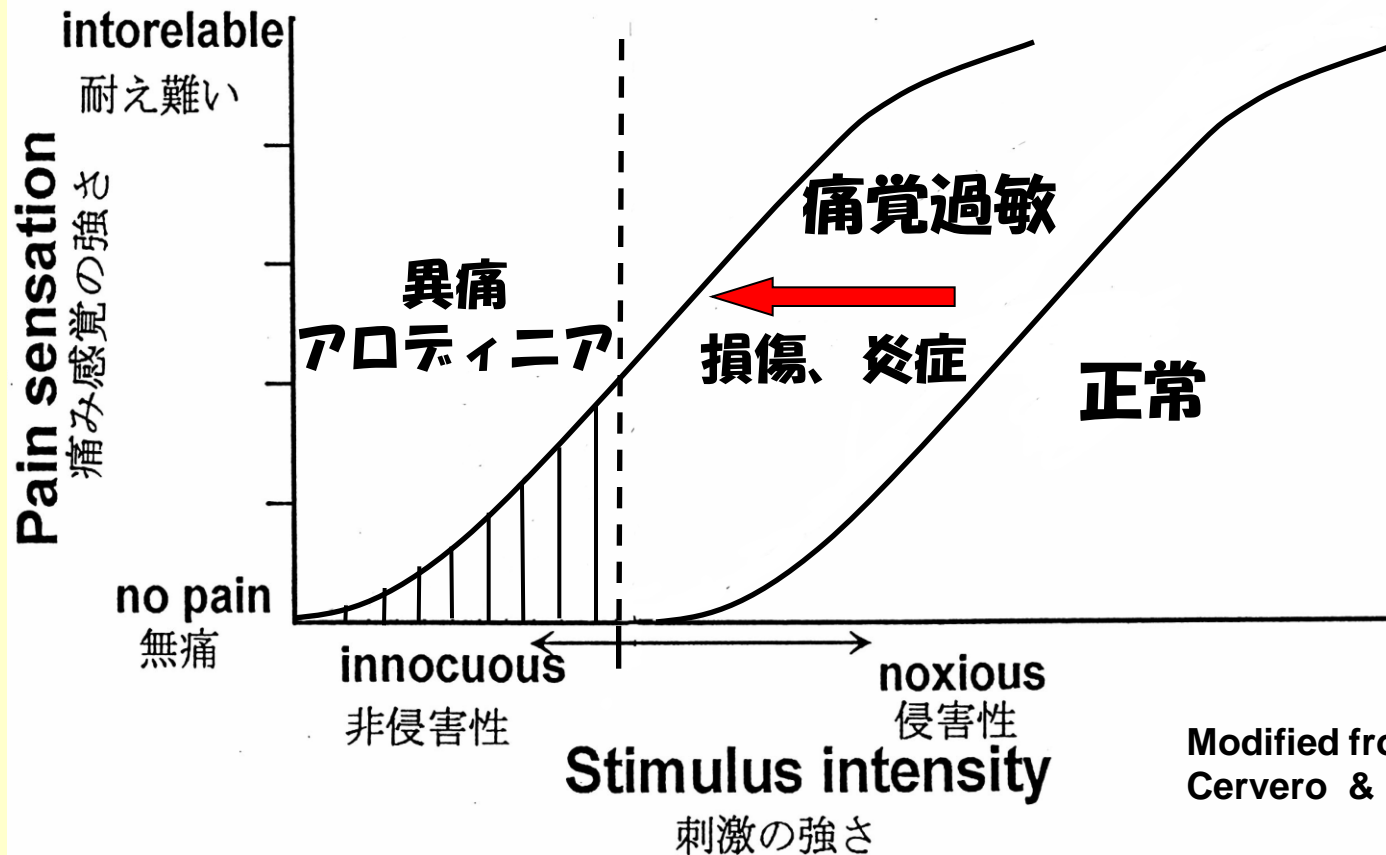


痛覚過敏の機構をめぐって 歩いた15年

—熱痛覚過敏から機械痛覚過敏へ—



痛覚過敏の定義



痛覚過敏が自発痛の基となっている可能性

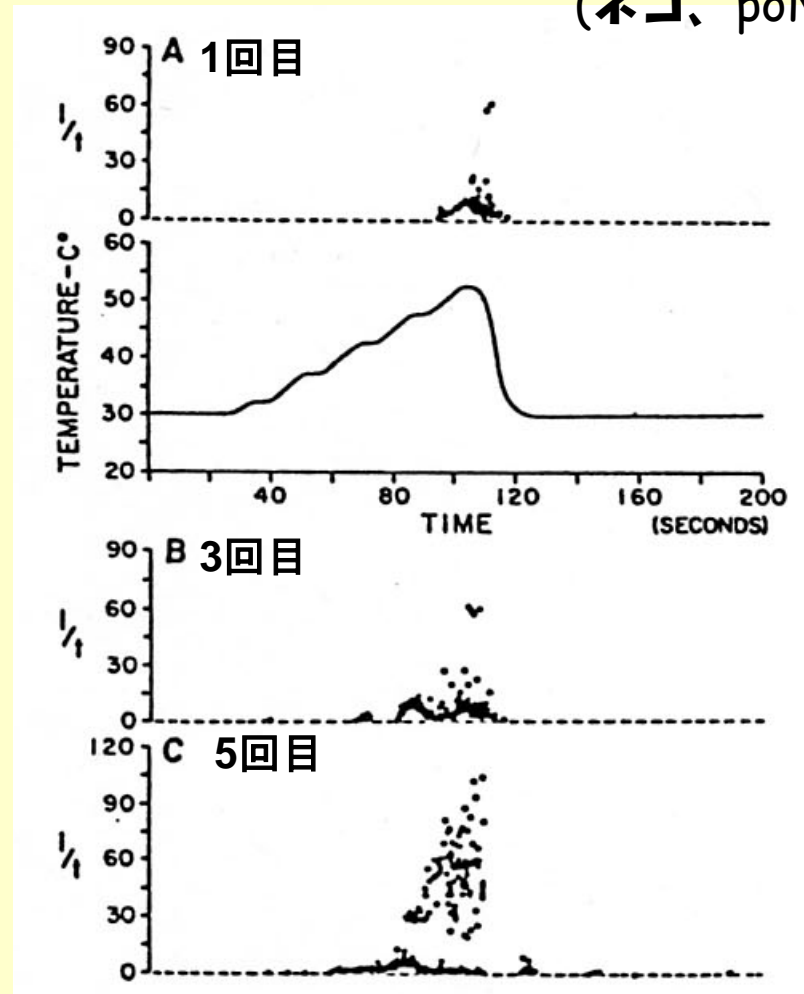
機械痛覚過敏：腸管などの自発運動で侵害受容器が活動→痛み

熱痛覚過敏：皮膚温などで侵害受容器が活動→痛み

熱痛覚過敏の時代—Perlらのデータから出発

サル、皮膚ポリモーダル侵害受容器

最初の報告はBessou & Perl,
J.Neurophysiol. 1969
(ネコ、polymodal nociceptorの同定)



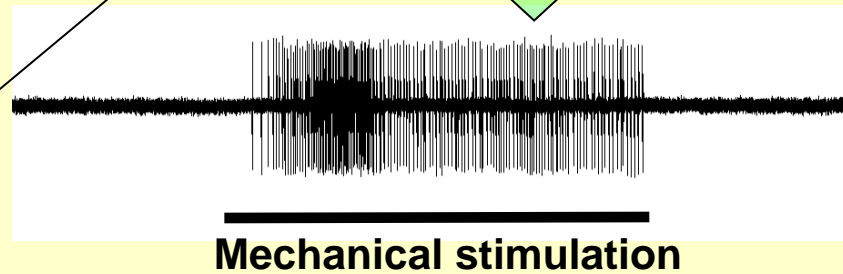
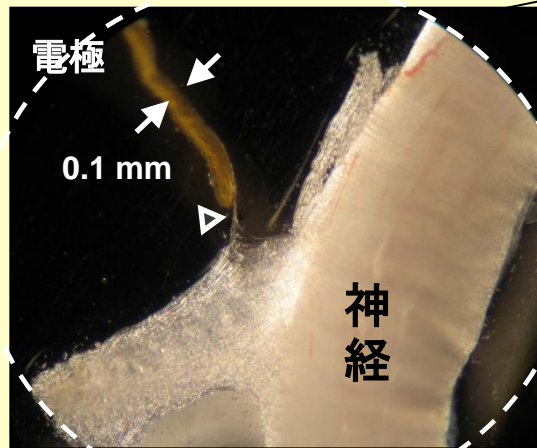
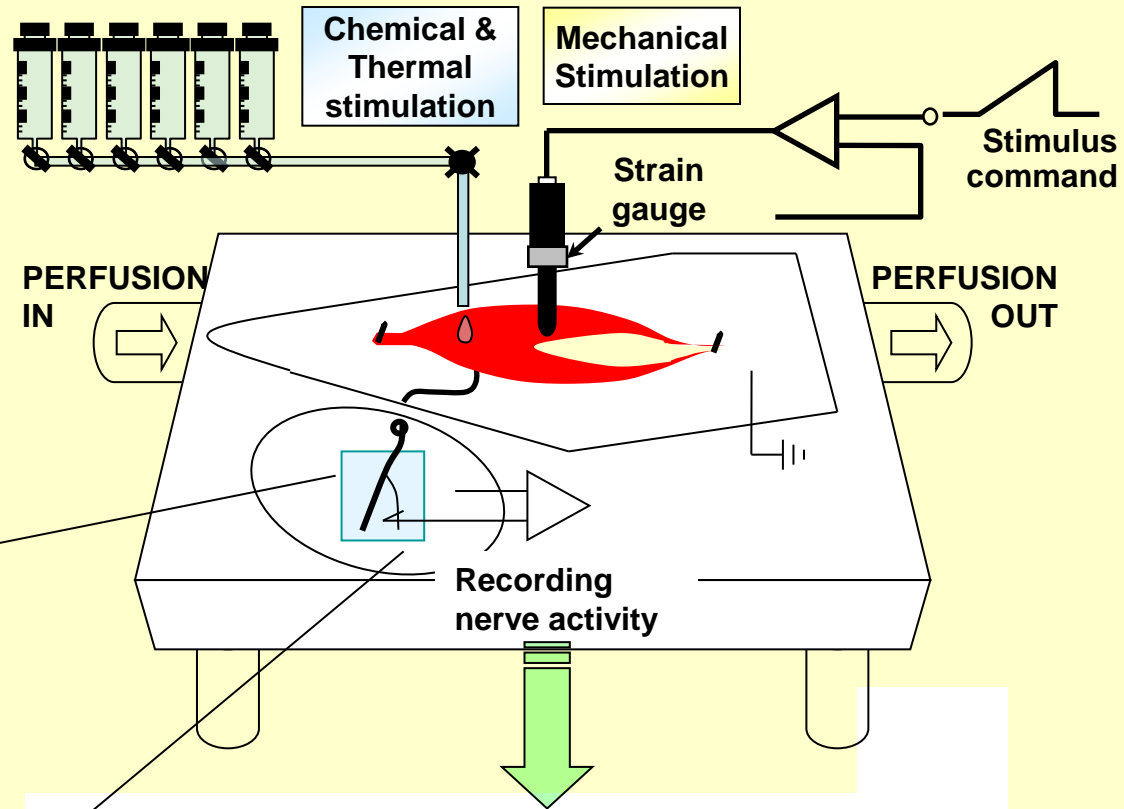
Kumazawa T, Perl ER. , *J Neurophysiol* 1977; 40: 1325-38

侵害受容器の同定とほぼ同時に熱感作の研究が始まった。感作の研究は、なぜ機械反応の感作からではなく、熱感作から始まったのだろうか？

おそらく、反応の再現性を見るため熱刺激を繰り返したところ、反応は再現せず、多くの場合反応が増強した、つまり再現性がない**というところに**再現性があった**ためであろう。**

単一神経記録

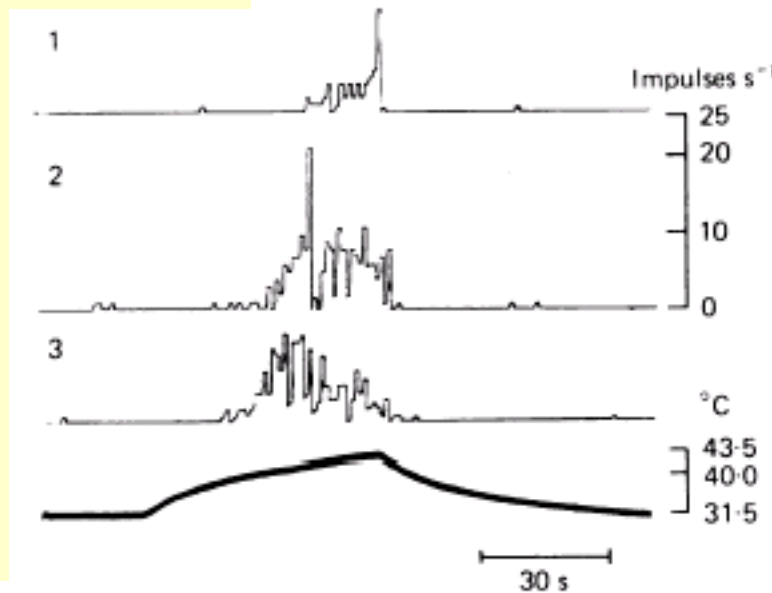
(例：ラット取り出し筋-神経標本による)



