

運動後に生じる筋機械痛覚過敏における TRPV2 チャンルの関与：モデルラットを用いた行動薬理学解析

鷲澤玲央¹⁾、太田大樹¹⁾、田口徹¹⁾

1) 新潟医療福祉大学 理学療法学科

【背景・目的】 過度で不慣れな力学的負荷をともなう運動は筋機能を低下させるだけでなく、いわゆる運動後の筋肉痛（遅発性筋痛）を発症させる。遅発性筋痛は患者・高齢者・労働者・アスリートに至るまで、多くの人々の運動習慣の妨げになり、競技パフォーマンスを低下させる要因になるため、その詳細な発症メカニズムに基づく適切な運動処方や治療・予防が、リハビリテーションにおいて重要となる。これまでに我々は独自に開発した遅発性筋痛のモデルラット¹⁾を用い、Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1)がその発症に関わるイオンチャンネル分子の1つとして重要であることを明らかにした²⁾。また、この中で非選択的 TRP チャンネル阻害薬である Ruthenium Red が遅発性筋痛を減弱させることから、TRPV1 以外の TRP チャンネルがその発症に関わることを示唆したが、サブタイプの特定には至っていない³⁾。

近年、神経組織特異的に TRPV2 を欠損させたノックアウトマウスを用いた解析より、TRPV2 が皮膚の機械侵害受容に極めて重要な役割を果たすことが実証された⁴⁾。この知見は遅発性筋痛のような機械痛覚過敏をともなう病態においても TRPV2 が関与する可能性を示唆している。そこで本研究では、機械侵害受容チャンネル TRPV2 が遅発性筋痛の発症に関与するか行動薬理学手法を用いて調べた。

【方法】 先行研究に準じ、SD ラットの后腿伸筋群に伸張性収縮を反復負荷し、遅発性筋痛モデルを作製した¹⁾。直径 3 mm の圧迫子を装着した電子式機械痛覚測定装置を用い、運動負荷前後の筋機械逃避閾値を測定し、遅発性筋痛の発症強度を定量化した。遅発性筋痛がピークとなる運動負荷 24 時間後に、TRPV2 の選択的阻害薬である Tranilast を筋内投与し、投与 30, 60, 90, 120 分後の逃避閾値の変化を調べた。Tranilast の濃度は 100 μ M および 1 mM とし、溶媒(DMSO)投与群を対照群とした。阻害薬の筋内投与は 27G 針を用いて 50 μ L を約 10 秒かけて注入した。各阻害薬の鎮痛効果を筋機械逃避閾値の経時変化の曲線下面積(AUC)として算出し、3 群間の AUC 値を Kruskal-Wallis テストを用いて比較した。Post-hoc テストには Dunn の多重比較を用いた。p < 0.05 を統計学的有意とした。

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】 伸張性収縮を負荷したすべてのラット(n = 21 匹)において、機械逃避閾値は平均 476 mN 低下した。設定した 3 群において、逃避閾値低下の程度に差はなく、遅発性筋痛の発症強度に群間差はなかった。運動負荷 24 時間後に溶媒を筋注した対照群では、逃避閾値の顕著な変化はなかった(図 1)。また、TRPV2 の選択的阻害薬である Tranilast を 100 μ M と 1 mM で筋注した 2 群においても逃避閾値の顕著な変化はなかった(図 1)。

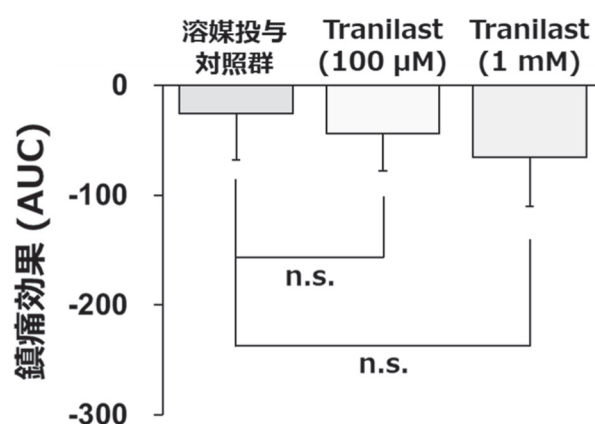


図 1. TRPV2 チャンネルの選択的阻害による鎮痛効果。

【考察・結論】 遅発性筋痛モデルラットを用い、機械痛覚過敏となった筋に TRPV2 選択的阻害薬を投与したが、鎮痛効果は確認できなかった。これは TRPV2 ノックアウトマウスが遅発性筋痛を発症しないという結果（研究室内未発表データ）と一致しており、遅発性筋痛の発症に TRPV2 が関与しないことを示唆している。

【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 の助成を受けて行った。

【文献】

- 1) Hayashi K: Muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats depends on stretch velocity and range of motion. *Eur J Pain*, 21: 125-139, 2017.
- 2) Fujii Y: TRP channels and ASICs mediate mechanical hyperalgesia in models of inflammatory muscle pain and delayed onset muscle soreness. *Pain*, 140: 292-304, 2008.
- 3) Mizumura K: Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J Physiol Sci*, 66: 43-52, 2016.
- 4) Katanosaka K: TRPV2 is required for mechanical nociception and the stretch-evoked response of primary sensory neurons. *Sci Rep*, 8: 16782, 2018.