

平成 31 年 4 月 22 日

ストレス下での持続的な筋緊張が慢性的な痛みにつながる仕組みを解明 ～筋痛性脳脊髄炎/線維筋痛症における痛み発症・維持のメカニズム～

名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学分野の 木山 博資（きやま ひろし）教授と愛知医科大学医学部の 安井 正佐也（やすい まさや）助教の研究グループは、九州大学大学院薬学研究院の 井上 和秀（いのうえ かずひで）教授らとの共同研究で、原因不明の過度の疲労感や慢性的な痛みにより日常生活に困難が生じる筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS) や線維筋痛症(FM)で見られる異常な痛みの原因のひとつとして、通常では、意識しない固有（深部）感覚^{※1}の持続的で過剰な興奮が、脊髄内の反射弓^{※2}に沿って、ミクログリア^{※3}を活性化させ、これにより慢性的に痛みが生じていることをモデル動物を用いた実験で明らかにしました。

ME/CFS や FM は、身体に炎症や損傷など明らかな原因がないのに、慢性的な異常筋痛や過度の疲労感が生じる原因不明の病気です。近年の研究で、原因は脳や脊髄内の炎症の可能性が示されています。しかし、なぜ、脳や脊髄に炎症が生じるのか原因は不明であり、現在でも効果のある治療法は開発されていません。研究グループは、持続的な筋の緊張が生じるストレスモデルを用いて原因を解析しました。その結果、筋肉や皮膚での炎症や神経・筋損傷が生じなくとも、重力に抗して姿勢を維持する抗重力筋の過緊張が、意識しにくい固有感覚を持続的に刺激させ、反射弓に沿ってミクログリアを活性化させ、痛みが生じていることが明らかになりました。

今回の研究成果は、ストレス等によって一部の筋緊張が長期におよぶことにより、通常では、意識しない固有感覚の過興奮がミクログリアを介して痛みを引き起こすことを示しており、神経障害性疼痛や炎症性疼痛とは異なる新しい痛みの発生メカニズムを示したもので、今後、ME/CFS などの患者さんの痛みを和らげる治療の標的として、筋緊張の抑制が有効である可能性が浮かび上がってきました。本研究は独立行政法人日本学術振興会の科学研究費補助金の支援を受けて行われました。本研究成果は国際科学誌「*Journal of Neuroinflammation*」（米国時間 3 月 30 日付の電子版）に掲載されました。

ストレス下での持続的な筋緊張が慢性的な痛みにつながる仕組みを解明 ～筋痛性脳脊髄炎/線維筋痛症における痛み発症・維持のメカニズム～

ポイント

○ストレス下での一部の筋の持続的な緊張は、皮膚や筋の炎症や神経損傷を起こさないが、姿勢維持に働く筋の固有感覚の過活動を引き起こし、脊髄のミクログリアを活性化させ、慢性的な筋痛やアロディニア^{※4}などの異常な痛みをおこす。

○筋緊張の継続は、脊髄内の固有感覚情報の流れ（反射弓）に沿って神経活動を刺激させ、それに沿ってミクログリアの活性化が特定の筋肉を動かす運動神経細胞（抗重力筋等を支配）周辺に拡散し、痛みを悪化させる。

○意識しない筋の緊張の継続が慢性的な痛みにつながることを実験動物レベルで証明され、これが筋痛性脳脊髄炎/線維筋痛症などにおける慢性的な痛み発症のメカニズムの一端であると考えられる。

