

## 34. 遅発性筋痛の発生機構

水村 和枝

Key words : 遅発性筋痛, 筋痛覚過敏, ブラジキニン, 神経成長因子, COX-2

名古屋大学 環境医学研究所 ストレス受容応答研究部門

### 緒言

遅発性筋痛は誰でも経験したことがある非常に一般的な筋痛覚過敏である。通常、医療の対象となることはないが、運動選手にとってはシーズン初めのトレーニングをやりにくくし、かつ怪我などにつながる可能性も高い。さらに、何らかの条件で慢性化し、より重篤で慢性の障害の元となる可能性もはらんでいる。その発生機構は今持って不明である。また、運動直後ではなく1, 2日してから痛み(圧痛, 運動時痛)が生じることもミステリーとなっている。非ステロイド性消炎鎮痛薬は、運動前に投与した場合には遅発性筋痛の発生を抑えるが、遅発性筋痛がいったん生じた後では無効である、との報告が多いことから<sup>1)</sup>、著者らは運動時に出現する物質が遅発性筋痛へ至る過程をトリガーする、と考え、運動時に生じるブラジキニンに着目して、遅発性筋痛発現・維持機構の解析を行った。またその前段階として、覚醒動物における筋機械痛覚過敏の測定法について検討した。

### 方法、結果および考察

#### 1. 覚醒ラットにおける筋圧痛閾値測定法

すべての実験はSDラットを用いて行った。筋圧痛(逃避反応)閾値は圧迫子の先端を直径2.6mmに太くしたRandall-Selitto(RS)鎮痛計で測定した。仮に皮膚に機械痛覚過敏がある場合でもこの方法により筋圧痛(逃避反応)閾値が測定できるか、皮膚と筋の両者に痛覚過敏を生じる筋への酸注入モデルにより調べた。酸注入によりRS鎮痛計で測定した逃避反応閾値(RST)もvon Frey hairで測定した逃避反応閾値(VFHT)もともに低下した。EMLAクリーム塗布によりVFHTは上昇したが、RSTは影響を受けなかった。このことより、VFHTは皮膚の機械逃避反応閾値を反映し、RSTはより深部の、おそらく筋の圧痛閾値を反映していると考えられる<sup>2)</sup>。この結果より、以下の実験では、筋逃避反応閾値の測定には、直径2.6mmの圧迫子を装着したRS鎮痛計を用いた。

#### 2. 遅発性筋痛におけるブラジキニン(BK)の役割

遅発性筋痛はTaguchi *et al.* (2005)<sup>3)</sup>の方法により後肢下腿伸筋群(長指伸筋EDLが主体)に伸張性収縮(LC)を負荷することにより作成した。これにより負荷後1日目から3日目までRSTの有意な低下が観察された。

B2受容体拮抗薬HOE140をLC負荷30分前に皮下投与した場合には、0.01mg/kgでも0.1mg/kgでもともにLC後の閾値の低下がまったく見られず、遅発性筋痛の発生が抑制されることがわかった。しかし、運動負荷後2日目に投与したのでは、低下した閾値には変化が見られなかった。BKが作用する時間をより詳細に明らかにするため、運動30分後にHOE140を投与したところ、逃避反応閾値の低下は対照群とまったく同様に生じた。つまり運動中に生じたBKが遅発性筋痛の引き金をひいていることが明らかになった。一方、B1拮抗薬des-ArgHOE140は、高い方の用量0.1mg/kgを用いても、また投与時期のいかんに関わらず、遅発性筋痛に影響を与えなかった。つまり、遅発性筋痛の発生に関わるBKの受容体はB2受容体であることが明らかになった<sup>4,5)</sup>。

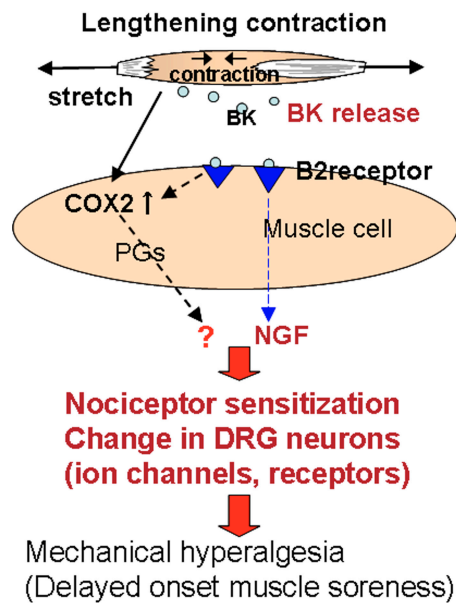


図1. 遅発性筋痛発生におけるCOX-2、ブラジキニンの役割についての模式図。

伸張性収縮によりブラジキニン(BK)が遊離され、それが筋形質膜上にあるB2受容体に作用し、細胞内情報伝達機構を介して神経成長因子(NGF)の産生を高め(NGFを産生する細胞はまだ同定されていない)、このNGFが筋侵害受容器を感作し、また後根神経節細胞におけるイオンチャネル受容体発現を変化させ、機械痛覚過敏を生じる。一方、伸張性収縮によりCOX-2の発現が増大する。またB2受容体の活性化もCOX-2の発現増大を助ける。しかしCOX-2の活性化はNGFの発現増大にはつながっておらず、未知の物質を介して筋侵害受容器の感作をおこしていると推定される。

