

SHRSP5/Dmcrの機械的刺激に対する皮膚痛覚閾値

金城学院大学 薬学部 小崎康子

線維筋痛症、帯状疱疹、有痛性糖尿病、がん、脳卒中後疼痛など疼痛を伴う病態は多い。痛みは生体警告系の役割を果たすが、長引く過剰な痛みはQOL（Quality of Life）の低下をもたらすので、適切な治療が必要である。慢性疼痛の治療法・治療薬開発のためには、疼痛モデル動物の開発が望まれるが、痛覚閾値の高い動物で病態モデルを作成すれば、治療による痛覚閾値の回復の観察が容易になる可能性がある。

高血圧自然発症ラット（SHR）と脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHRSP）はともにWistar-Kyotoラット（WKY）から選択交配により開発された病態モデルラットであり、SHRSP5/Dmcrは、このSHRから派生した反応性高脂血症のモデル動物である¹⁾。SHR/NはWKY/Nに比べて、機械的刺激、温熱刺激、化学的刺激に対する痛覚閾値が高いと報告されている²⁾ので、垂種であるSHRSP5/Dmcrも高い痛覚閾値をもつと推測される。

本報においては、SHRSP5/Dmcrの機械的刺激に対する皮膚痛覚閾値を測定し、Slc:Wistarと比較した。また、週齢の違いが痛覚閾値に及ぼす影響および長期にわたる痛覚閾値の経日変化を調べた。さらに、疼痛改善薬ノイロトロピンの薬効確認に用いられるストレス-繰り返し低温ストレス（RCS）を負荷して、痛覚閾値の低下を確認したので、紹介する。なお、SHRSP5/Dmcrは、金城学院大学実験動物教育研究施設において系統維持をおこなっている北森一哉准教授から分与を受けた。

【SHRSP5/DmcrとSlc:Wistarにおける痛覚閾値の比較】

雄性SHRSP5/Dmcr（11～14週齢, n=10）と雄性Slc:Wistar（8～9週齢, n=6）の後肢足底部皮膚の痛覚閾値を測定した。SHRSP5/Dmcr群とSlc:Wistar群の体重が同程度になるように異なる週齢のものをを用いた。

底面に金網を張った測定容器にラットを入れ、足底部皮膚にvon Frey hair（F1～F10：21.9～348.0 g/mm²）を曲がるまで1～2秒押しあてて足上げ逃避反応を観察した（図1）。

弱い刺激から順に試行し、同一強度で5回刺激し、4回以上の逃避反応を生じた強度を痛覚閾値とした。また、Tail-Cuff法（BP-98A、Softron）により血圧を測定し、SHRSP5/Dmcrの平均血圧が有意に高いことを確認した（Student's t-test, $p<0.001$ ）。

SHRSP5/Dmcrの痛覚閾値はSlc:Wistarの閾値より有意に高いことが判明した（図2）（Student's t-test, $p<0.001$ ）。

SHR/Izm・SHRSP/Izm系統のラットは高い痛覚閾値をもつ可能性があり、検証が必要である。



図1 痛覚閾値の測定

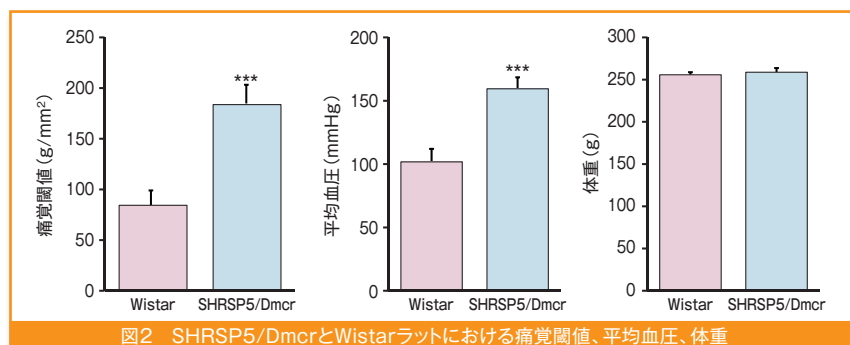


図2 SHRSP5/DmcrとWistarラットにおける痛覚閾値、平均血圧、体重

【週齢が異なるSHRSP5/Dmcrの痛覚閾値】

7週齢と14週齢のSHRSP5/Dmcr (各n=6) の痛覚閾値を測定した。同時に体重と血圧も比較した。図3に示すように、体重は、14週齢の方が有意に大きかった (Student's t-test, $p < 0.001$) が、血圧と痛覚閾値には有意な差は見られなかった。

