

# 線維筋痛症動物モデルの確立と薬理的解析

長崎大学医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 分子薬理学分野 西依 倫子

## 〔緒言〕

線維筋痛症は人口の約 2%、特に閉経後の中高年女性に多く発症していると言われている。全身性の激しい慢性痛を主症状とし、これに対して抗うつ薬や gabapentin などが鎮痛緩和に用いられているが、morphine は有効でないなど現段階では根本的な治療法の確立には至っていない。原因が明らかな神経因性疼痛、がん性疼痛、慢性炎症性疼痛などの末梢性疾患については、ヒト病態と同様な動物モデルの考案、使用により、そのメカニズムが比較的解明されつつあるが、線維筋痛症については原因が十分に特定されないことから、適切な動物モデルの確立が遅れている。線維筋痛症ガイドラインでは、末梢に異常が認められるような筋肉緊張亢進型(I型)、筋附着部炎型(II型)と中枢性のうつ身体症状型(III型)およびこれらの重複型に分類されるが、その原因についてはほぼ特定されていない。既存する実験動物モデルではこれまで炎症を伴わない筋痛モデルなどが線維筋痛症に類似するモデルとして知られているが、I型あるいはII型を反映するもののIII型を反映するような中枢の情動と関連したモデルはなかった。そこで、本研究では特にIII型を反映するような実験動物モデルの作製を目的とし、その大きなリスクファクターとして知られるストレス曝露を与えた動物を用いて生理学的、薬理学的特性について検討した。

## 〔方法〕

使用動物:6 週齢以降(18~22g)の C57BL/6J 系雄性および雌性マウス

ICS 負荷:ストレス負荷は極端に異なる 2 つの飼育環境温度を繰り返し変化させる寒冷負荷(ICS; Intermittent Cold Stress)を用いた。夜間は冷温下(4 °C)で、日中は冷温と室温(24 °C)を 30 分毎に交互にマウスを移動させた。16 時 30 分より開始し、翌日 10 時から 16 時 30 分までの負荷を 2 日間繰り返した。3 日目の 10 時に常温に移動した時点をもストレス終了とした。比較対象として、常に冷温飼育環境でのみ曝露した CCS(Constant Cold Stress)モデルを作製した。これらを、常温飼育をおこなった Control 群とそれぞれ比較検討した。

疼痛評価法:機械刺激性疼痛試験としてデジタル式 von Frey 試験法(Paw pressure 試験法)を、熱刺激性疼痛試験として thermal paw withdrawal 試験法を、化学刺激性疼痛試験法としては酢酸ライジング試験法を用いた。また、当研究室で開発した電気刺激性屈曲試験法を用い、ICS によって生じた各種知覚線維の閾値の変化を測定した。

## 【結果および考察】

### 1) 線維筋痛症モデルとしての有用性

繰り返し低温ストレスを与えた ICS マウスでは機械刺激により有意な閾値の低下がストレス後1日(P1)から認められ、安定して持続している事が認められた。これに対して、CCS マウスでは P1 においては ICS と同程度の顕著な閾値の低下を示したが、P5 には正常レベルまで回復しており、一過性の痛みのみを示す事が明らかとなった。またこれらの特徴は両側性に認められた。

熱刺激による逃避行動までの潜時も同様の長期性および両側性が観察された。化学刺激としての腹腔内への酢酸投与では、有意に過敏行動が増加しており足蹠以外の

QuickTime<sup>®</sup> C<sup>2</sup>

部位においても痛みを誘発している事が認められた。興味深い事に知覚神経特異的に刺激する電気刺激では A 線維でのみ閾値の低下が認められ、C 線維には影響が認められなかった。機械刺激によるアロディニアは、直接神経を結紮した神経障害性モデルと同程度の顕著なものであり類似する一方で、両側性や A 線維特異的である事は本モデルの特徴としてあらたに観察された。

