

## 線維筋痛症治療薬の脊髄作用機序

田口徹<sup>1)</sup>、歌大介<sup>2)</sup>、坪島功幸<sup>3)</sup>、西条寿夫<sup>3)</sup>

1) 新潟医療福祉大学 理学療法学科

2) 富山大学大学院 医学薬学研究部 応用薬理学

3) 富山大学大学院 医学薬学研究部 システム情動科学

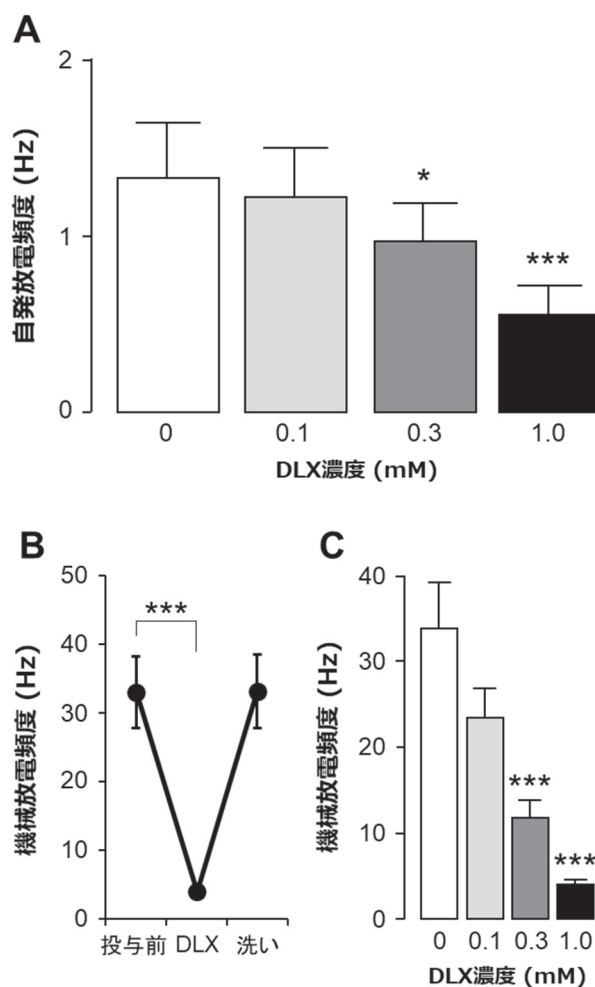
【背景・目的】線維筋痛症(FM)は広範囲に及ぶ強い痛みを主訴とする慢性疼痛疾患である。本邦では約 200 万人が罹患していると推計され、患者の日常生活や QOL は著しく制限されるため、リハビリテーション領域での重要性が注目されている。現在、FM の病態機構は未解明であるが、脊髄での下行性疼痛抑制に関わるセロトニンやノルアドレナリンなどの神経伝達物質の枯渇がその原因として挙げられている。また、近年、セロトニンやノルアドレナリンの再取り込み阻害薬(SNRI)が FM 患者の治療薬として有効であるという知見が得られている。しかしながら、その詳細な鎮痛機構は不明である。

そこで本研究では生体アミンの枯渇剤であるレセルピンを投与し、下行性疼痛抑制系を機能減弱させた FM モデルラットを用い、SNRI であるデュロキセチン(DLX)が FM に対して疼痛緩和を生じる神経生理学的メカニズムを脊髄レベルで解明することを目的とした。

【方法】先行研究に準じ、生体アミンの枯渇剤であるレセルピン (1 mg/kg) をラットの背部皮下に投与し、FM モデルを作製した<sup>1)</sup>。FM モデル作製の成否はレセルピン投与後の顕著な体重低下から確認した。痛覚過敏の発症が明らかなレセルピン投与後 1 日目にラットをウレタンで麻酔し、脳脊髄定位固定装置に固定した。椎弓切除術を施した後、後肢の痛覚情報伝達を担う L4 および L5 腰髄の後角表層ニューロンから、その活動をインビボ細胞外記録法により電気生理学的に記録・解析した。解析項目は、①安静時の自発放電、および②受容野への定量的機械刺激(60 g)に対する機械反応とした。SNRI として DLX (0~1.0 mM) を用い、これを脊髄表面に灌流投与し、①および②の変化を記録・解析した。

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】FM モデルラットでは脊髄後角表層ニューロンの自発放電頻度が顕著に上昇した。これに対し、DLX を脊髄表面投与すると FM モデルで上昇した自発放電頻度が投与濃度依存的に減少した (図 A)。同様に FM モデルラットでは脊髄後角表層ニューロンの機械刺激に対する放電頻度が顕著に上昇した。これに対し、DLX を脊髄表面投与すると、投与前に上昇した機械放電頻度が有意に減少した (図 B)。この DLX による機械放電頻度の減少は、投与濃度依存的であった (図 C)。



【考察・結論】DLX はノルアドレナリンやセロトニンなど、モノアミンの再取り込みを阻害する薬理作用をもつ。これにより、シナプス領域のモノアミン量が増加したことで、下行性疼痛抑制系の機能が回復し、FM モデルで増大した自発放電頻度および機械反応が減弱したと考えられる。

SNRI である DLX は線維筋痛症で感受性が亢進した脊髄後角表層ニューロンの活動を抑制することで鎮痛効果を示す可能性がある。

【謝辞】本研究は、科研費基盤(B) (19H03987)、AMED-CREST (19gm0810010h0604)、新潟医療福祉大学研究奨励金 A、私立大学研究ブランディング事業「リハビリテーション科学とスポーツ科学の融合による先端的研究拠点 (SHAIN) プロジェクト」(SHAIN19-07)の助成を受けて行った。

## 【文献】

1) Nagakura Y : Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. Pain, 146 : 26-33, 2009.