内臓ポリモーダル受容器の熱反応の感作

A. 熱刺激の繰り返しによる感作

イヌ、in vivo

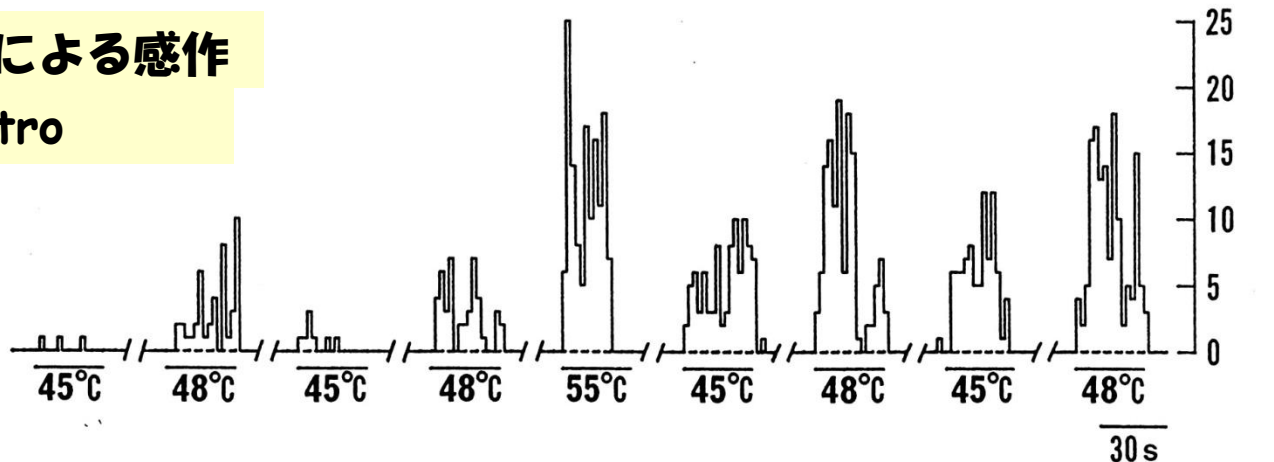


Kumazawa & Mizumura,
J. Physiol. 299; 233-345, 1980

8' 10' 19' 21' imp/2s

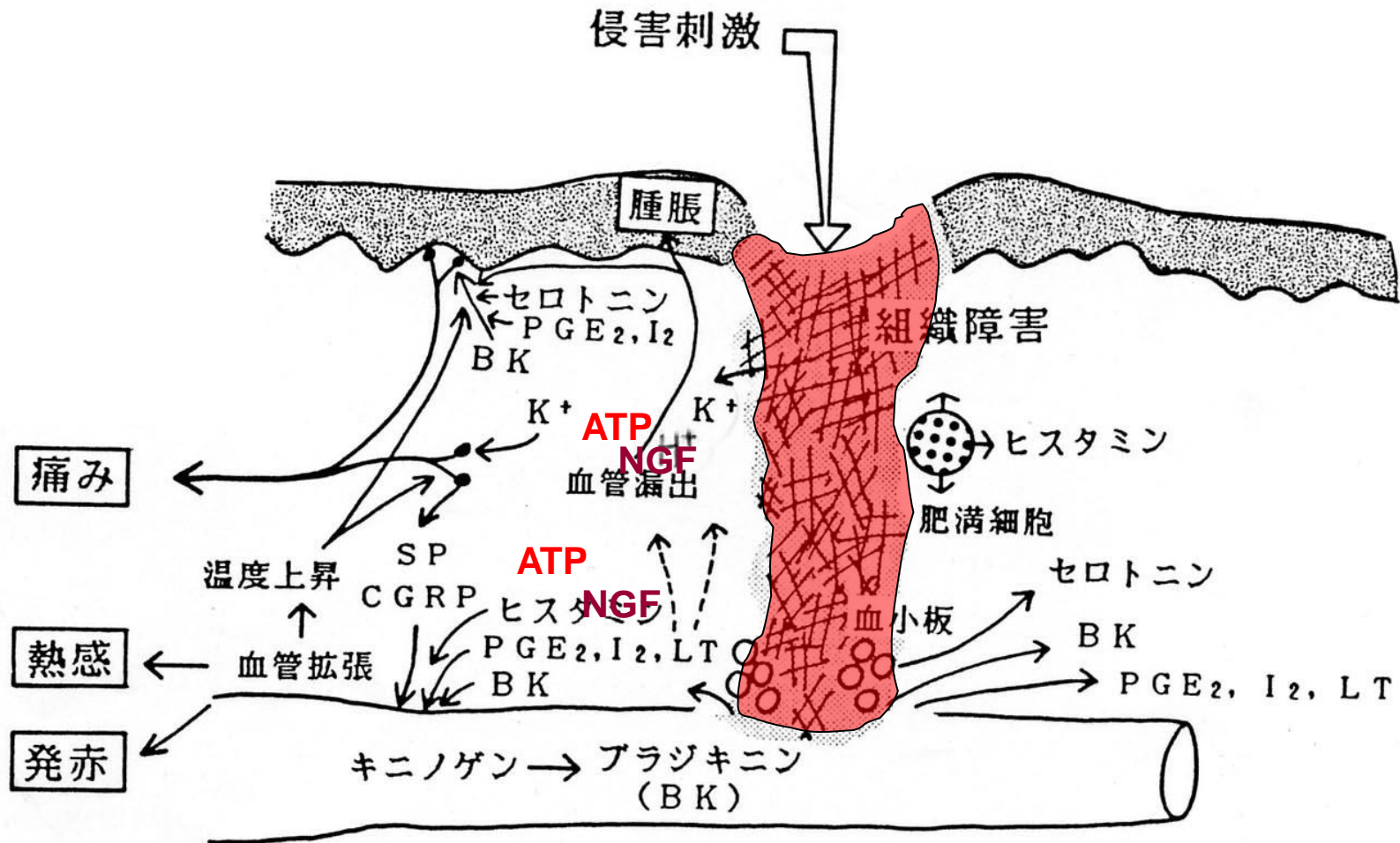
B. 強度熱刺激による感作

イヌ、in vitro

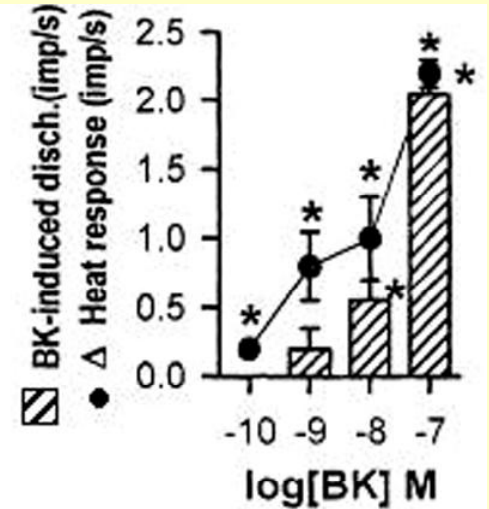
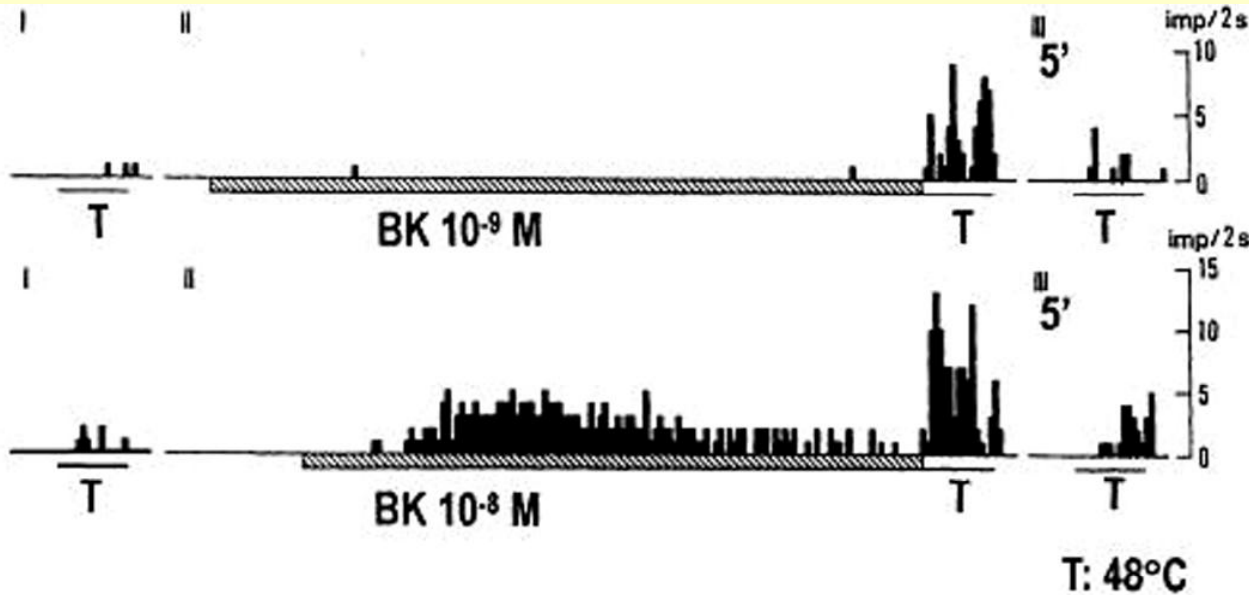


Mizumura K, Sato J, Kumazawa, *J Neurophysiol* 1992; **68**: 1209-15.

熱感作を起こす物質は何か

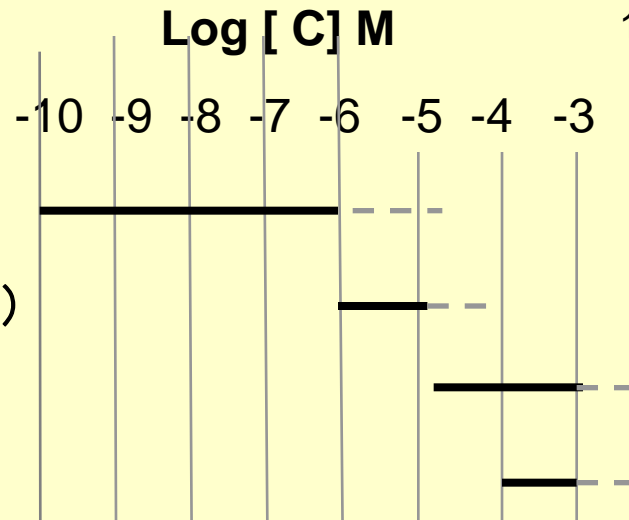


ブラジキニンが最も低濃度から熱反応の感作を起こす (イヌ、in vitro)



Kumazawa T, Mizumura K, Minagawa M, Tsujii Y. *J Neurophysiol* 1991; **66**: 1819-24.

ブラジキニン (内臓)
 プロスタグランジンE2 (内臓)
 ヒスタミン (内臓)
 ATP (皮膚)

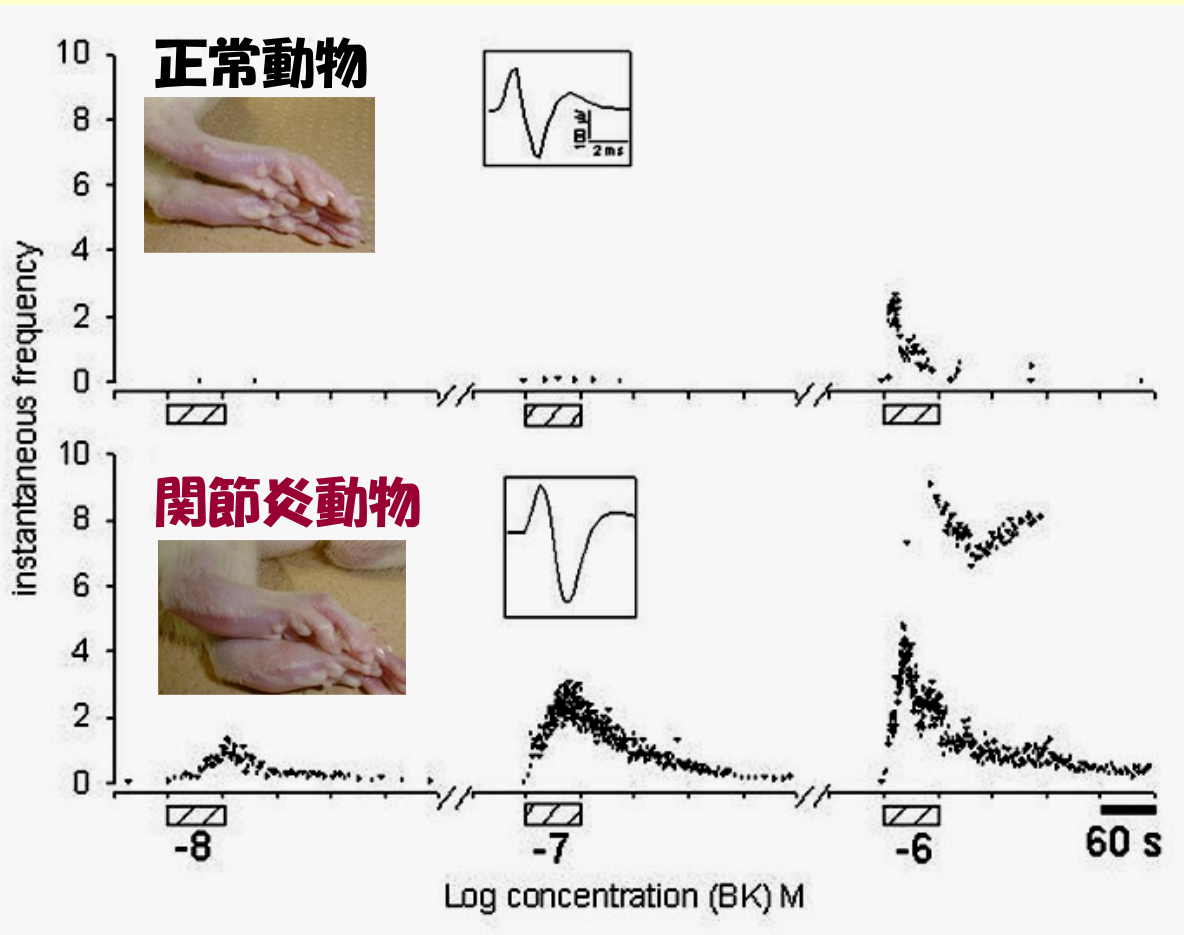


炎症時の侵害受容器の 反応性の変化

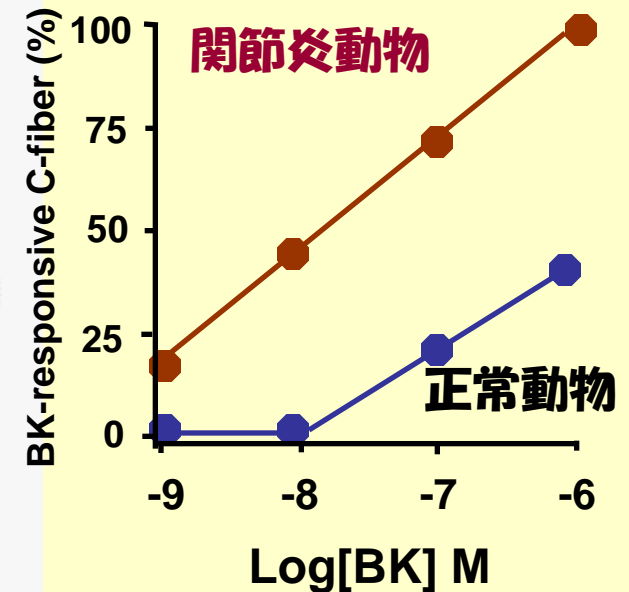
関節炎動物ではブラジキニンの感受性が増大している

(ラット、皮膚-神経標本, 単一神経記録) (B2受容体を介する)

A. 反応パターン

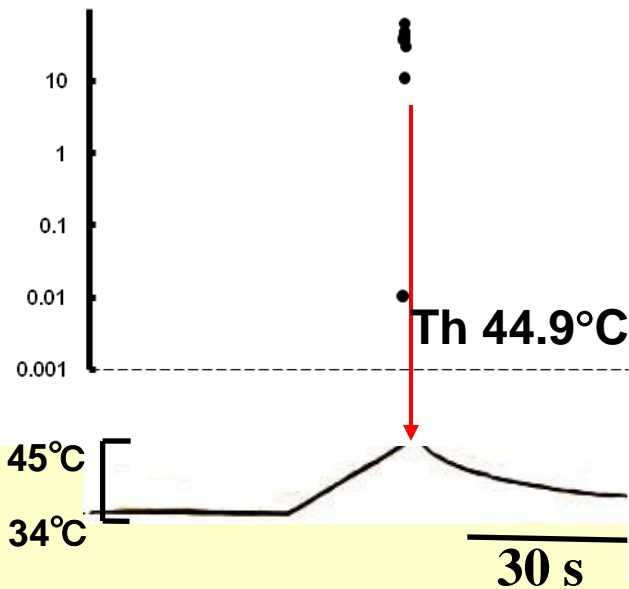


B. 反応するC線維受容器の割合

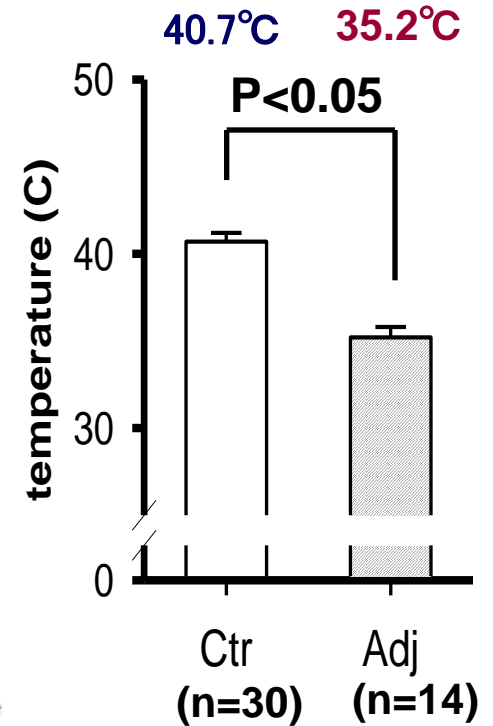
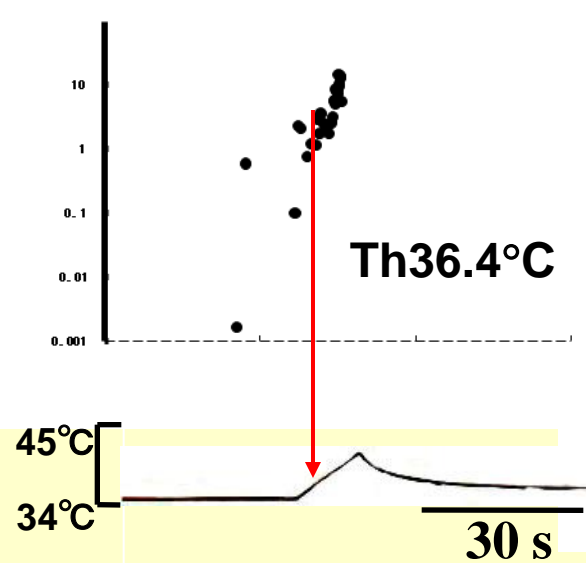


アジュバント関節炎動物皮膚C線維受容器の 熱に対する感作

健常動物(Ctr)



炎症動物(Adj)

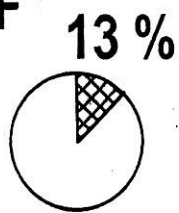


ブラジキニン反応増大における NGFの関与

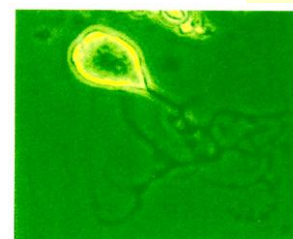
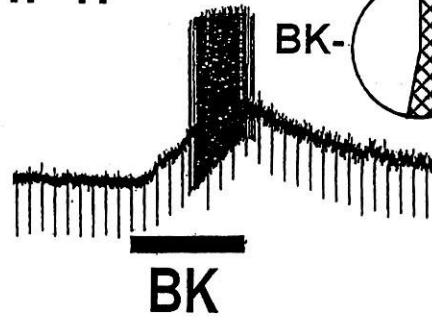
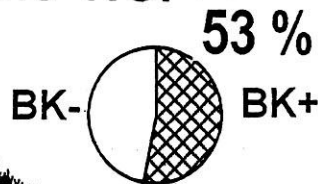
内因性の神経成長因子 (NGF) がアジュバント炎症動物後根神経節細胞のブラジキニン感受性を増大させる