1. 背景

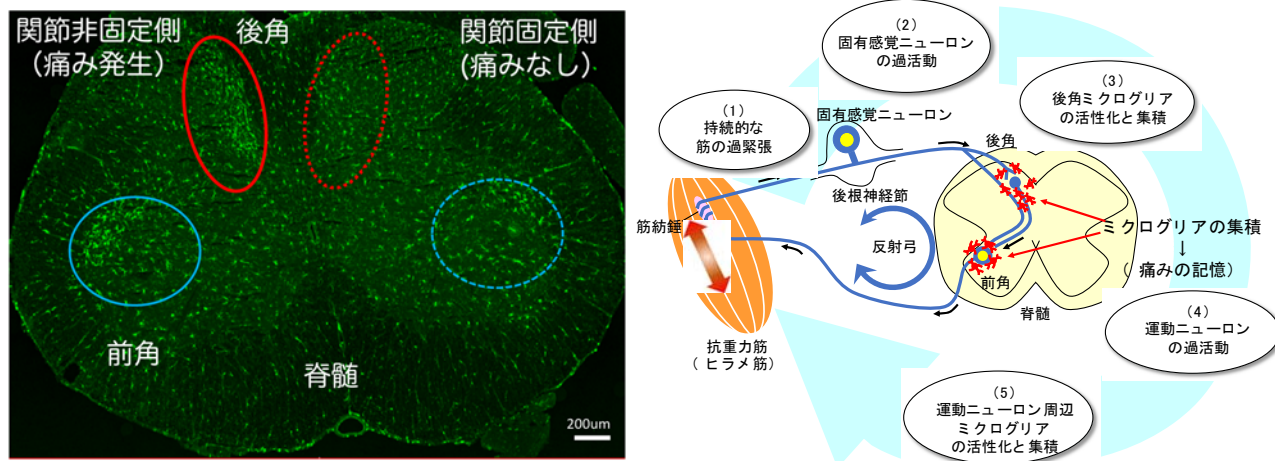
筋痛性脳脊髄炎(慢性疲労症候群)(ME/CFS)や線維筋痛症(FM)は、身体に炎症や損傷などの明らかな原因がないのに、異常な慢性的筋痛や過度の疲労感が生じる原因不明の病気です。そのため、多くの患者さんは痛みや強度の疲労感により、日常生活に困難を感じながら生活しています。原因は未だよくわかっていませんが、脳や脊髄の一部に炎症の痕跡が見られること、脳やホルモン分泌の中樞である下垂体を介した恒常性の維持機構の仕組みが崩れていることが明らかになりつつあります。本研究グループは、以前、ME/CFS のモデルラットを用いて、脊髄の後角に活性化したミクログリアが増殖し集まっていることを発見し、ミクログリアの活性化を抑制する薬剤(ミノサイクリン)を髄腔内に投与したところ、動物の異常な痛みは抑制されたことから、ストレスによって生じる原因不明の異常な痛みは脊髄のミクログリアが活性化することによって生じている可能性を報告しました。しかし、なぜ、脊髄のミクログリアが活性化するのか不明でした。そこで、本研究グループはこのストレスモデルで生じている姿勢を維持する筋の持続的な緊張に着目して解析を行いました。

2. 研究成果

本研究では、慢性疲労モデルとしてラットを水深約 1cm のケージに入れることで、ラットに複合的なストレスを与えました。ラットは後肢で体を支え壁に寄りかかって深い睡眠をとることができますが、睡眠障害やストレス反応性の低下、触覚刺激が痛みと感じるアロディニア、下肢の筋肉を押すと圧痛を感じるなどの変化が生じました。一方、ラットの下肢の皮膚や筋肉、あるいは血液検査をしてみると、損傷や炎症を示す遺伝子の発現は全く見られませんでした。

今回、神経の過活動のマーカーとなる ATF3 という転写因子^{※5} の発現を指標に解析すると、体性感覚^{※6} を脊髄に伝える脊髄神経節(後根神経節)の中の固有感覚を伝える神経細胞で、最初に転写因子 ATF3 の発現を観察しました。これに続いて、この固有感覚が存在する脊髄後角の内側部にミクログリアが活性化して集積している像を観察しました。さらに、刺激が継続すると、脊髄の腹側(前角)にある一部の運動

ニューロンの周りにミクログリアが集積してきました(図左)。この運動ニューロンも、ATF3 が陽性となり、過活動が生じていることがわかりました。この過活動を起こしている運動ニューロンは、ふくらはぎの代表的な抗重力筋であるヒラメ筋に投射していることが明らかになり、反射弓に沿って神経の過活動とともに、ミクログリアの活性化が生じていることがわかりました(図右)。ヒラメ筋の緊張を抑制するために、足の関節を固定し、ヒラメ筋の緊張を抑制すると、このような痛みが見られなくなったことから、一部の筋の過緊張が痛みを引き起こしていることが明らかになりました。