次に、BK投与によって遅発性筋痛を再現できるか調べた。BKを長指伸筋に筋注したところ、筋注後3時間の時点でわずかにRSTの低下が見られたが、翌日には元に戻っていた。また、低下の程度も生理食塩水を筋注した場合と同様であったので、BK単独では機械痛覚過敏を生じないことが明らかとなった。同じ回数の短縮性収縮を負荷しても、伸張だけを負荷しても筋機械痛覚過敏は生じなかった。そこでBK筋注を短縮性収縮中に行ってみた。対照として、短縮性収縮に生理食塩水の筋注を行ったところ、BK筋注単独の場合と異なり、軽度ではあるが1日後まで続く筋機械痛覚過敏を生じた。一方、BKと短縮性収縮を組み合わせた場合には、2日後まで続くより強い機械痛覚過敏が生じた。これより、BKは遅発性筋痛を生じるのに必須ではあるが十分ではないことが明らかになった。また、BKの下流にあって、筋侵害受容器の感作<sup>6)</sup>に関わっている物質として、神経成長因子(NGF)<sup>7)</sup>を見出した。NGFのmRNA、蛋白は運動12時間以後に増大を開始し、2日後まで増大する傾向を見せた<sup>8)</sup>。その抗体の筋注を遅発性筋痛が生じたあとのLC後2日目に行っても、機械痛覚過敏が大幅に減弱することを見出した<sup>8)</sup>。

### 3. 遅発性筋痛におけるシクロオキシゲナーゼ(Cox)役割

COX-2阻害薬(Celecoxib, Zaltoprofen)の前投与により遅発性筋痛の発現が抑制されるが、運動後痛覚過敏が出ている状態で投与しても、その痛覚過敏を減弱させる事はできなかった。COX-1特異的な阻害剤(SC560, ketorolac)は、投与時期のいかんによらず、痛覚過敏の発生の阻害も、生じた痛覚過敏の減弱も生じなかった<sup>4)</sup>。つまり、遅発性筋痛に関わるのはCOX-2であることが明らかになった。運動負荷した筋におけるCOX-2のmRNAと蛋白の発現の時間経過をみたところ、運動直後にもっとも強く増大し、12時間後までその増大は続き、筋痛覚過敏が見られる時期には運動前のレベルに戻った<sup>8)</sup>。B2受容体拮抗薬のLC前投与は、運動直後のCOX-2発現増大には影響しなかったが、12時間後の増大は抑えた。これに加えCOX-2と入れ替わりの形でNGFが運動負荷12時間後から増大してくるから、NGFはCOX-2の下流に生成されることが推定された。しかし、COX-2を阻害してもNGFの増大が阻害されなかったことから、別のルートがあることが推定された。COX-2の下流にあって筋痛覚過敏を生じる物質は現在探索中である。

本研究により、遅発性筋痛は運動中に生じる BK によってトリガーされ、その下流では NGF が大きな役割を担い、また COX-2 を介するもう1つの経路があることがわかった(図1参照)。他の筋性疼痛モデルにおいてもこれらの物質に着目して研究をすることにより、筋性疼痛の理解が深まり、新たな治療法開拓の道筋が生まれると期待される。

本研究の共同研究者は、名古屋大学環境医学研究所神経系分野 II の田口 徹、村瀬詩織、松田 輝、那須輝顕、寺澤悦治、浦井久子および片野坂公明である。協力に感謝します。

## 文 献

- 1) Cheung, K., Hume, P. & Maxwell, L.: Delayed onset muscle soreness : treatment strategies and performance factors. *Sports Med.*, **33**: 145-164, 2003.
- 2) Nasu, T., Taguchi, T. & Mizumura, K. : Persistent deep mechanical hyperalgesia induced by repeated cold stress in rats. *Eur. J. Pain*, 2009 *in press*.
- 3) Taguchi, T., Matsuda, T., Tamura, R., Sato, J. & Mizumura, K.: Muscular mechanical hyperalgesia revealed by behavioural pain test and c-Fos expression in the spinal dorsal horn after eccentric contraction in rats. *J. Physiol.(Lond)*, **564**: 259-268, 2005.
- 4) Matsuda, T., Terazawa, E. & Mizumura, K. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and bradykinin (BK) receptor antagonists on mechanical hyperalgesia induced by exercise (DOMS). *J. Physiol.*, **57**(Suppl), S112. 2007.
- 5) Mizumura, K., Senoo, S., Kozaki, Y., Katanosaka, K. & Matsuda, T. Mechanism of suppression by B2 bradykinin receptor antagonist of muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contraction (LC). *Neurosci. Res.*, **61**(suppl), S209. 2008.
- 6) Taguchi, T., Sato, J. & Mizumura, K.: 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.
- 7) Lewin, G. R. & Mendell, L. M.: Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci.*, **16**: 353-359, 1993.
- 8) Senoo, S., Kozaki, Y., Katanosaka, K., Taguchi, T. & Mizumura, K.: COX-2 and NGF mRNA expression increased after lengthening contraction (LC) with different time course. *Neurosci. Res.*, **61**(Suppl.), S209. 2008.