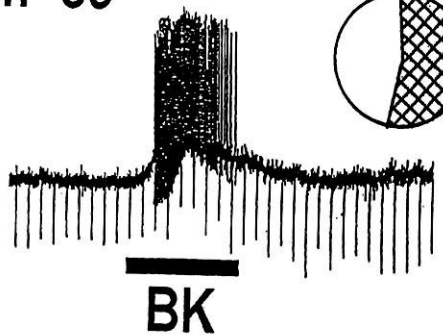
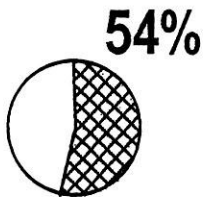
A. Intact, no-NGF
n=15



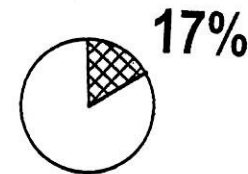
C. Adjuvant, no NGF
n=17



B. Intact, NGF
n=39



D. Adjuvant, no-NGF, anti-NGF
n=12



20 mV

1 min

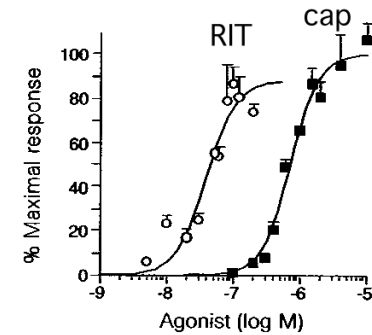
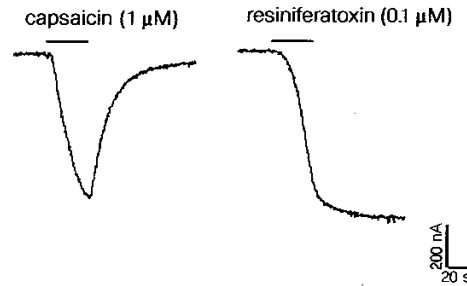
ブラジキニンによる熱感作の機構

カプサイシン受容体 (TRPV1)

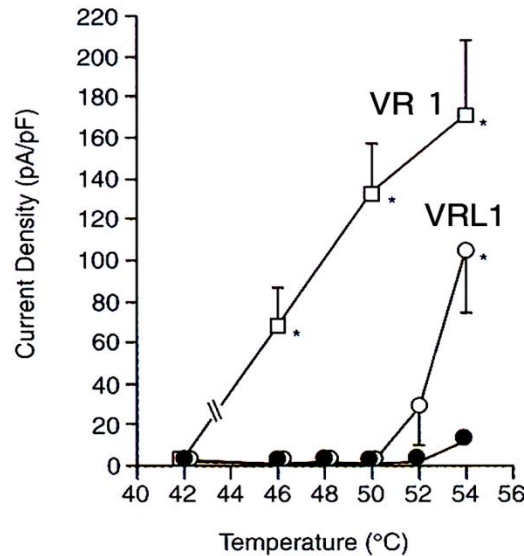
Nature 389 23 Oct. 201997の表紙



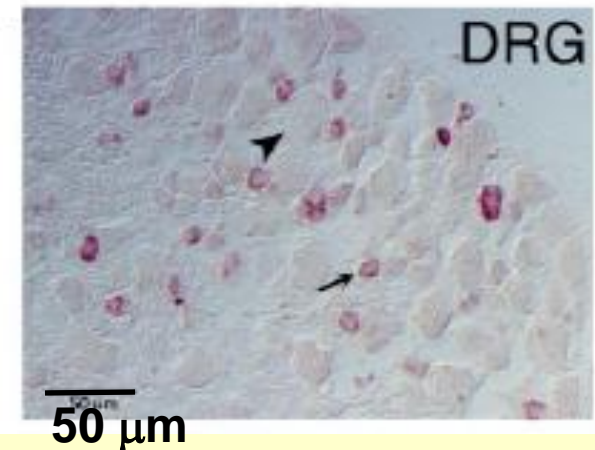
A. TRPV1はcapsaicin, resiniferatoxinに反応する



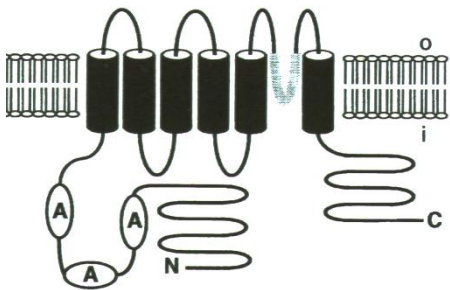
B. 熱にも反応する



C. 小型後根神経節細胞に発現する



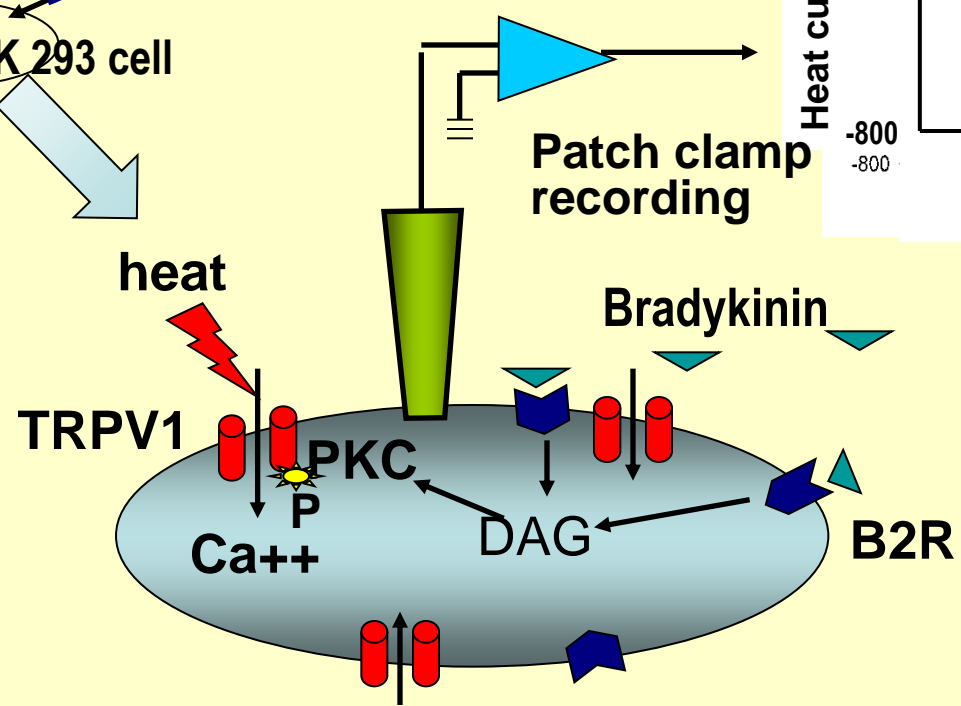
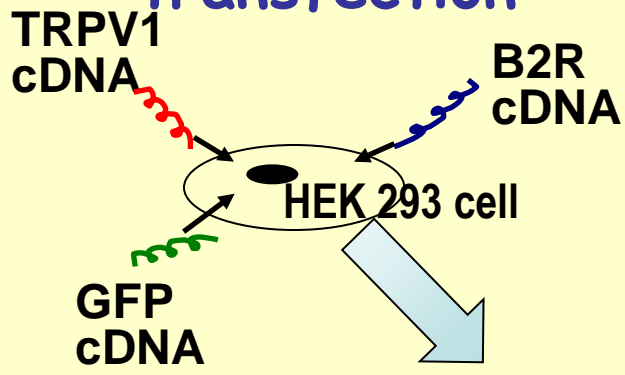
D. TRPV1の構造



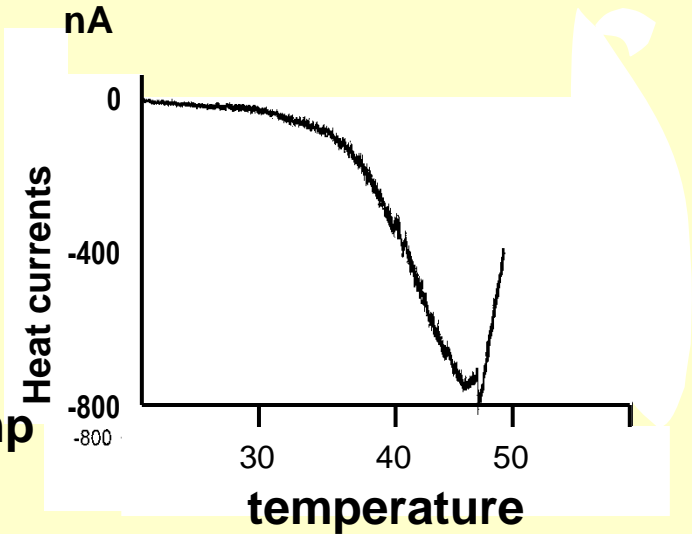
Modified from Caterina et al (1997),
Tominaga et al (1998)

強制発現系を用いた実験

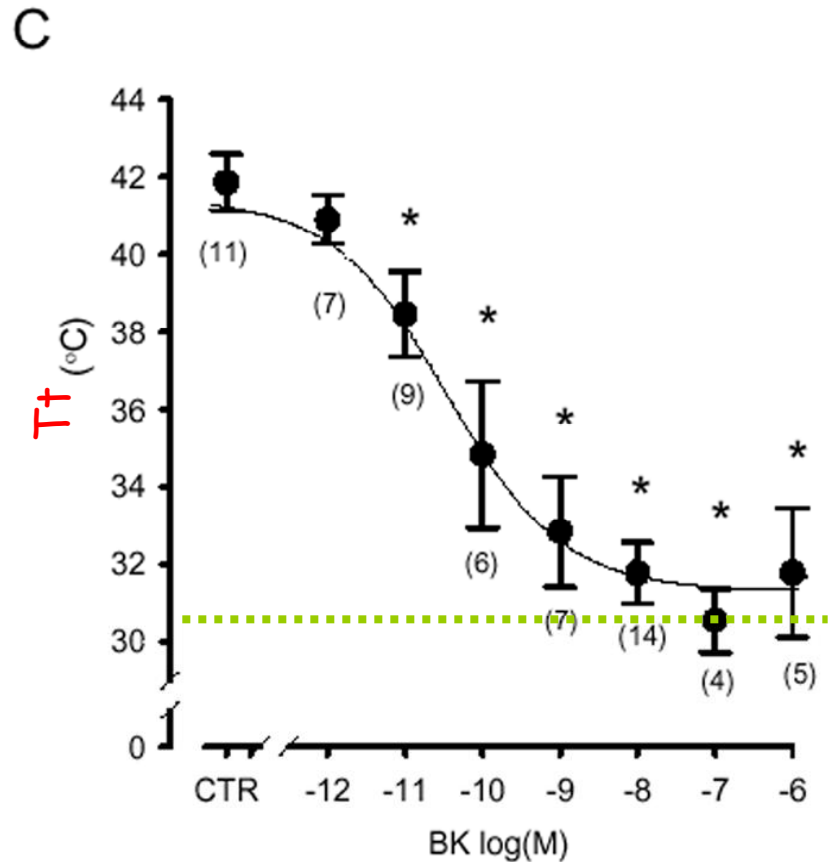
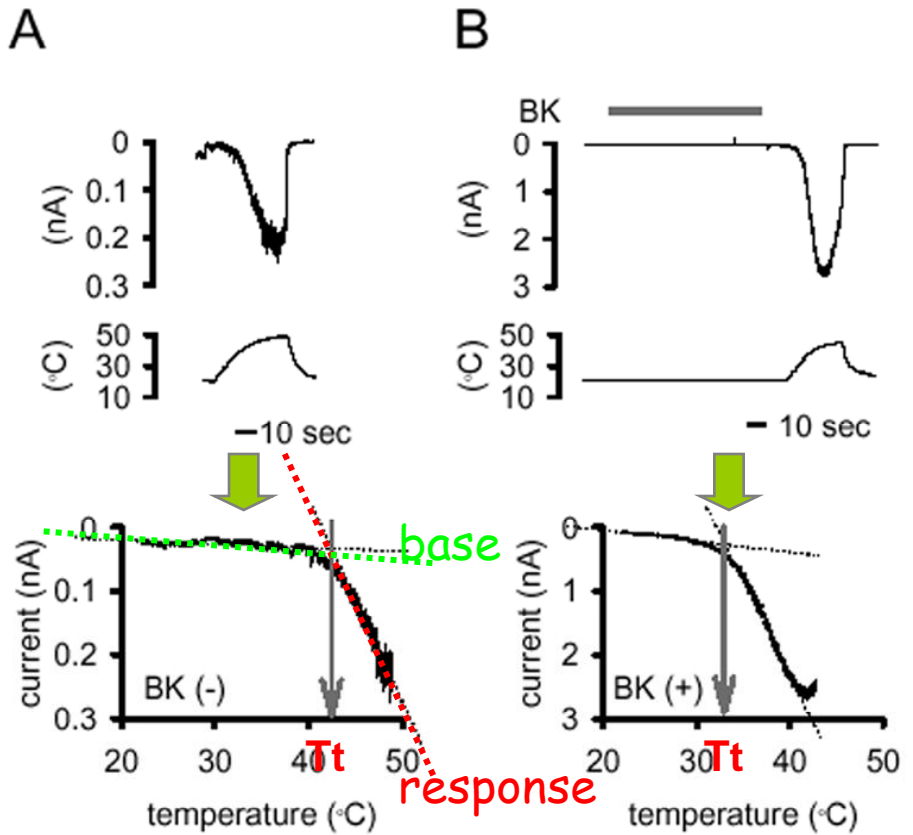
transfection



