

不活動に伴う痛みに対する神経成長因子 (NGF) の機能的関与

濱上陽平¹⁾、中野治郎²⁾、沖田実²⁾

- 1) 新潟医療福祉大学 理学療法学科
- 2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 運動障害リハビリテーション学研究室

【背景・目的】近年、骨折後のギプス固定などに伴う四肢の一部の不活動、あるいは安静臥床に伴う全身の不活動が痛みを惹起することが明らかになっている¹⁾。この不活動に伴う痛みは運動器慢性疼痛の発症原因の一つと考えられ、本邦では成人人口の15.4%が運動器慢性疼痛を有しており²⁾、医療経済的に多大な損失を生じている。今後、さらなる高齢化社会に向かう我が国において、運動器慢性疼痛患者の増加は大きな社会問題になることが予想され、不活動に伴う痛みの発生メカニズムを解明することは、運動器慢性疼痛の治療・予防戦略開発の観点から極めて重要である。

これまでに我々は、ラットの足関節をギプス固定した不活動モデルを用い、不活動性疼痛の詳細な発生過程や病態を解明してきた。その結果、不活動開始2週目から痛みが発生し始め、その後、不活動期間の延長とともに痛みが増悪することがわかった^{3),4)}。また、その病態を解明するため組織学的観察を行ったところ、足底の表皮におけるA線維や痛覚伝達を担うC線維の側枝発芽や、神経栄養因子 (NGF)、TRPV1、P2X3 などの痛み関連物質/イオンチャネルの発現増加が観察された^{3),5)}。これらの結果から、表皮で発現増強するNGFが上記の皮膚組織の変化を引き起こす標的分子の最重要候補ではないかと推測している。なぜなら、痛みの内因性メディエーターとして知られるNGFは、炎症時のみならず非炎症時においても末梢組織の様々な細胞から産生され、侵害受容線維の感受性を亢進させるとともに、神経細胞における痛み関連受容体の機能や発現を増強することが明らかになっているためである。しかし、このようなNGFの働きが不活動性疼痛モデルの皮膚において同様に機能しているか否かは明らかになっておらず、この解明が進めば不活動由来の痛みの発生メカニズムの分子基盤が明らかになるとともに、運動器慢性疼痛に対する創薬開発につながる可能性を秘めている。

【方法】8週齢のWistar系雄性ラットを1) 4週間通常飼育する対照群、2) 右足関節を4週間ギプスで固定し、不活動に曝した足底皮膚に対して抗NGF中和抗体を投与する抗NGF群、3) 右足関節を4週間ギプスで固定し、疑似処置としてIgG投与を行うSham群に振り分けた。実験期間中は週1回、機械刺激ならびに熱刺激に対する痛覚閾値を測定した。また、不活動側足底皮膚にお

いて、A線維、C線維、NGF、TRPV1、P2X3に対する免疫組織化学染色を施し、それらの解析をおこなった。

【結果】抗NGF群のA線維ならびにC線維の密度はSham群に比べ有意に低値を示した。Sham群および抗NGF群は不活動12日より機械的痛覚過敏が発生し、これらは不活動27日まで不活動期間の延長に伴い顕著になったが、この2群間に有意な差はみられなかった。また、Sham群は不活動17日より熱痛覚過敏が発生し、不活動27日まで持続した一方で、抗NGF群は不活動22日より熱痛覚過敏が確認されたものの、不活動27日ではSham群の熱痛覚閾値と比較して有意に高値を示し、抗NGF中和抗体によって不活動に伴う熱痛覚過敏の程度が軽減することが明らかとなった。

【考察】以上より、不活動性疼痛モデルにおいて、NGFは不活動に伴う痛みの中でもとくに熱痛覚閾値の低下に関与することが明らかとなり、また、痛覚過敏の発生機序の一部に足底の表皮におけるA線維やC線維の側枝発芽が関与する可能性が示唆される。

【結論】ギプス固定などに伴う四肢の一部の不活動は、末梢組織の変調をきたすことにより痛みが生じることが推察される。また、本研究は末梢に対する直接的な理学療法的治療開発、あるいは新規薬剤開発を進めるうえで十分に意義があると考えられる。

【文献】

- 1) Terkelsen A: Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia, *Anesthesiology*, 109: 297-307, 2008.
- 2) Nakamura M: Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan, *J Orthop Sci*, 16: 424-432, 2011.
- 3) Nakano J: Changes in hind paw epidermal thickness, peripheral nerve distribution and mechanical sensitivity after immobilization in rats, *Physiol Res*, 61: 643-637, 2012.
- 4) Hamaue Y: Immobilization-induced hyper-sensitivity associated with spinal cord sensitization during cast immobilization and after cast removal in rats, *J Physiol Sci*, 63: 401-408, 2013.
- 5) Sekino Y: Sensory hyperinnervation and increase in NGF, TRPV1 and P2X3 expression in the epidermis following cast immobilization in rats, *Eur J Pain*, 18: 639-648, 2014.

【謝辞】本研究は、研究活動スタート支援 (15H06500) の助成を受けて行われた。