

## 遅発性筋痛モデルの筋機械痛覚過敏におけるTRPA1チャンネルの役割

太田大樹, 田口徹

新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科

【背景・目的】 遅発性筋痛(DOMS)は、慣れない運動後に遅れて発症する骨格筋由来の機械痛覚過敏であり、特にアスリートや肥満患者など継続的な運動が必要な場合に重大な症候であるが、その発症メカニズムには不明な点が多い。我々はこれまで、Transient receptor potential(TRP)チャンネルV1やV4がDOMSにおける筋機械痛覚過敏に深く関与することを報告した<sup>1)</sup>。一方、別のサブタイプであるTRPA1は機械刺激感受性を持つイオンチャンネルであると考えられているが、DOMSへの関与は不明である。そこで本研究では、TRPA1がDOMSに関与するか行動薬理学および分子生物学的手法により調べた。

【方法】 ラット足関節背屈筋に伸張性収縮(LC)を負荷し、筋機械逃避閾値が低下した DOMS モデルラットに対し、選択的 TRPA1 阻害薬(HC-030031)を筋注射し、筋機械逃避閾値を測定した。また、野生型マウスおよび TRPA1 ノックアウトマウス(KO)の腓腹筋にそれぞれ LC を負荷し、筋機械逃避閾値を測定した。さらに、LC を負荷した野生型マウスおよび TRPA1 KO の腓腹筋において、神経成長因子(NGF)ならびにシクロオキシゲナーゼ 2(COX-2)の mRNA 発現を、リアルタイム PCR を用いて定量した。なお、本研究は新潟医療福祉大学倫理委員会の承認を受け、関連する利益相反はない。

【結果】 ①DOMS モデルラットにおいて、HC-030031 (10  $\mu$ mol)投与群では LC により低下した筋機械逃避閾値に比べ閾値の有意な上昇がみられた(図 1A)。②野生型マウスの筋機械逃避閾値は LC 負荷によって有意な低下がみられたが、TRPA1 KO ではみられなかった。③野生型マウスでは LC 負荷 3 時間後に NGF mRNA の有意な発現上昇がみられたが、TRPA1 KO ではみられなかった(図 1B)。一方、COX-2 mRNA は野生型マウスと同様に TRPA1 KO においても有意な発現上昇がみられた。

【考察】 結果①②より、TRPA1 は DOMS の筋機械痛覚過敏に関与することが考えられた。また結果③より、TRPA1 は DOMS における NGF 産生に関与することが明らかとなった。先行研究<sup>2)</sup>において NGF は DOMS の末梢感作に関与することが明らかとなっていることから、TRPA1 は NGF を介して DOMS における機械痛覚過敏を引き起こすと考えられる。

【結論】 TRPA1 は、NGF を介し DOMS における機械痛覚過敏に関与することが明らかとなった。本研究の成果は、DOMS の発症機構解明に向けた重要な知見になると考えられる。

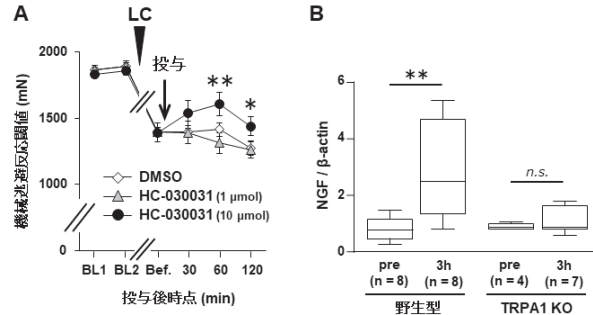


図 1 主な実験結果

A. 筋機械逃避反応閾値の推移を示す。LC 後低下した逃避反応閾値は、高濃度の TRPA1 阻害薬 (HC-030031, 10  $\mu$ mol) の筋注によって、DMSO 群 (コントロール群) に比べ有意に上昇した。B. LC 前ならびに LC3 時間後の NGF mRNA 発現レベルを示す。TRPA1 KO マウスでは、LC 負荷 3 時間後に NGF mRNA の有意な発現上昇は認められなかった。

【謝辞】 本研究は、科研費特定領域研究(21026015)、科研費基盤(B) (23390154)の助成を受けて行った。

### 【文献】

- Ota H : TRPV1 and TRPV4 play pivotal roles in delayed onset muscle soreness. PLoS One, 8 : e65751, 2013.
- Murase S : Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed-onset muscle soreness). J Neurosci. 30(10) : 3752-3761, 2010.