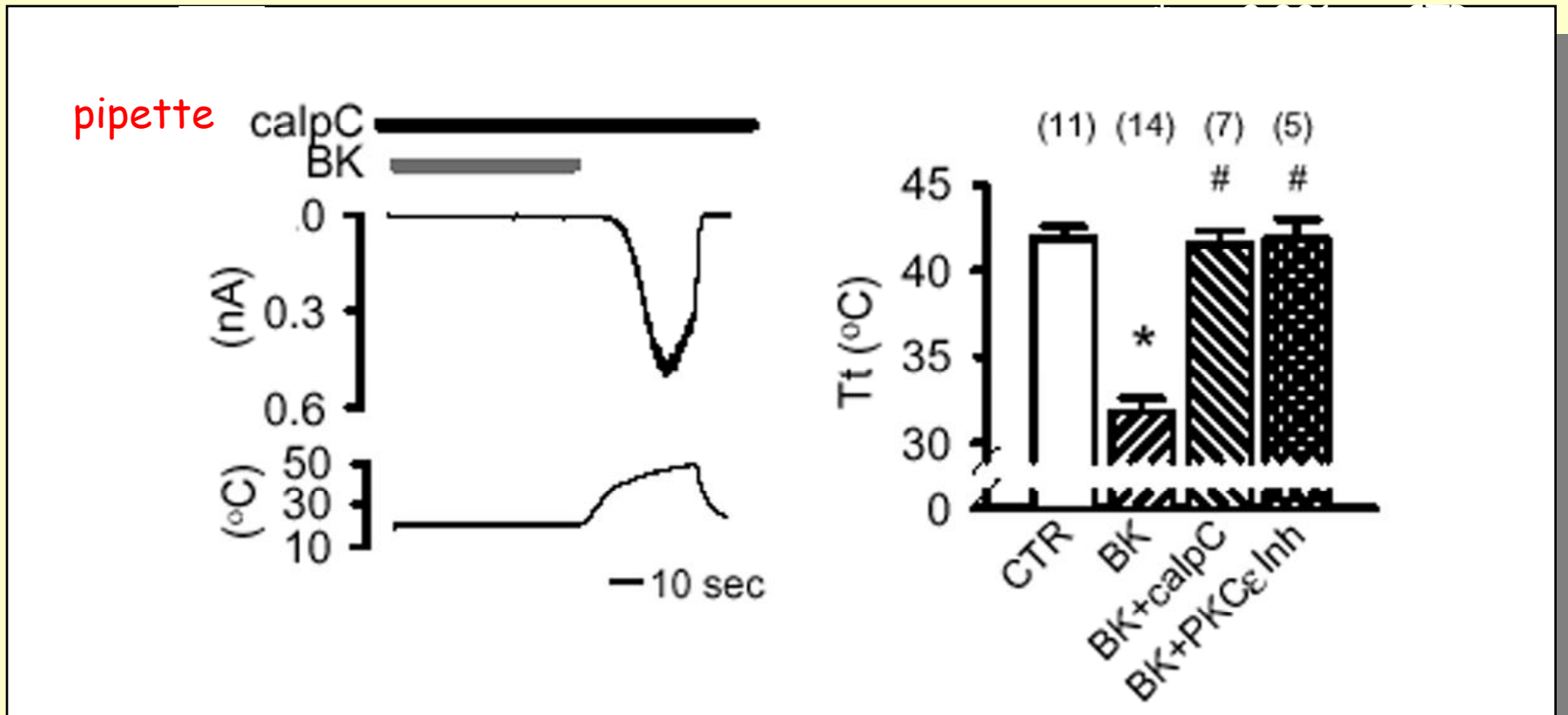
Patch clamp recording



ブラジキニンにより、TRPV1の熱活性化閾値温度は低下する

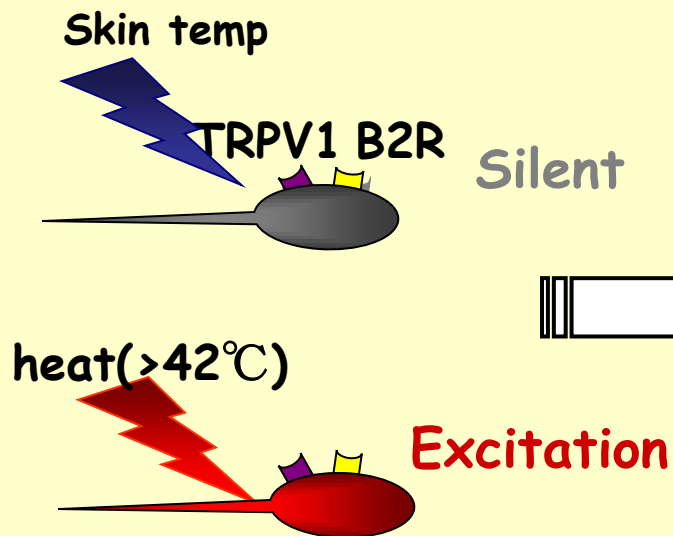


プロテインキナーゼC阻害薬はブラジキニンによるTRPV1の熱活性化閾値温度低下を抑制する

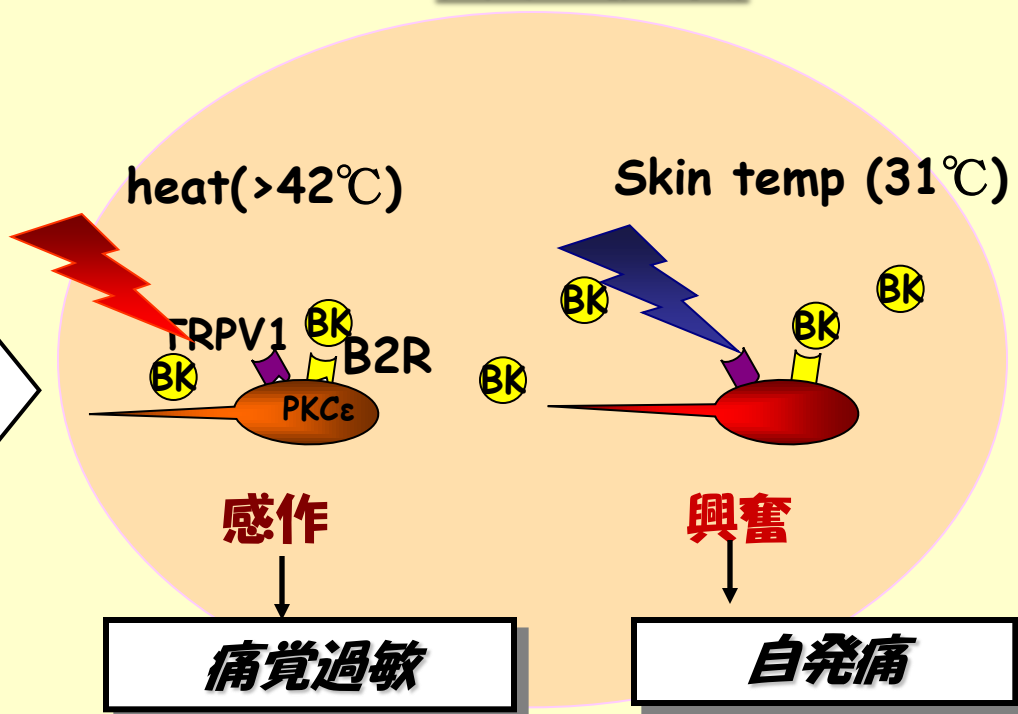


ブラジキニンによる痛み受容器の興奮と感作の機構 (仮説)

正常組織



炎症組織

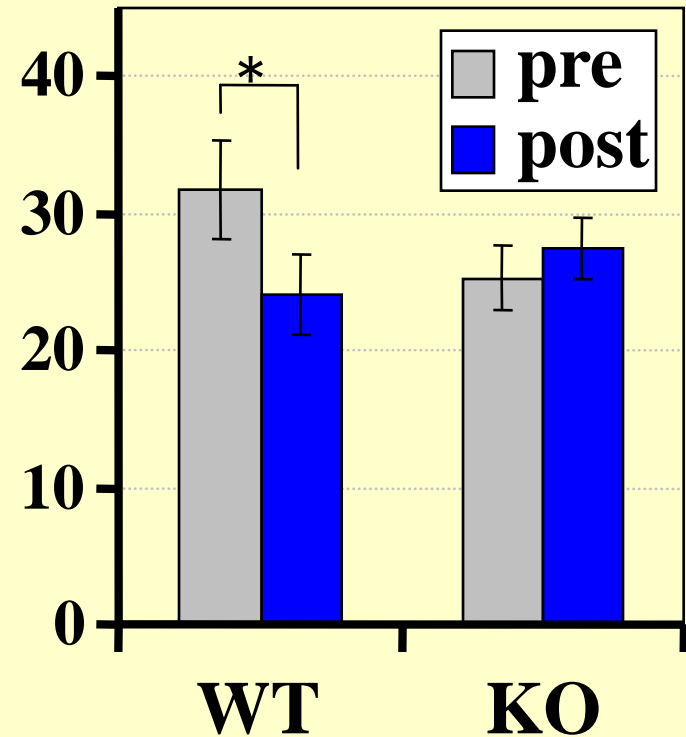
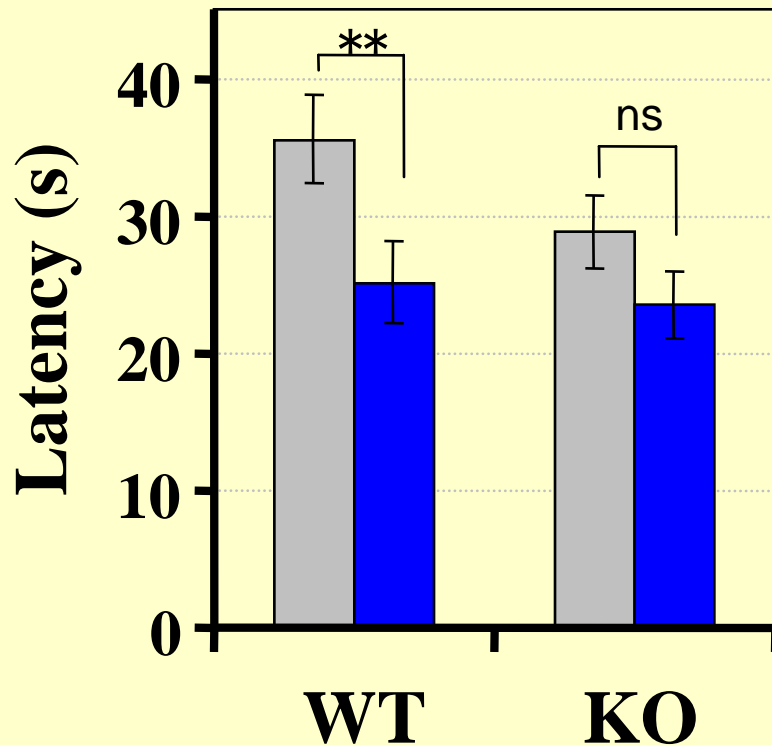


スラジキニンによる熱痛覚過敏はTRPV1 KOマウスでは生じなかった

49°Cのhot plateにおける足なめ行動発現までの潜時

100 pmol BK

1000 pmol BK

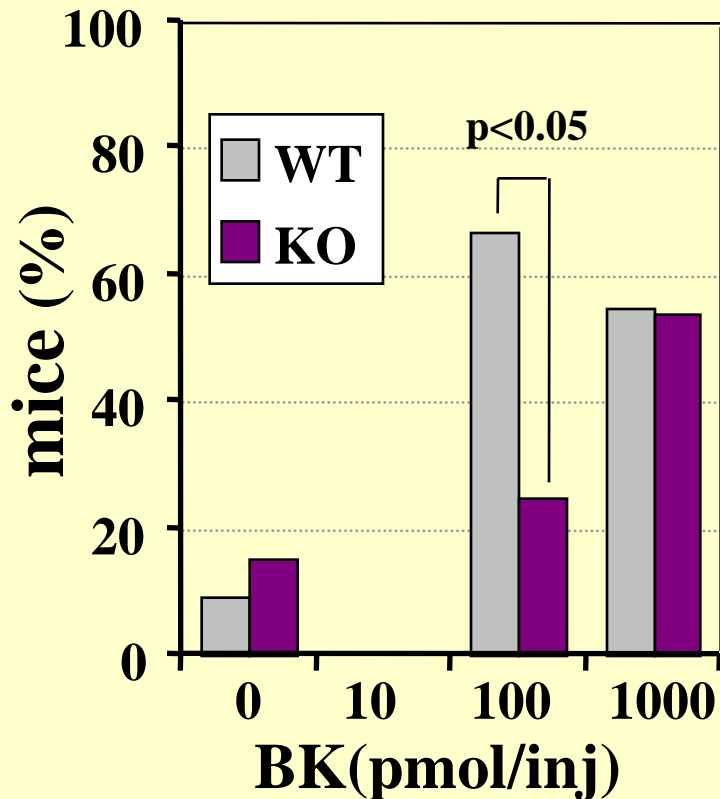


**p<0.01, *p<0.05, ns; not significant by Wilcoxon single-ranks test

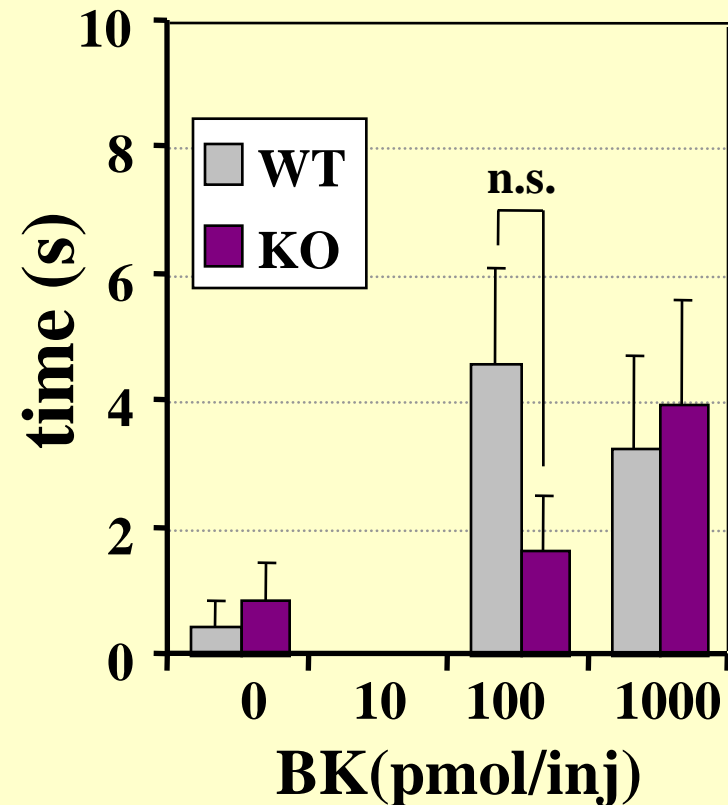
**ブラジキニンによる興奮も
TRPV 1 を介しているか**

フラジキニンによって誘発された疼痛行動 (足なめ、足振り行動) はTRPV1 KOマウスで わずかにしか減弱していなかった

疼痛行動の発現頻度

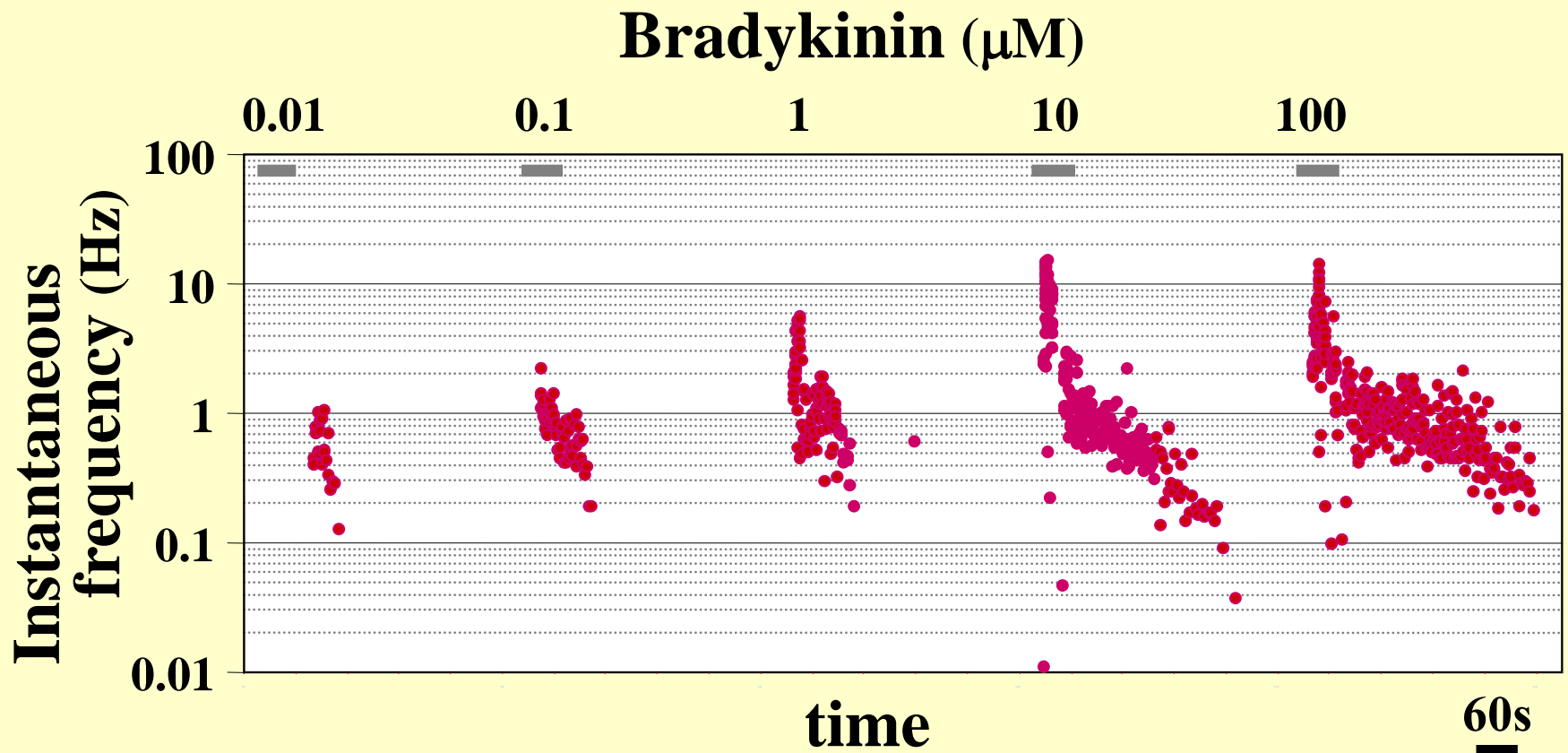


疼痛行動の持続時間



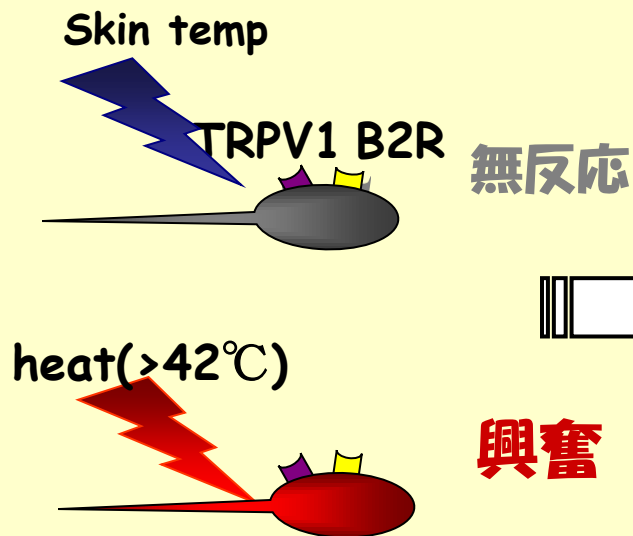
*p < 0.05 by χ^2 -test, ns; not significant by Student's *t*-test