図左：片足の足関節を固定し、複合的慢性ストレスを負荷したラットの脊髄断面。緑の点はミクログリアの分布局在を示す。脊髄左の関節非固定側は脊髄後角（赤丸）と脊髄前角（青丸）にミクログリアの活性化と集積が見られ、痛みが生じる。一方、関節固定側の脊髄後角（赤点線丸）と脊髄前角（青点線丸）ではミクログリアの活性化と集積が抑制され、痛みが生じない。

図右：姿勢維持のための持続的な筋の過緊張時に、反射弓に順次見られる応答。

3. 今後の展開

筋痛性脳脊髄炎(ME)/慢性疲労症候群(CFS)、線維筋痛症(FM)は、過敏性腸症候群 (IBS) や心的外傷後ストレス障害 (PTSD)などと共に機能的身体症候群 (FSS) に含まれ、FSS では痛みをはじめ共通の症状が見られます。引金は疾患ごとに異なりますが、無意識の筋の過緊張が持続することが、これらの疾患での慢性痛に至る共通のメカニズムである可能性があります。したがって、FSS などの患者さんの疼痛を和らげる治療には、脳や脊髄に存在するミクログリアを標的とすることが有効である他、一部の筋の過緊張を解除し、固有感覚ニューロンの活動性抑制を標的とする新たな治療法が考えられます。今後は、ヒトでの実証と新たな治療標的に対する効果的な治療法の開発が期待されます。

4. 用語説明

※1：固有感覚

体性感覚には、温痛覚、触圧覚、固有感覚があります。このうち筋や腱、関節などの伸びや引っ張り、曲がり具合といった通常あまり意識にのぼらない感覚を深部感覚あるいは固有感覚といいます。固有感覚ニューロンは、筋紡錘と呼ばれる筋の伸びを検知する受容器やゴルジ腱器官と呼ばれる腱

の張力を検知する受容器の情報を脊髄に伝えます。

※2：反射弓

ここでいう反射とは、例えば意図せずに生じた筋の伸びを感知して脊髄に情報を送り、脊髄運動ニューロンから、姿勢が崩れないようにバランスをとるための筋収縮の命令を出す仕組みです。反射弓は、上位の脳の作用を受けずに脊髄だけで体のバランスを取るための情報が流れる道筋（回路）をいいます。

※3：ミクログリア

脳や脊髄（中枢神経）に存在する免疫担当細胞です。ミクログリアは正常な脳や脊髄では細長い突起を動かしながら周囲の環境に異常がないかを監視しています。ニューロンに異常が生じると、活性化して神経細胞にとっては毒性のある炎症性物質（炎症性サイトカインなど）や、場合によっては保護因子を産生する二面性のある細胞です。同時に、ミクログリアは脳内の異物や死んだ細胞の残骸を貪食し取り除いてくれる細胞です。

※4：アロディニア

通常では痛みの感覚がおこらない接触や軽度の圧迫、あるいは軽度な温冷刺激などで痛みを生じてしまう感覚異常のこと。

※5：転写因子

DNA上の特定の塩基配列に結合して、転写を促進あるいは抑制するタンパク質を転写因子と呼ぶ。ATF3は転写因子の一種であり、神経の損傷あるいは過活動時特異的に、神経細胞の核内に集積するタンパク質で、この核内への集積を指標にすることで、過活動や損傷している神経細胞が同定できる。

※6：体性感覚

触覚、温度感覚、痛覚など皮膚で感じる（表在感覚）と深部の感覚である固有感覚（深部感覚）を合わせて体性感覚という。血管や内臓の感覚は内臓感覚として体性感覚とは異なる。

5. 発表雑誌

雑誌名：Journal of Neuroinflammation (2019年3月30日付けの電子版に掲載)

論文タイトル：Hyperactivation of proprioceptors induces microglia-mediated long-lasting pain in a rat model of chronic fatigue syndrome.

著者：Masaya Yasui 1,2, Yuki Menjyo 1, Kyohei Tokizane 1, Akiko Shiozawa 1, Makoto Tsuda 3, Kazuhide Inoue 3, Hiroshi Kiyama 1*

所属名：1 Department of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumaicho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

2 Department of Anatomy, Aichi Medical University, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan

3 Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8582, Japan

DOI：<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1456-x>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_Neu_20190422en.pdf