

氏名	大道 美香
----	-------

【研究背景・目的】

CRPS type I を代表とする神経損傷以外の誘因で生じる慢性痛の特徴の1つに、発症からの時間経過に伴い、疼痛領域が損傷部位を超えて拡大することが挙げられる(慢性広範囲痛 chronic widespread pain: CWP)。このCWPの誘因として、軽微な外傷や肢体の不動化などが報告されており、CWPの発症機序が神経損傷由来の慢性痛のものとは本質的に異なることが想定される。そこでCWPの機序を解明するため、片側後肢のギプス固定後にCWPを発症するモデルラット(chronic post-cast pain: CPCPモデル)を開発した。本モデルの検討から、CWPの機序として、不動肢の末梢要素以外に、中枢神経系における可塑的変容の可能性が示唆された。そこで本研究では、この可塑的異常の一つとして報告されている脊髄グリア細胞の活性化による痛覚増強機序に注目し、CPCPモデルのCWPにおける脊髄グリア細胞の活性化の関与について検討した。

【方法】

CPCPモデルは、SD系雄性ラットの片側後肢を2週間ギプス固定し、ギプスを除去することで作成された。ギプス除去後1日目、5週目、13週目の機械痛覚増強行動(足底、下腿皮膚・筋、尾)と熱痛覚増強行動(足底)を測定した。また各時期の第4腰髄、尾髄を摘出し、ミクログリア(OX42)、アストロサイト(GFAP)の免疫染色を行い、細胞の活性化について評価した。ギプス固定中および除去後1日目に、第3~5腰神経(L3~5)の後根神経節(DRG)を摘出し、神経損傷(ATF3)、神経活性化(pERK)について免疫組織学的評価を行った。アストロサイト毒素のL- α -AAを髄腔内投与し、その後の痛覚増強行動と脊髄アストロサイトの活性化について検討した。

【結果】

第4腰髄で、ギプス除去後1日目に、ミクログリアが両側性に活性化し、除去後5週目に、この活性化は消退し、アストロサイトが両側性に活性化していた。また足底部と比較して、遅れて発症する尾部の機械痛覚増強行動と並行して、尾髄で、除去後5週目にミクログリアが、続いて除去後13週目にアストロサイトが両側性に活性化していた。さらに除去後5週目にL- α -AAを髄腔内投与すると、活性化していた第4腰髄アストロサイトは抑制され、並行して機械痛覚増強行動(測定部すべて)も減弱した。一方、同時期に活性化を示す尾髄ミクログリアは活性化を維持していた。またギプス固定除去直前に、L3~5DRGにおいて、ATF3陽性細胞数の増大は認められなかった。ギプス除去後1日目に、L4DRGにおいて、pERK免疫反応の増大が認められた。

【考察】

今回、CPCPモデルの機械痛覚増強の発症期にミクログリアの活性化が認められ、維持期ではそれらが消退し、アストロサイトの活性化が両側性に認められた。さらに維持期にアストロサイト毒素を髄腔内投与すると広範囲に生じたすべての部位の機械痛覚増強が減弱した。以上のことから、維持期の広範囲機械痛覚増強の誘因の一つに脊髄アストロサイトの活性化が関与することが示唆された。またこれらのグリア細胞の活性化は、明らかな神経損傷が無くとも生じ、ギプス除去後に生じる一次感覚神経の活性化によって誘導される可能性が示唆された。この脊髄アストロサイトの活性化が、明らかな神経損傷が無くとも、固定部支配髄節のみならず反対側やさらに離れた尾髄まで波及したことはCPCPモデル特異的現象であり、これには神経損傷由来の慢性痛とは異なる新たな機序が存在する可能性が推測される。