TRPV1 ノックアウトマウスにおける皮膚C-線維受容器のブラジキニンによる興奮

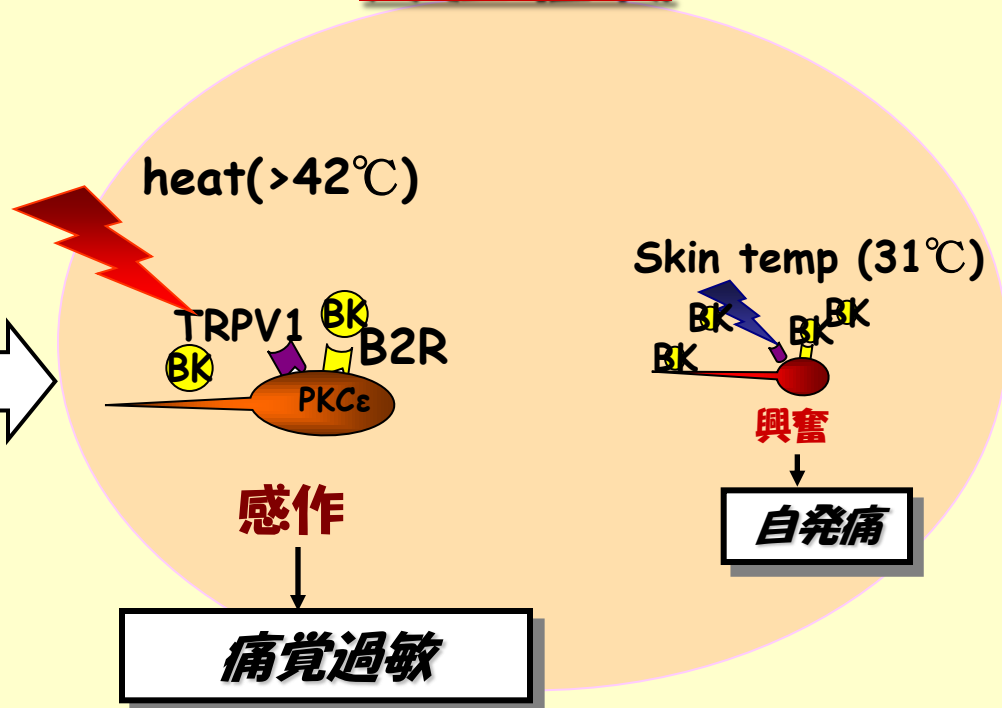


ブラジキニンによる痛み受容器の熱に対する反応の感作にはTRPV1が必須だが、興奮には役割は小さい

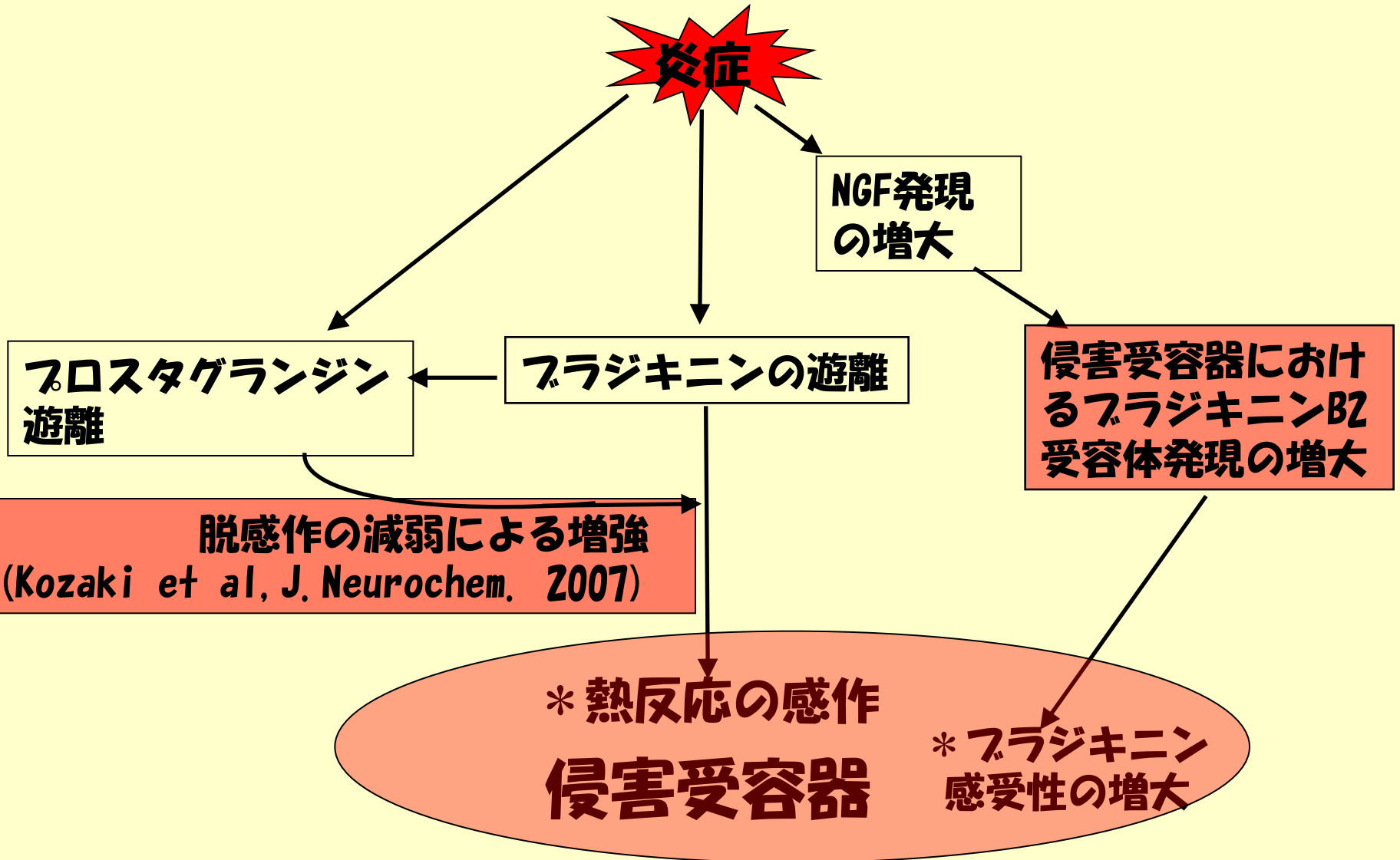
正常組織



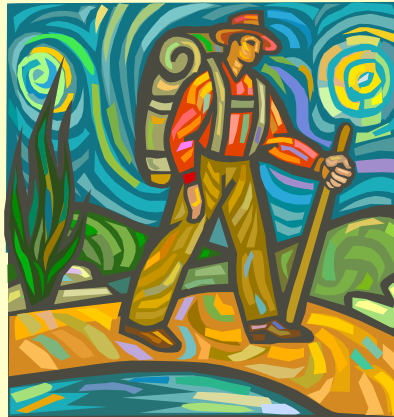
炎症組織



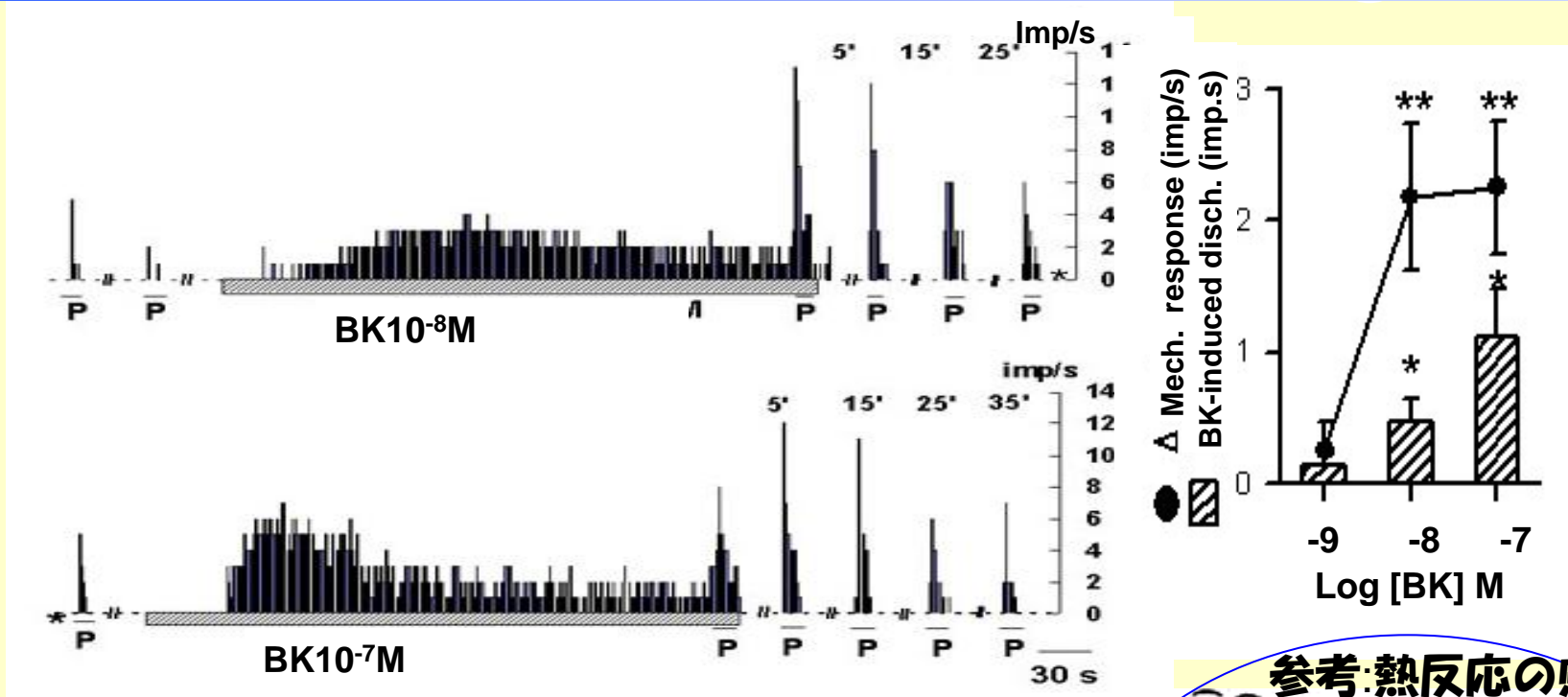
ブラジキニンをめぐる旅



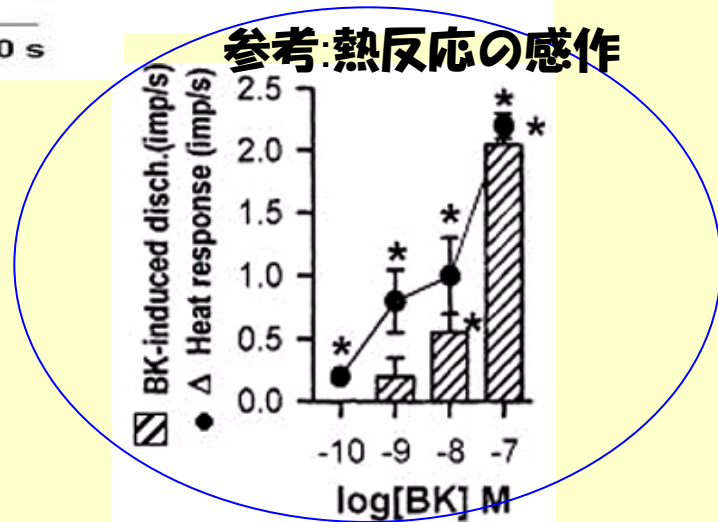
機械痛覚過敏へ



内臓ポリモーダル受容器の機械刺激に対する反応の ブラジキニンによる増強 (イヌ、in vitro)



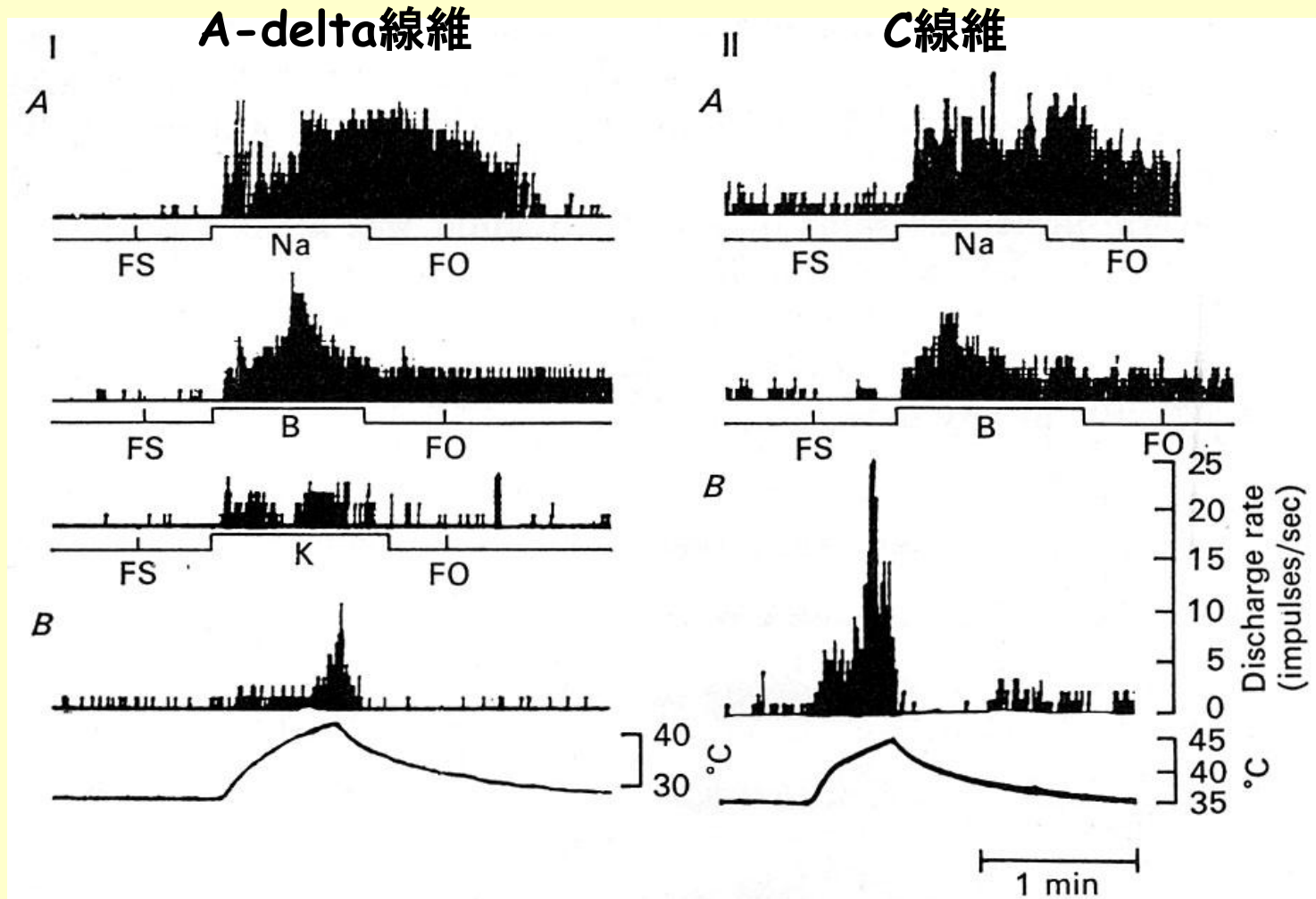
Koda & Mizumura, J.Neurophysiol.2002



内臓から筋へスイッチ

(同時に実験動物をラット、マウスへ
100%切り替えた)

イヌ筋のポリモーダル受容器 (in vivo)



遅発性筋痛

DOMS (Delayed Onset Muscle Soreness)

