

【研究最前線】痛みによる不快情動生成の神経機構 ～ 痛いのはなぜ嫌なのか ～

薬理学研究室 教授 南 雅文

北海道大学薬学部同窓会会員の皆様におかれましては、ますますご健勝のこととお喜び申し上げます。また、この度は私どもの研究を紹介する機会をいただき、誠に有り難うございます。私は 2005 年に野村靖幸先生の後任として、薬理学研究室に着任しました。以来、一貫して、痛みによる不快情動生成の神経機構について研究を行ってきましたので、今回、紹介させていただきます。

1. 痛みの情動的側面

国際疼痛学会による痛みの定義が2020年に改訂され、その日本語訳は、「組織損傷が実際に起こった時あるいは起こりそうな時に付随する不快な感覚および情動体験、あるいはそれに似た不快な感覚および情動体験」となっている。すなわち、「痛み」は、単なる感覚ではなく、常に情動、しかも「不快な」情動が伴っているということである。痛みにより惹起される嫌悪、不安、恐怖、抑うつなどの不快な情動は、身体の危機を知らせる生体警告系としての痛みの生理的役割に重要であるが、痛みが慢性化すると、生体警告システムの役割から逸脱し、QOLを著しく低下させるだけでなく、うつ病や不安障害などの精神疾患・情動障害の引き金ともなる(図1)。北海道大学に着任し、新しい研究室を立ち上げた際に、「まずは、生体警告系としての生理的役割である痛みによる不快情動生成の神経機構を明らかにし、その上で、痛みが慢性化した場合にその神経機構がどのように変容するのかを調べよう」と考えた。

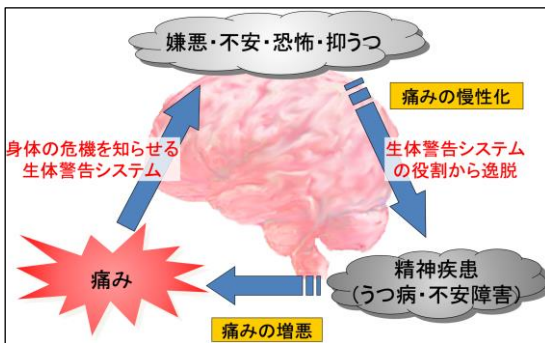


図1 生体警告システムとしての痛みによる不快情動生成とその破綻

2. 痛みによる不快情動生成における分界条床核の役割

当研究室では、分界条床核と呼ばれる脳領域に着目して不快情動研究を行ってきた。北大に着任して最初に取り組んだのは、痛みによる不快情動生成における分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の役割を明らかにすることであった。分界条床核、特にその腹側領域は、ノルアドレナリン神経の密な投射を受けている。私たちは、1)インビボマイクロダイアリス法により、痛み刺激が腹側分界条床核における細胞外ノルアドレナリン量を有意に増加させることを明らかにし、さらに、条件付け場所嫌悪性試験を用いた行動薬理的解析により、2)腹側分界条床核へのβアドレナリン受容体拮抗薬投与が痛み刺激により惹起される嫌悪反応を抑制すること、また、3)痛み刺激を与えなくてもβ受容体作動薬を腹側分界条床核内に投与するだけで嫌悪反応が惹起されることを明らかにした。これらの結果は、腹側分界条床核内βアドレナリン受容体を介したノルアドレナリン神経情報伝達が、痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていることを示している¹⁾。

分界条床核背外側領域にはコルチコトロピン放出因子(corticotropin-releasing factor, CRF)の神経終末が密に存在する。CRFはストレス応答において内分泌系を調節するだけでなく、精神機能にも影響を及ぼして不安や嫌悪などの不快情動を惹起することが知られている。痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内CRF神経情報伝達の役割について検討したところ、1)痛み刺激が、背外側分界条床核内における細胞外CRFレベルを上昇させること、2)条件付け場所嫌悪性試験において、痛み刺激を与える前に背外側分界条床核にCRF受容体拮抗薬を投与すると嫌悪反応が抑制されること、3)痛み刺激を与えなくてもCRFを腹側分界条床核内に投与するだけで嫌悪反応が惹起されることを明らかにした。これらの結果は、痛み刺激による背外側分界条床核内CRF神経情報伝達亢進が、痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていることを示している²⁾。