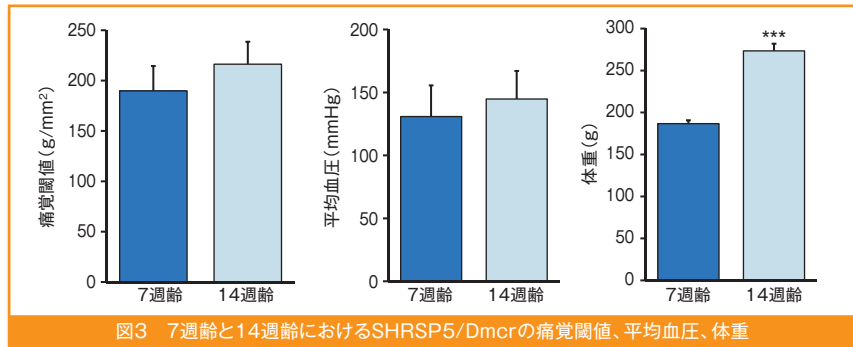


図3 7週齢と14週齢におけるSHRSP5/Dmcrの痛覚閾値、平均血圧、体重

【痛覚閾値の長期安定性】

雄性SHRSP5/Dmcr (14~19週齢, n=4) において、1か月間にわたり、経日的な測定を行ったところ、図4のように安定した測定値が得られた。

SHRSP5/Dmcrにおいて、長期にわたる痛覚閾値の観察が可能である。

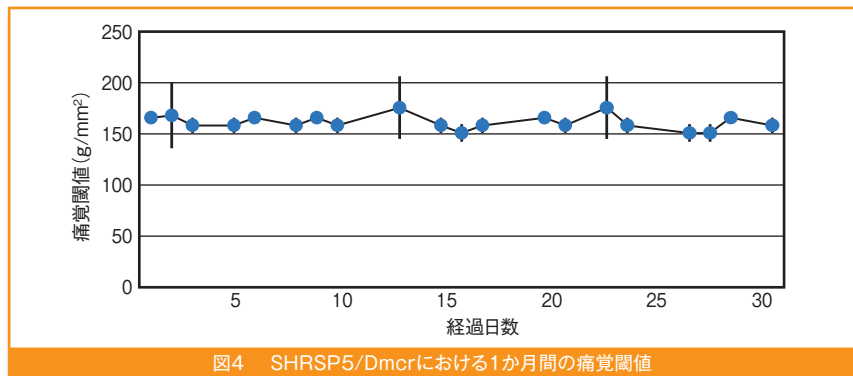


図4 SHRSP5/Dmcrにおける1か月間の痛覚閾値

【RCS負荷による痛覚閾値の低下】

雄性SHRSP5/Dmcr (11~14週齢, n=4)にRCSを負荷し、痛覚閾値を測定した。RCSは、飼育温度を昼間は 30分ごとに室温 (24℃) と低温 (4℃) に変化させ、夜間は低温にするというサイクルを2日間繰り返す、夜間の低温飼育を2日間追加するという条件で負荷した。図5に見られるようにRCS負荷により明らかな痛覚過敏が観察された。SHRSP5/Dmcrにおいてストレスに対する痛覚閾値の反応性を確認することができた。

SHRSP5/Dmcrは、痛覚過敏を研究する際に有用なモデル動物となる可能性があると考えられる。

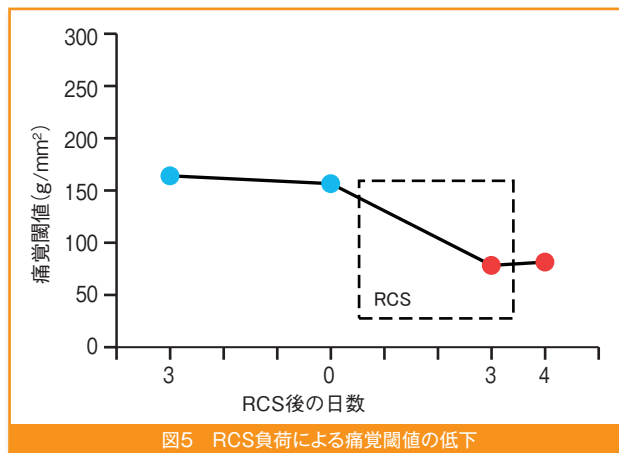


図5 RCS負荷による痛覚閾値の低下

参 考 文 献

- 1) Yamori Y, et al. J Cir J, 1981, 45:1068.
- 2) Taylor BK, et al. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 2001,280:R345.