現象

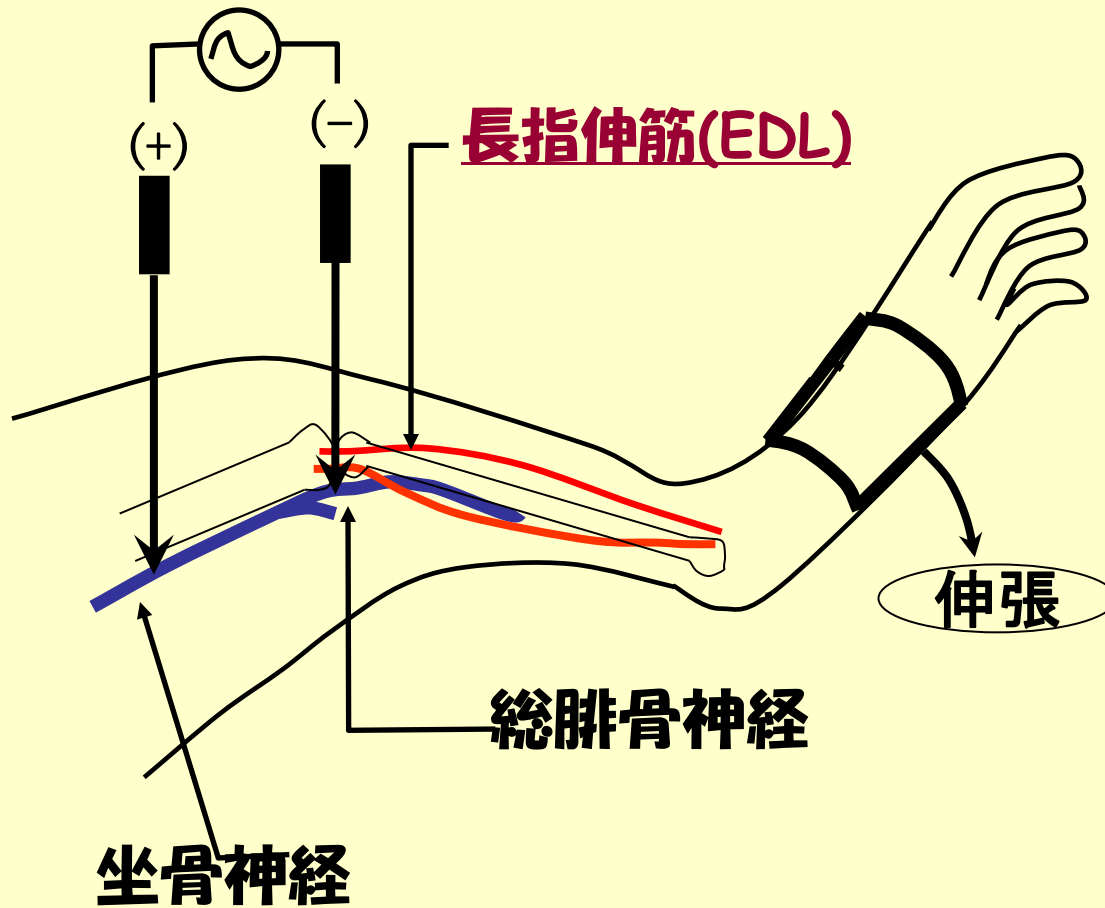
- * 不慣れな運動後、24-48時間して出現し、1週間以内に回復
- * **伸張性収縮**が起こしやすい
- * 自発痛はなく、**収縮時痛**や**圧痛**がある。
- * 筋硬結、トリガーポイント様圧痛点の存在→**筋・筋膜性疼痛のモデル**として使われる

機構についての仮説

- * **乳酸説**
- * **炎症説**
- * **酸化ストレス説**
- * **筋酵素流出説**
- * **微細筋損傷**
- * **結合織の変化**
- * **筋スパズム説**



伸張性収縮 (LC)の負荷方法



コントロール

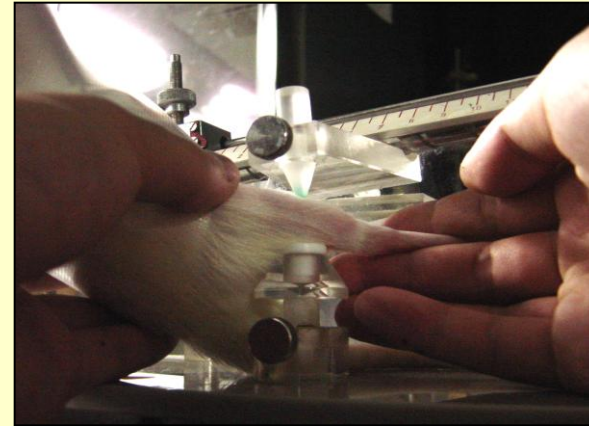


伸張性収縮

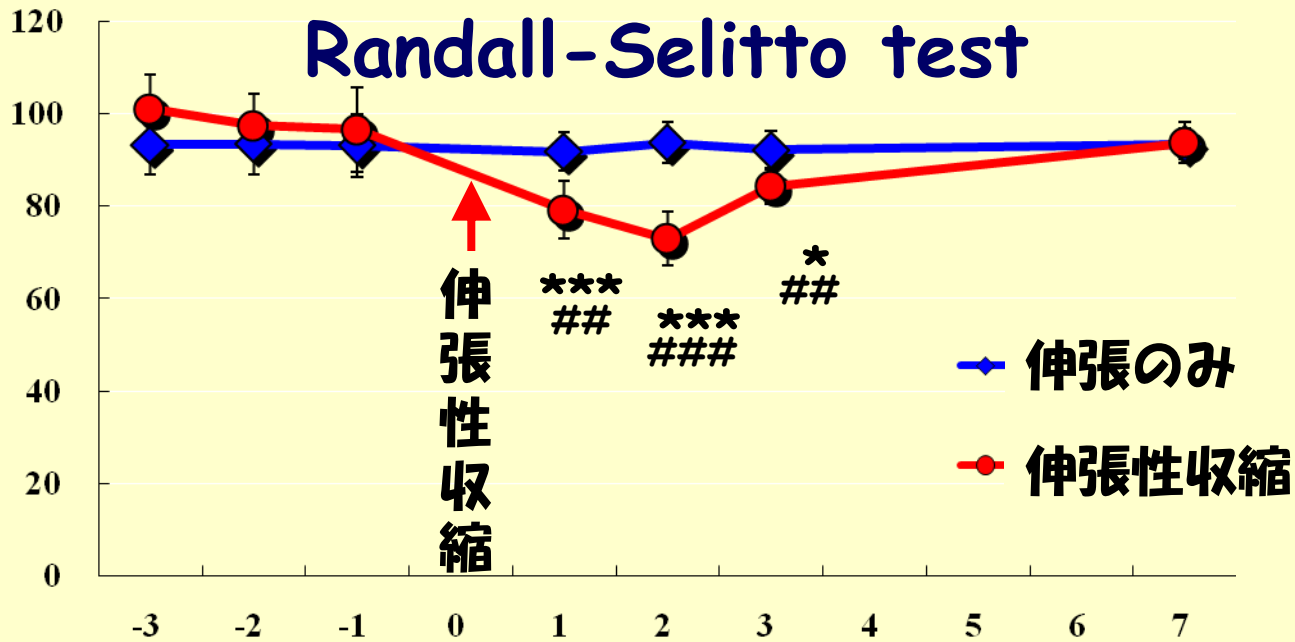


- ◆ stimulus pulse: 50 Hz (duration : 1ms)
- ◆ Contraction: Pause; 1 (s): 3 (s)
- ◆ Repetition; 500 times every 4 sec

機械刺激に対する逃避閾値(筋痛覚閾値)の測定



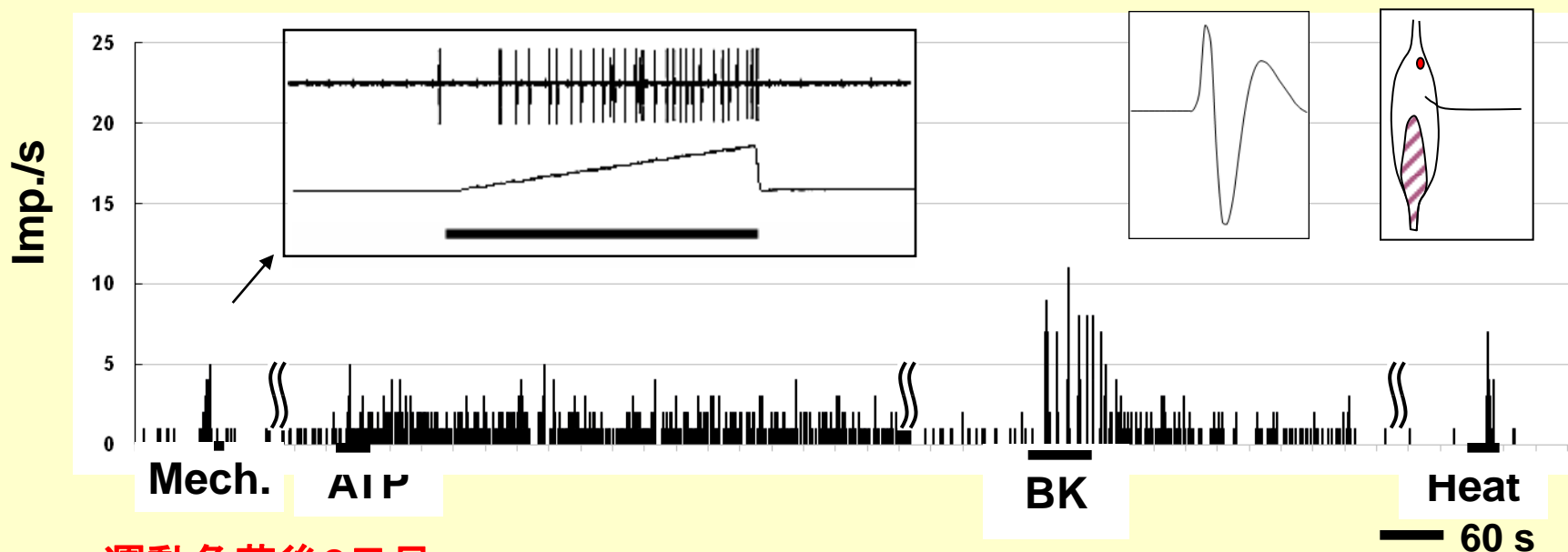
逃避閾値 (グラム重)