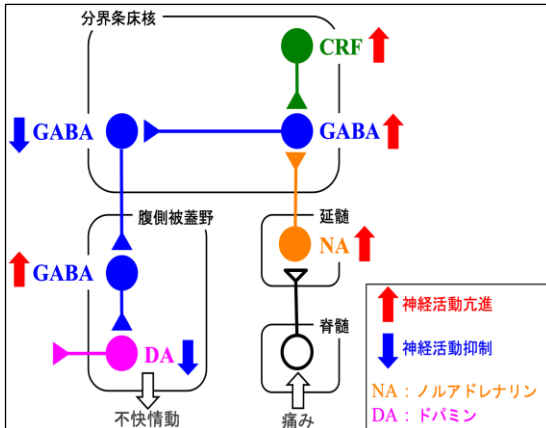


図2 痛みによる不快情動生成の神経機構

3. 分界条床核からの神経投射による腹側被蓋野ドパミン神経活動調節

分界条床核内のノルアドレナリンや CRF による情報伝達亢進が、脳内報酬系において中心的な役割を果たす腹側被蓋野ドパミン神経を抑制することにより不快情動を惹起する可能性が考えられたため、分界条床核から腹側被蓋野への神経路について免疫組織化学や免疫電顕などを駆使した詳細な組織学的解析を行ったところ、分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経の多くは GABA 作動性であり、さらに、その大半が腹側被蓋野の GABA 作動性神経にシナプスしていることが明らかとなった³⁾。腹側被蓋野内 GABA 作動性神経がドパミン神経を抑制的に調節しているという知見と考えあわせると、痛みによる不快情動生成に関わる神経回路は図2のように考えられる⁴⁾。すなわち、痛み刺激により、①分界条床核内でノルアドレナリンや CRF の遊離が亢進、②GABA 作動性の分界条床核内神経細胞の活動が亢進し、③分界条床核から腹側被蓋野に投射する GABA 作動性投射神経の活動が抑制され、④脱抑制により腹側被蓋野 GABA 作動性神経が活性化されることで、⑤腹側被蓋野ドパミン神経活動が抑制され、不快情動が惹起されるものと考えられる。

4. 慢性痛とうつ病のモデル動物における脳内報酬系機能低下

慢性痛とうつ病の併発率が高いことが知られており、両者に共通の神経基盤の存在が推測される。そこで、慢性痛とうつ病のモデル動物を用いて、腹側被蓋野ドパミン神経活動がどのように変化しているかを検討した。腹側被蓋野ドパミン神経の神経終末

が存在する側坐核における報酬刺激誘発性ドパミン遊離についてインビボマイクロダイアリス法を用いて検討したところ、慢性痛モデル作製2週間後では報酬刺激により側坐核内ドパミン遊離が上昇したが、4週間後では上昇は観察されなかった⁵⁾。うつ病モデル動物においても、報酬刺激による側坐核内ドパミン遊離上昇が消失していたことから脳内報酬系機能の低下が示唆された⁶⁾。これらの知見は、腹側被蓋野から側坐核に投射するドパミン神経活動の抑制による脳内報酬系機能低下が、慢性痛とうつ病に共通する神経基盤であることを示唆している。

