

## 機械痛覚に関わる神経・分子機構の探索

田口徹<sup>1)</sup>、太田大樹<sup>1)</sup>

1) 新潟医療福祉大学 理学療法学科

【背景・目的】 過度な機械刺激を痛みとして知覚するプロセス(機械痛覚)は、外傷などの危険から生体を遠ざけ、その生存率を高めるのに役立つと考えられる。近年、触覚などの軽微な機械刺激を受容する仕組みが明らかになりつつあるが、機械痛覚のメカニズムは大きな謎であり、そのセンサーとなる分子実体も不明である。最近になり、1次求心性感覚神経で特異的に TRPV2 を欠損したコンディショナルノックアウトマウス (TRPV2-cKO マウス)を用いた行動学的解析より、機械痛覚の候補分子として TRPV2 が報告された<sup>1)</sup>。しかしながら、TRPV2-cKO マウスの機械痛覚行動の減弱をもたらす末梢神経機構は明らかでない。

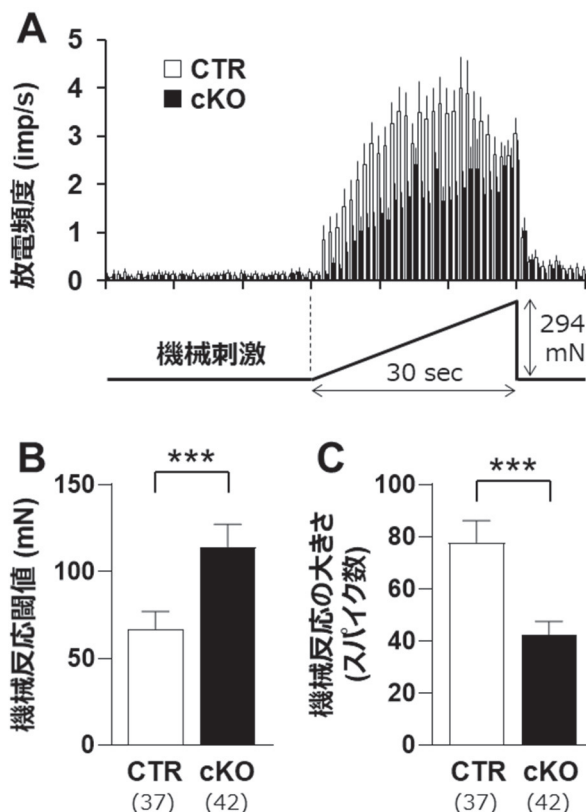
そこで本研究では、TRPV2-cKO マウスを用い、末梢侵害受容器の一般的特性や痛み刺激応答を電気生理学実験より定量的かつ体系的に記録・解析し、機械痛覚に関わる末梢神経・分子機構の解明を試みた。

【方法】 1次求心性感覚神経で特異的に TRPV2 を欠損した TRPV2-cKO マウスを用いた<sup>1,2)</sup>。炭酸ガス吸入による安楽死後、伏在神経-後肢皮膚のインビトロ標本作製した。先行研究に準じ、単一神経記録法を用いた電気生理学的解析より、皮膚 C 線維侵害受容器を同定し、その一般的特性(活性化閾値電圧、神経伝導速度、自発放電頻度、受容野の分布)、また、定量的機械刺激(294 mN/30 秒)および熱刺激(32→56°C / 40 秒)に対する応答を記録・解析した<sup>3,4)</sup>。

なお、本研究は新潟医療福祉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】 対照マウス(CTR 群)と比較し、TRPV2-cKO マウスでは、定量的機械刺激に対する皮膚 C 線維侵害受容器の放電頻度が明らかに低かった(図 A)。これを定量的に解析したところ、TRPV2-cKO マウスでは、機械反応閾値が有意に高く(図 B)、刺激期間中に発生するスパイク数が有意に少なかった(図 C)。また、TRPV2-cKO マウスでは C 線維の受容野のサイズが CTR 群と比べ、有意に小さかった(データ省略)。他の一般的特性(活性化閾値電圧、神経伝導速度、自発放電頻度)に群間差はなかった(データ省略)。また、C 線維の侵害熱刺激に対する応答は、反応線維の割合や反応閾値、反応の大きさともに群間差はなかった(データ省略)。

【考察・結論】 1次求心性感覚神経で特異的に TRPV2 を欠損した TRPV2-cKO マウスの皮膚 C 線維侵害受容



器では、機械刺激に応じる受容野が小さく、その反応性も顕著に減弱することがわかった。これより、皮膚の機械痛覚には少なくとも、C 線維侵害受容器終末に発現する TRPV2 がその末梢神経・分子機構に関わると考えられる。一方、cKO マウスを用いた今回の解析では、TRPV2 は侵害熱受容に関与しないという結果になった。

【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 の助成を受けて行った。ノックアウトマウスの提供と本研究への助言に対し、片野坂友紀先生(岡山大学)と片野坂公明先生(中部大学)に感謝します。

## 【文献】

- 1) Katanosaka K : TRPV2 is required for mechanical nociception and the stretch-evoked response of primary sensory neurons. *Sci Rep*, 8 : 16782, 2018.
- 2) Katanosaka Y : TRPV2 is critical for the maintenance of cardiac structure and function in mice. *Nat Commun*, 5 : 3932, 2014.
- 3) Sasaguri T : Interleukin-27 controls basal pain threshold in physiological and pathological conditions. *Sci Rep*, 8 : 11022, 2018.
- 4) Taguchi T : Cutaneous C-fiber nociceptor responses and nociceptive behaviors in aged Sprague-Dawley rats. *Pain*, 151 : 771-782, 2010.