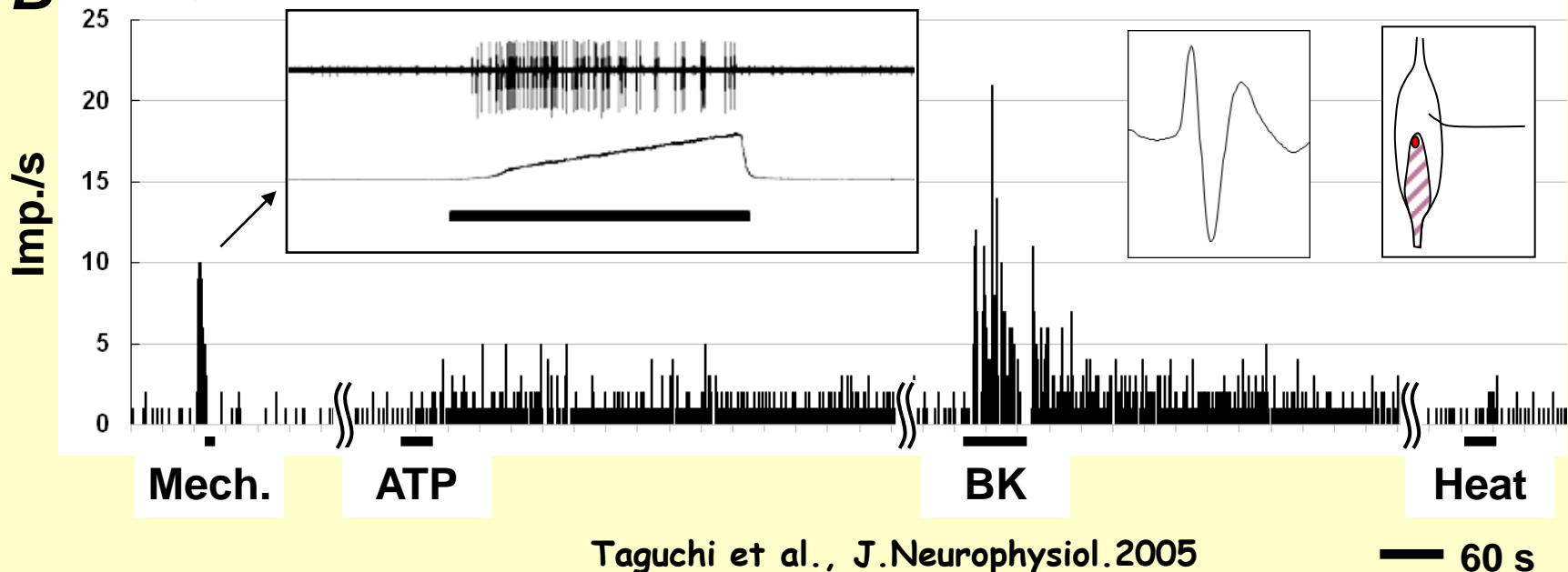
運動負荷後日数

T. Taguchi et al. *J. Physiol* 564 (1):259-268, 2005.

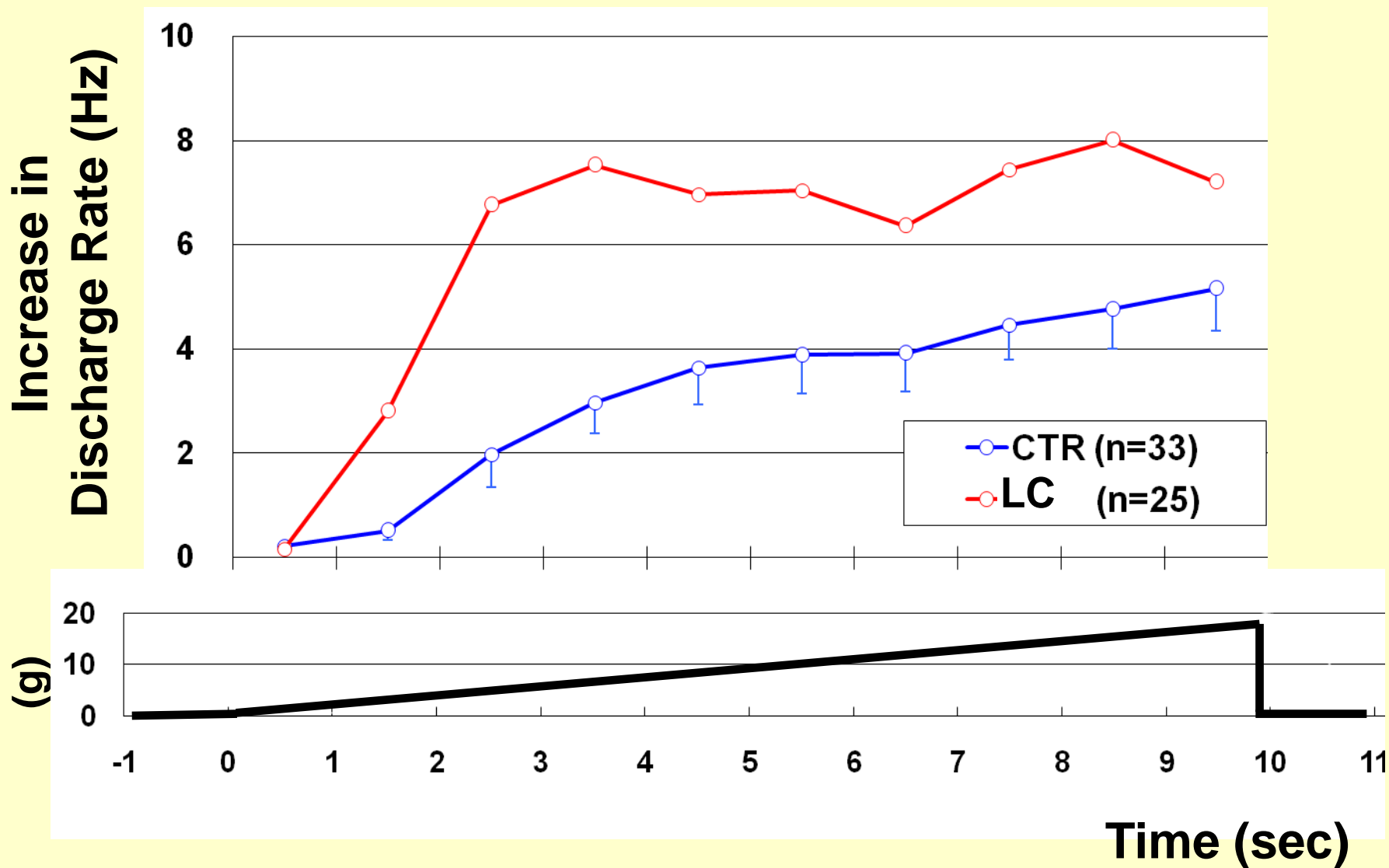
A Control



B 運動負荷後2日目

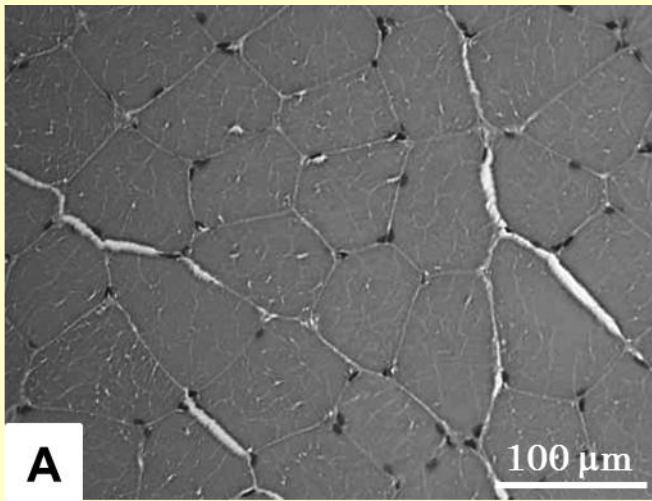


機械刺激に対する反応は運動負荷2日後の筋の細径線維受容器で増大していた

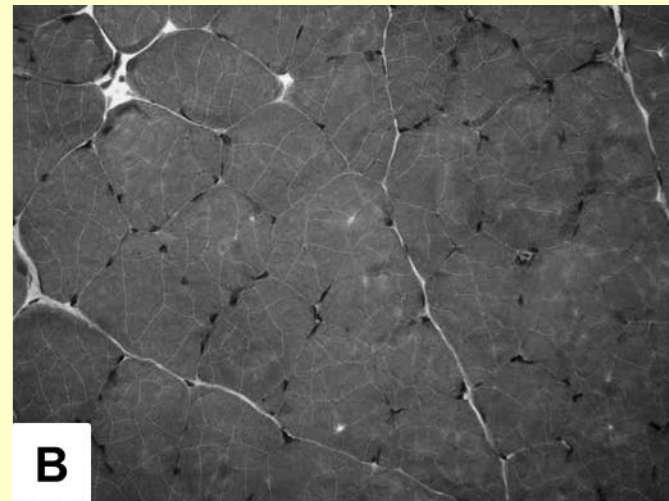


伸張性収縮負荷2日後の筋には、損傷像も炎症像も見られなかった。

運動負荷2日目

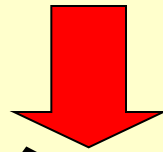


対照



Fujii et al., Pain, 2008

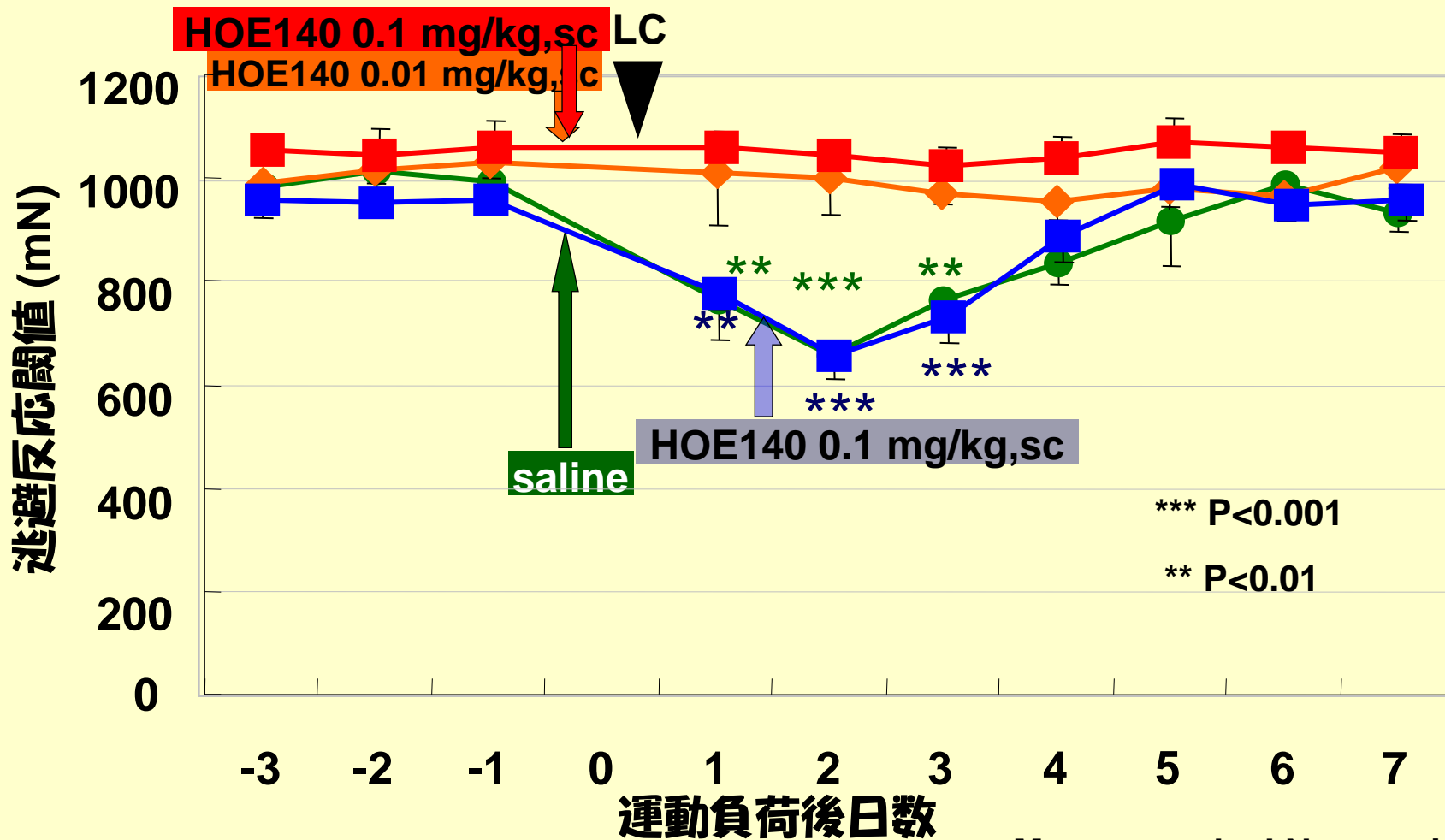
筋細径線維受容器を感作する物は何か



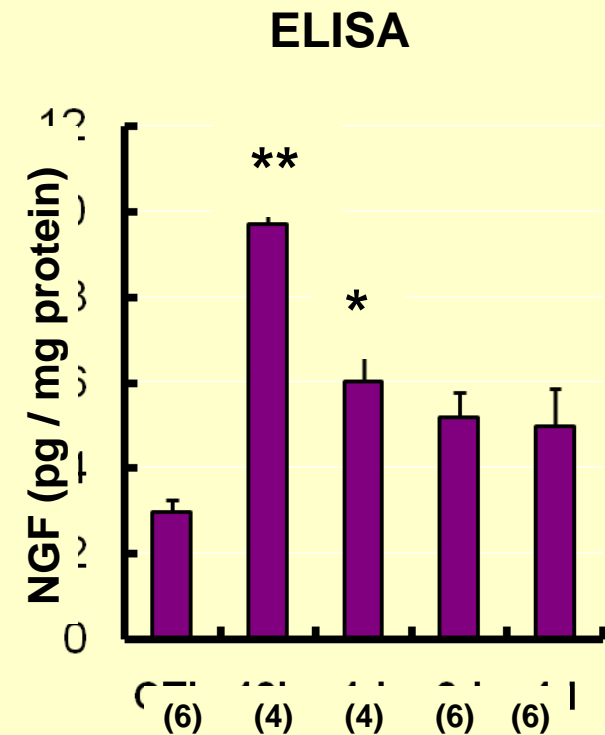
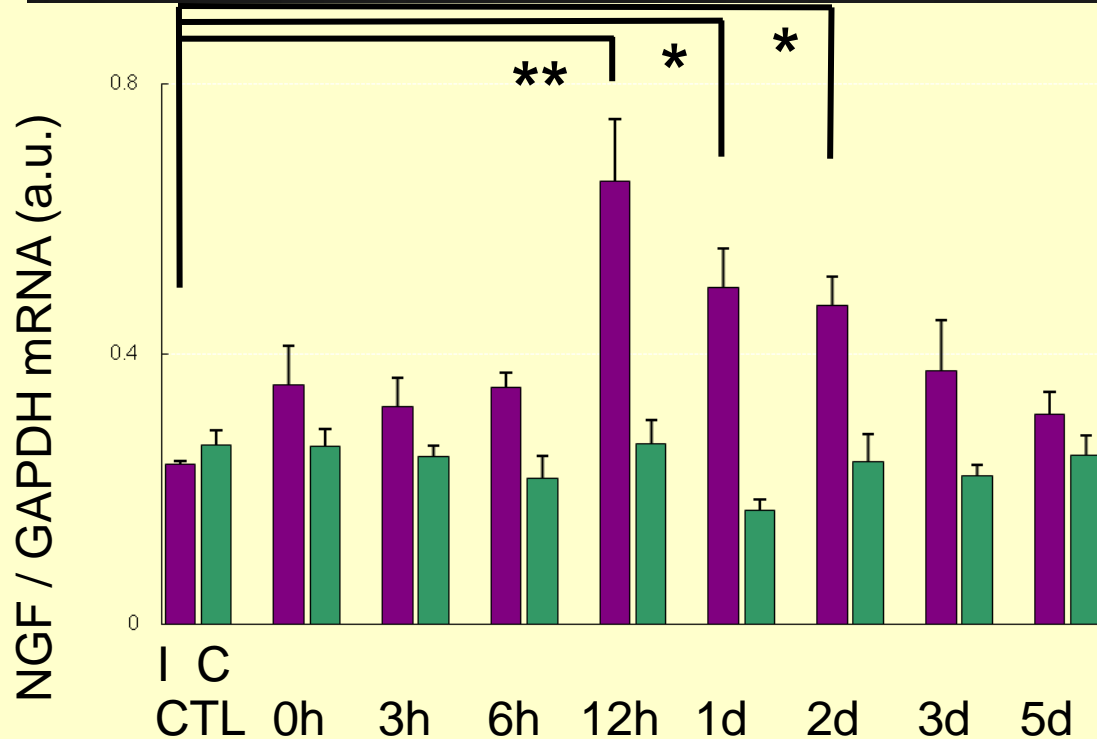
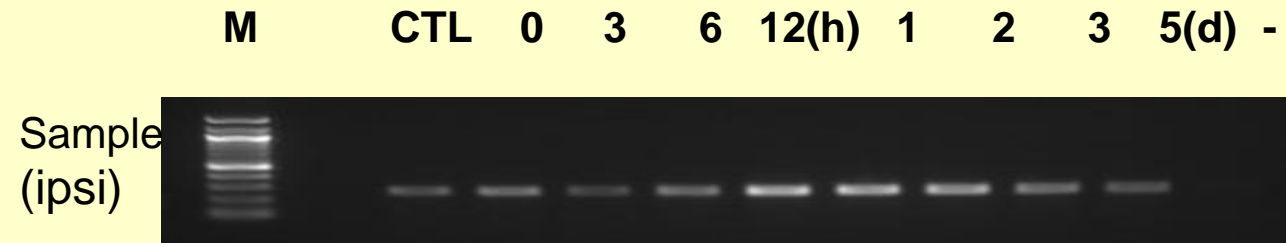
**再びブラジキニン、NGFの重要な、
しかしいままでとは異なる役割**

**抗炎症鎮痛薬が遅発性筋痛抑制に効果があるとの報告がある。そこで投与してみた。COX-1阻害薬は運動負荷前、負荷後2日後に投与してもいずれの時点でも無効であった。COX-2阻害薬は、運動負荷2日後に投与した場合には遅発性筋痛を減弱することはできなかったが、運動前に投与すると遅発性筋痛の発生を抑制した。
(未発表データのためデータを示さず)**

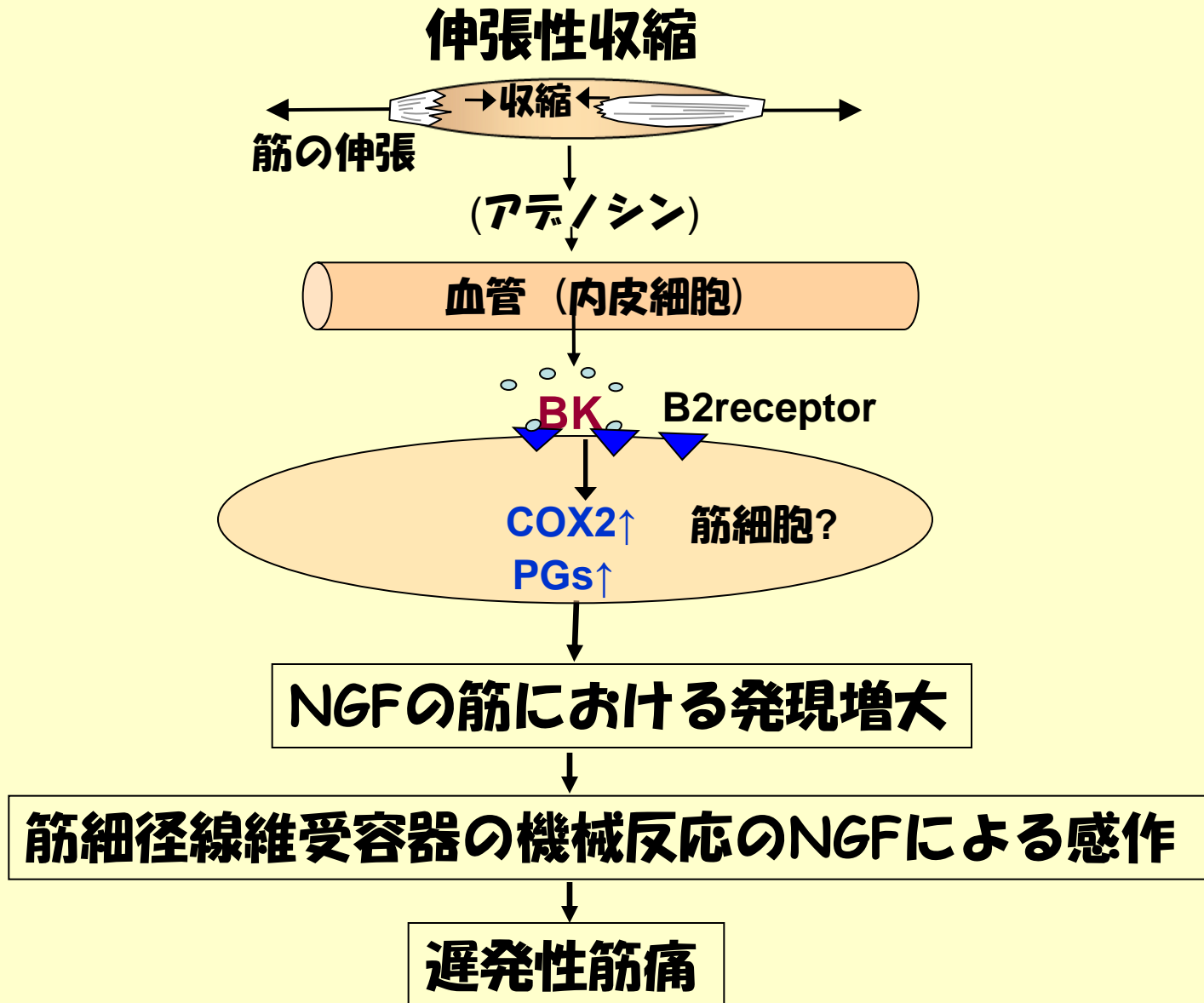
B2拮抗薬HOE140を運動前に投与すると 遅発性筋痛の発現が抑制された (B1拮抗薬はどの時点でも無効であった)



