

モデル動物を用いた慢性疲労症候群のメカニズム解明

田口徹¹⁾、歌大介²⁾、若月康次³⁾、坪島功幸⁴⁾、西条寿夫⁴⁾

1) 新潟医療福祉大学 理学療法学科

2) 富山大学 医学薬学研究部 応用薬理学教室

3) 名古屋大学大学院 医学系研究科 機能解剖学講座

4) 富山大学 医学薬学研究部 システム情動科学講座

【背景・目的】慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome, CFS)は筋痛性脳脊髄炎(myalgic encephalomyelitis, ME)ともよばれ、耐えがたい疲労を主訴とし、痛みをはじめとする多様な随伴症状を呈する難治性疾患である。国内では人口の約0.3% (36万人) が罹患していると推定されているが、社会的認知度の低さや基礎研究が遅れていることなどから、有効な治療法は確立されていない。近年、CFSのモデル動物が開発され、CFSの痛みの発症に脊髄ミクログリアの活性化が関与すると報告され、その病態機構の一端が明らかになった。しかし、CFSの痛みを発生・伝達する末梢神経・脊髄機構や脊髄ニューロンにおけるシナプス伝達機構の変容は未解明である。

そこで本研究では、CFSのモデル動物を用い、以下の解明を試みた。(1) 痛覚受容の入口となる末梢侵害受容器の応答変化、(2) 痛覚情報伝達に重要な脊髄後角表層ニューロンの応答変化、(3) 脊髄後角表層ニューロンへの興奮性および抑制性シナプス入力の変化。

【方法】 CFS モデルは、深さ 1.5 cm の水を張ったケージ内で 5 日間飼育する複合持続ストレスをラットに負荷し作製した¹⁾。末梢侵害受容器応答の変化は Taguchi ら²⁾の方法に準じ、単一神経記録法による電気生理学的手法により記録・解析した。また、脊髄後角表層ニューロンからの細胞外記録および *in vivo* パッチクランプ法は Furue ら³⁾の方法に準じて行った。CFS モデル作製後、ラットをウレタン麻酔し、脳脊髄定位固定装置に固定した。実体顕微鏡下に胸腰髄を露出し、記録電極を L4~L5 腰髄背側面から刺入した。脊髄後角ニューロンの細胞外記録およびシナプス入力のパッチクランプを行い、以下の項目を記録・解析した。(a) ニューロンの自発放電、(b) 定量的機械刺激に対する発火頻度、(c) 自発性興奮性シナプス後電流 (EPSC) の振幅と頻度、(d) 自発性抑制性シナプス後電流 (IPSC) の振幅と頻度。

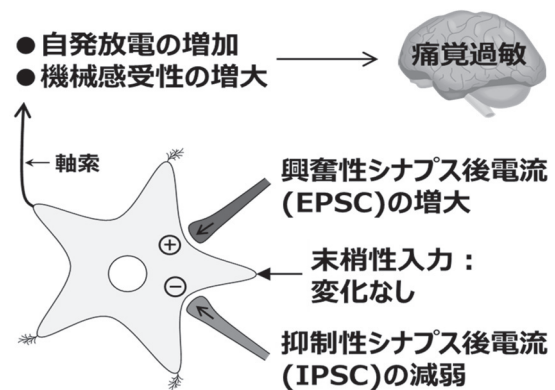
なお、本研究は富山大学動物実験委員会の承認を受け、関連する利益相反はない。

【結果】 (1) CFS モデルでは対照群と比較し、侵害受容器の一般的特性 (神経伝導速度、自発放電頻度、受容野の大きさ) や痛み刺激応答 (機械・冷・熱反応) に有意な変化はなかった。一方、(2) CFS モデルの脊髄後角表層ニ

ューロンの自発放電頻度は対照群と比較して有意に高かった。(3) 定量的機械刺激に対するニューロンの発火頻度は CFS モデルで有意に高かった。また、CFS モデルにおいてのみ、ニューロンの自発放電頻度と機械刺激による放電頻度との間に正の相関を認めた。(4) CFS モデルでは対照群と比較してニューロンの自発性 EPSC の振幅と頻度が有意に高かった。(5) CFS モデルでは対照群と比較してニューロンの自発性 IPSC の振幅と頻度が有意に低かった。

【考察】 CFS モデルの末梢神経系では痛覚受容をにう侵害受容器に変化はみられなかったが、脊髄では後角表層ニューロンへの興奮性シナプス入力が増大し、逆に、抑制性シナプス入力が増弱することがわかった。

【結論】 上述のような脊髄後角におけるシナプス入力の変化は、ニューロンの自発放電や機械感受性の亢進を介して CFS の痛覚過敏を発症する可能性があると考えられる (下図)。



【謝辞】 本研究は、科研費基盤(B) (JP16H03202)、AMED-CREST (18gm0810010h0603)、新潟医療福祉大学・研究奨励金の助成を受けて行った。

【文献】

- 1) Yasui M : A chronic fatigue syndrome model demonstrates mechanical allodynia and muscular hyperalgesia via spinal microglial activation. *Glia*, 62: 1407-1417, 2014.
- 2) Taguchi T : Augmented mechanical response of muscle thin-fiber sensory receptors recorded from rat muscle-nerve preparations *in vitro* after eccentric contraction. *J Neurophysiol*, 94: 2822-2831, 2005.
- 3) Furue H : Responsiveness of rat substantia gelatinosa neurones to mechanical but not thermal stimuli revealed by *in vivo* patch-clamp recording. *J Physiol*, 521 : 529-535, 1999.