### 2) ICS におけるオピオイド機構異常

ICS モデルに morphine を全身投与し 60 分間の閾値の変化を評価した所、control 群では 10 分後以降から有意な鎮痛効果を示すのに対して、ICS においては閾値の上昇が認められなかった。さらに局所投与を行うと、脊髄および末梢では鎮痛効果が認められている一方で、脳室内投与では鎮痛効果が減弱している事が明らかとなった。この時の脊髄後角の 5-HT および代謝物の 5-HIAA を定量し、比率から代謝回転率を算出した所、control においては morphine により有意に代謝回転率が増加するのに対して ICS では morphine を投与しても変化が認められなかった。この事は下降性抑制系が減弱している可能性を示唆する結果であった。

### 3) 抗うつ薬による鎮痛効果の評価

海外で線維筋痛症治療薬として使用される薬物の代表が gabapentin の類似薬である pregabalin と抗うつ薬の milnacipran である。ICS モデルでは pregabalin を投与すると、有意な鎮痛効果が得られた。また、milnacipran をはじめとした抗うつ薬は尾静脈投与によっては ICS に対する鎮痛効果は得られなかったが、脊髄クモ膜下腔に局所投与すると 30 分後に有意な鎮痛効果が認められた。

### 4) Gabapentin による鎮痛効果の評価

さらに、gabapentin を本モデルに全身(A,B) および脳室内(C,D) 投与した所、30 分後から有意な鎮痛効果が得られ、神経障害モデルと比較して 1/10 量の小用量で効果的であった。脳室内投与においては 96 時間以降まで有効で強力な鎮痛効果が得られた。

QuickTime<sup>®</sup> C<sup>2</sup>  
TIFFAIi0àèkAjèLiEèVèçÉOèEèÀ  
C<sup>™</sup> Ç±ÇÀÈsÈNE ÈÉÇ%â@ÇÈÇÇÇ¼Ç...ÇÖIKòvÇ-ÇIAB

### [まとめ]

本研究では、代表的な中枢性疼痛疾患としての線維筋痛症モデル動物を作製するため、繰り返し低温ストレスを負荷し、長期持続性の疼痛誘発を確認した。一方で冷温負荷のみ与えた群では疼痛過敏は一過性であったことから、ストレス曝露の繰り返しが長期性の重要なファクターである事を明らかとした。また臨床症状と類似した点として、熱、化学、電気刺激に対しても顕著な疼痛過敏を認めている。また morphine 感受性が低いという臨床報告とも一致して、本モデルにおいては全身性 morphine 鎮痛効果の減弱を認めた。特に中枢性の減弱が強く、morphine 投与後の下降性抑制機構が正常に機能していない可能性が示唆された。新たな研究アプローチとして様々な薬物を投与し解析したが、抗うつ薬は脊髄への直接の投薬ルートによって効果が顕著に認められ回復する事を明らかにした。gabapentin を投与した時には、全身および中枢で有意な鎮痛効果が少用量で得られ、臨床報告を反映する薬物感受性を示した。興味深い事に中枢性においては単回投与であるにもかかわらず 4 日以上持続性を認めており、中枢に何らかの異常が生じている可能性を強く示唆する結果であった。動物モデルの確立は、臨床症例を基礎研究に還元するために重要な手段として期待されるものであり、今度の治療薬のスクリーニングや開発に必須である事が望まれる。また、本動物モデルを用いる事で得られた様々な薬理学および生化学的検証結果は、線維筋痛症をはじめとした原因不明の中枢性疾患の原因とその異常機構を探索する今後の研究のアプローチとなりうると思われる。

### [基礎となった学術論文]

- 1) Nishiyori M, Ueda H. Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Mol Pain*. 4:52 (2008)
- 2) Nishiyori M, Nagai J, Nakazawa T, Ueda H. Absence of morphine analgesia and its underlying descending serotonergic activation in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Neurosci Lett*. 472(3):184-7 (2010)