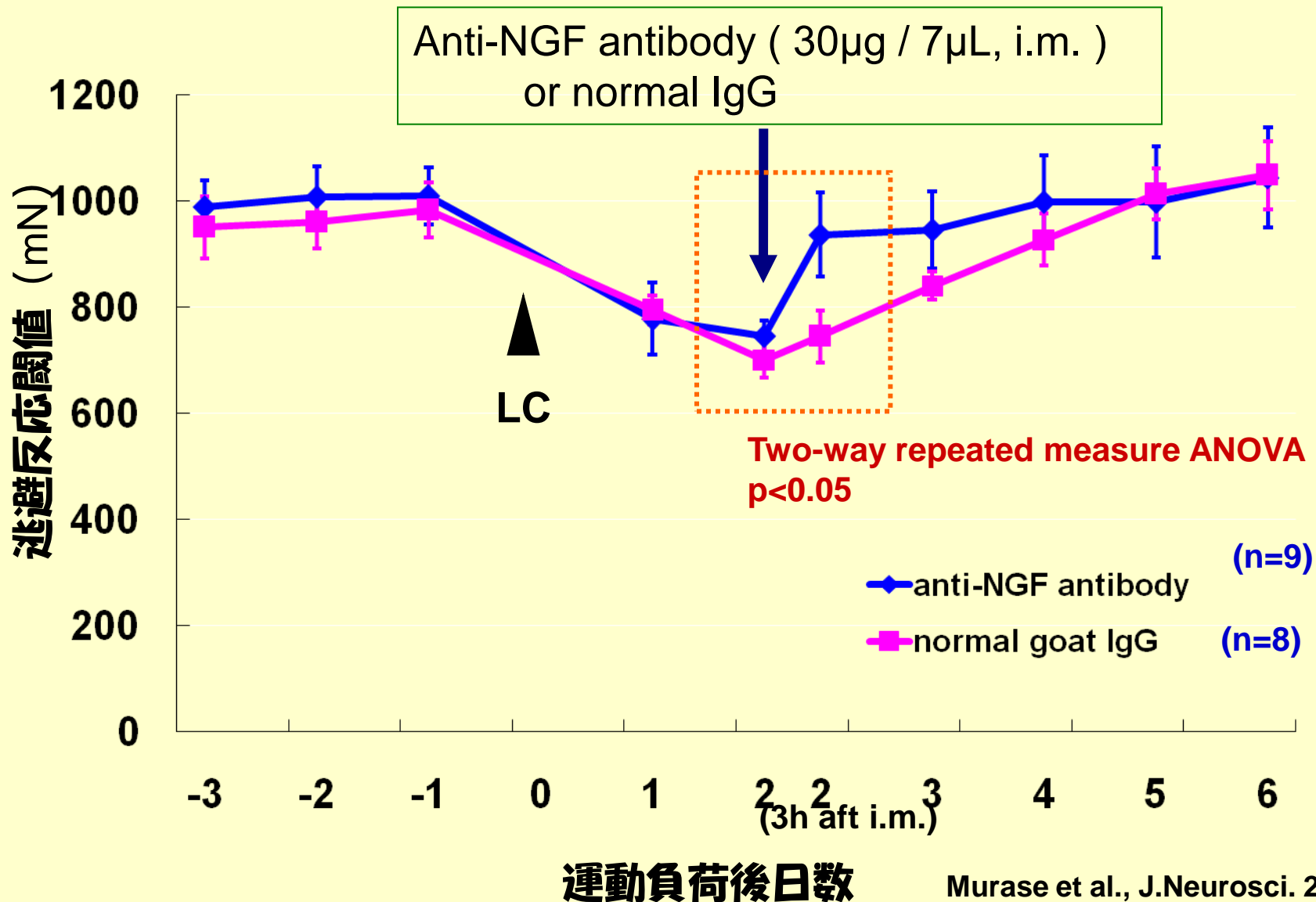
LC負荷した筋においてはNGF(mRNA, 蛋白)の発現が増大していた



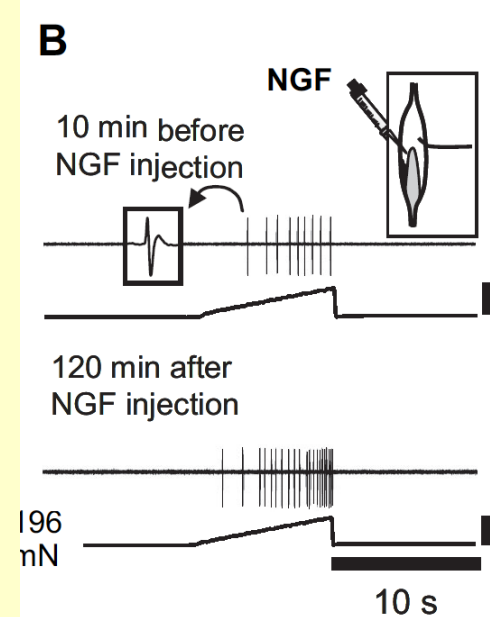
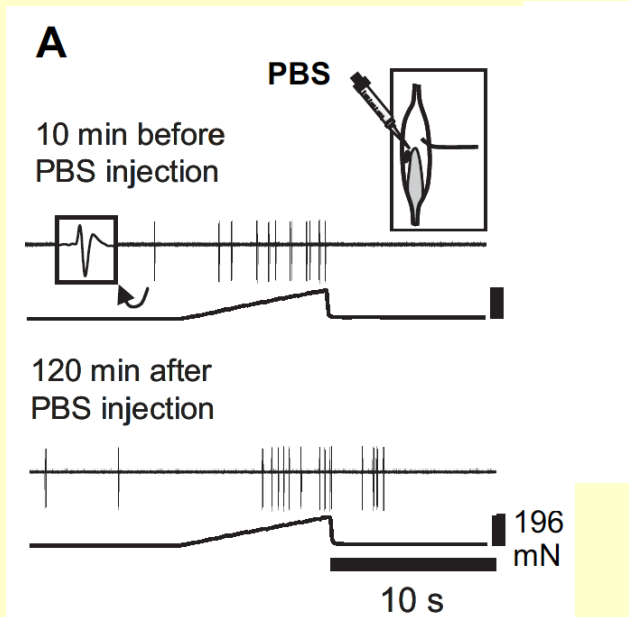
この時点で描いていた遅発性筋痛の発生機構



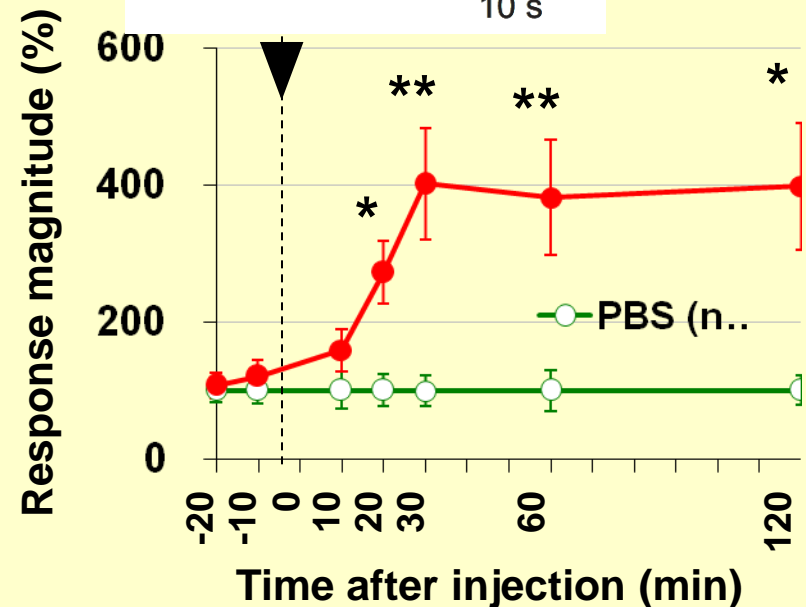
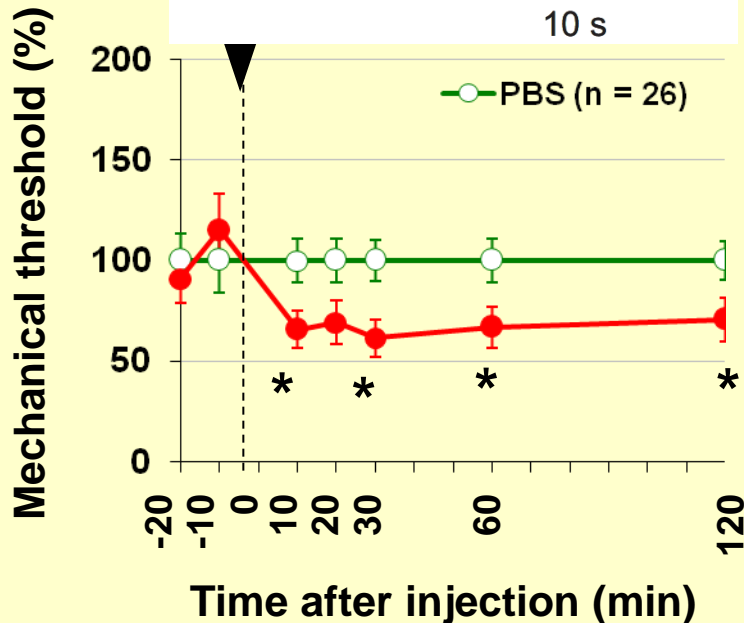
運動後2日目の抗NGF抗体筋注は筋機械痛覚過敏を減弱した



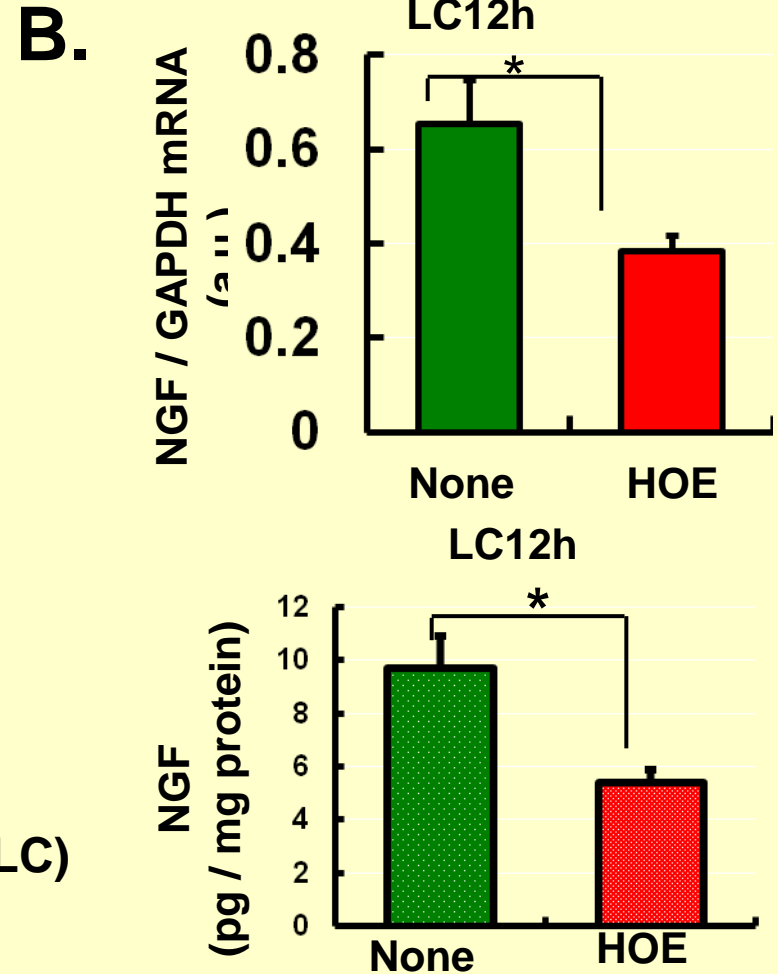
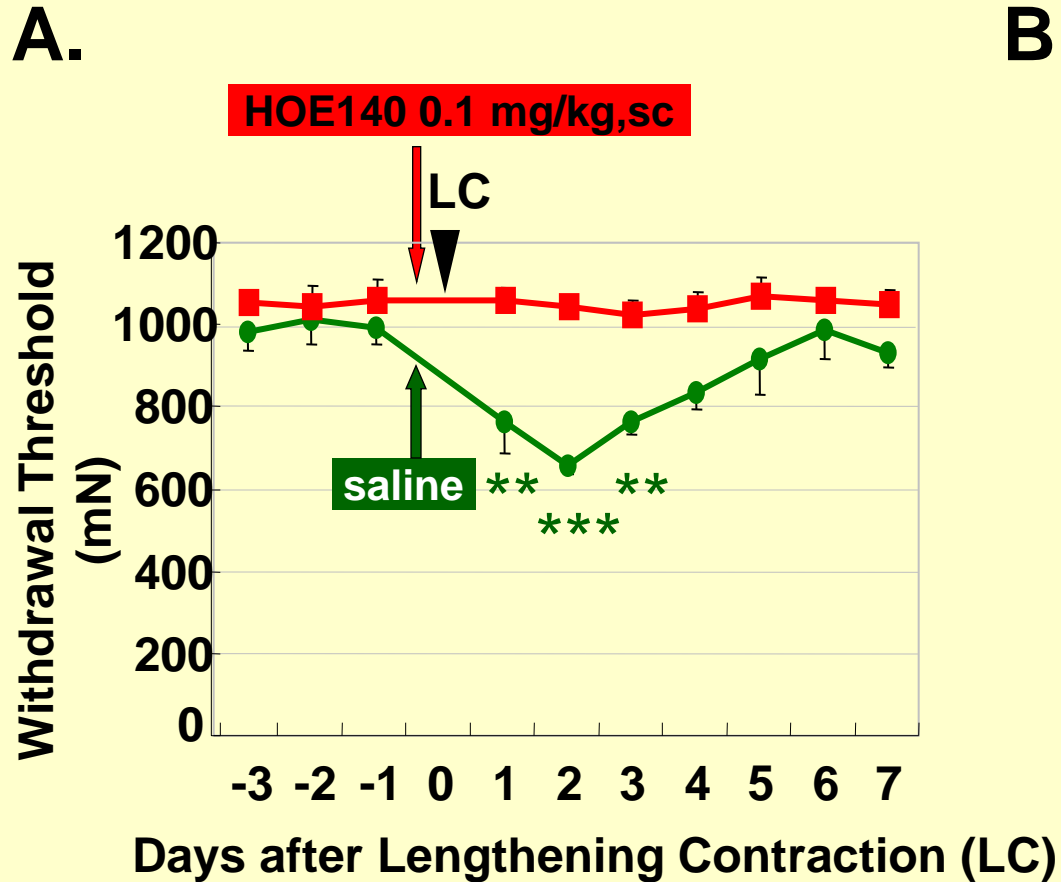
NGFの筋注は筋侵害受容器の機械刺激に対する反応を増強した(取り出し標本による実験)



Murase et al,
J.Neurosci. 2010

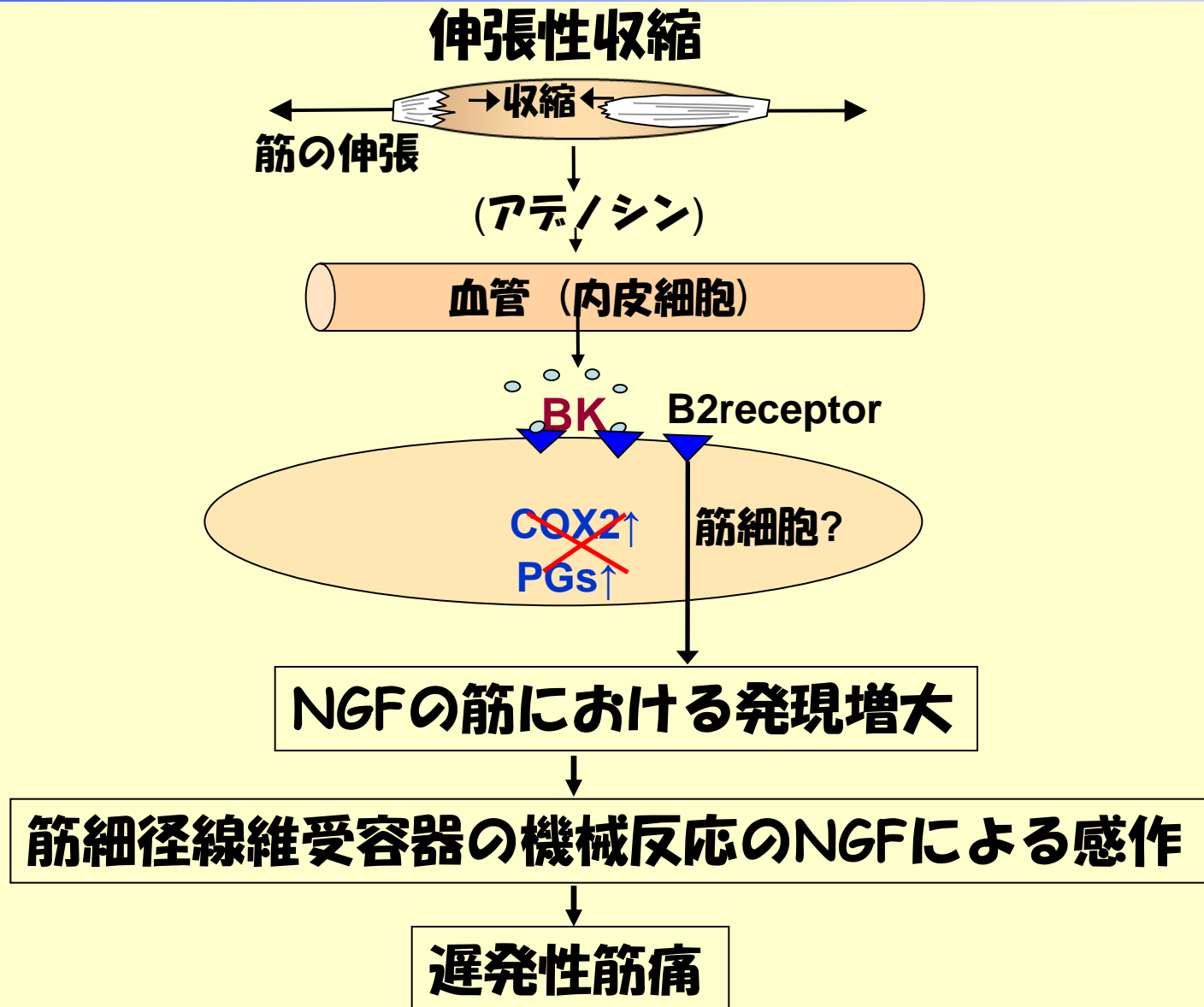


B2ブライキニン受容体アンタゴニストHOE140は運動後の筋におけるNGF発現の増大を抑えた



**しかし、予想に反してCOX-2阻害薬は
NGF発現増大を抑制しなかった。
(データは未発表のため示さず)**

描いていた遅発性筋痛の発生機構の修正



5月の連休頃 の御在所岳



この中に遅発性筋痛発生を抑える妙案が示されています、はてなんでしょう？



答えはロープウェイです

遅発性筋痛は下り坂を降りる時に多く行われる伸張性収縮によって起こりやすい

伸張性収縮を避けるには山を下りるときに、ロープウェイを使うのが妙案！（ただし筋肉は強くなならないかもしれませんが）

**長年に亘りお世話になりました。
心から御礼申し上げます。**

**まだこれからも旅（研究）を
続けますので、よろしくお願
いします。**