5. 慢性痛による脳内報酬系機能低下と分界条床核

図2に示したように、分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経路による腹側被蓋野ドパミン神経活動の調節が痛みによる不快情動生成に関与することから、慢性痛における脳内報酬系機能低下に本神経路における可塑的変化が関与している可能性が考えられた。そこで、慢性痛モデル動物から作製した脳スライスを用いた電気生理学的解析により、分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経への抑制性入力を調べたところ、抑制性入力の指標である自発性の抑制性シナプス後電流 (spontaneous inhibitory postsynaptic current, sIPSC) は、慢性痛モデル作製2週間後では偽手術群 (対照群) と比較して変化は観察されなかったが、4週間後では sIPSC の頻度が有意に増加しており、抑制性入力が増大していることが明らかとなった。上述のドパミン遊離を指標にしたインビボマイクロダイアリス法による解析においても、2週間後では変化がなく、4週間後で有意な変化が観察されており、電気生理学的解析により示された、この抑制性入力増大が脳内報酬系機能低下と関連している可能性が高いと考えられた。そこで、この抑制性入力増大の神経機構を明らかにするためさらに検討を進めたところ、本抑制性入力増大に分界条床核内の CRF 神経情報伝達の持続的な亢進が関与していることが明らかになった。すなわち、分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経で観察された sIPSC 頻度増加は、CRF 受容体拮抗薬により消失した。また、分界条床核における CRF 遺伝子発現レベルを調べたところ、CRF mRNA 発現量は慢性痛群で上昇していた。さらに、分界条床核内 CRF 神経情報伝達亢進が、慢性痛モデル動物で観察されるドパミン神経活動抑制に関与するか否かを明らかにするため、インビボマイク

ロダイアリシス法を用いた検討を行ったところ、慢性痛モデル動物の分界条床核への CRF 受容体拮抗薬投与は、側坐核でのドパミン遊離を上昇させた。これらの実験結果より、慢性痛による脳内報酬系機能低下のメカニズムとして次のような神経機構が考えられる⁷⁾。すなわち、慢性痛により、①分界条床核内 CRF 神経が持続的に活性化し、②GABA 作動性の分界条床核内神経細胞の活動が亢進、③分界条床核から腹側被蓋野に投射する GABA 作動性神経への抑制性入力が増大し、④脱抑制機構による腹側被蓋野 GABA 作動性神経活性化を経て、⑤腹側被蓋野ドパミン神経活動が持続的に抑制されることで、脳内報酬系機能が低下し、抑うつ気分や快情動消失(アンヘドニア)が惹起されるものと考えられる。分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経への抑制性入力増大が、うつ病モデル動物でも観察されるか否かを明らかにするため、慢性軽度ストレスを負荷することにより作製したうつ病モデル動物から分界条床核を含む脳スライスを調製し電気生理学的解析を行ったところ、うつ病モデル動物においても、分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経での sIPSC 頻度は有意に増加していた⁸⁾。

以上より、慢性痛とうつ病に共通する脳内神経情報伝達変化として、分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経への抑制性入力増大により、腹側被蓋野ドパミン神経活動が持続的に抑制されることが示された。

6. 慢性痛による不安情動亢進と分界条床核

痛みに対する不安・恐怖は、「痛みの破局的思考」と密接に関連し、運動回避や日常生活における活動制限につながり、治療の妨げや症状悪化の要因となりうる。分界条床核は、不安・恐怖情動との関連で多くの研究報告があること、また、分界条床核から視床下部外側野に投射する神経路が不安情動調節に関与している可能性を示す先行研究があることから、慢性痛による不安情動亢進における分界条床核-視床下部外側野神経路の関与を検討した。電気生理学的解析を行ったところ、分界条床核から視床下部外側野に投射する神経においても慢性痛時に抑制性入力が増大していることが明らかとなった。この神経路を特異的に活性化することで慢性痛モデル動物における不安亢進が改善すること、健常動物においてこの神経路を抑制すると不安情動が亢進することも明らかとなり、分界条床核から視床下部外側野に投射する神経への抑制性入力増大が慢

性痛による不安情動亢進に関与していることが示された⁹⁾。

7. おわりに

慢性痛とうつ病に共通する脳内神経活動変化として、「分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経への抑制性入力増大による脳内報酬系機能低下」が示された。さらに、「分界条床核から視床下部外側野に投射する神経への抑制性入力増大」が慢性痛による不安亢進に関与することも明らかとなった。組織学的解析により、分界条床核から腹側被蓋野に投射する神経の約半数が、枝分かれして視床下部外側野にも投射していること、また、分界条床核から視床下部外側野に投射する神経の約半数が、枝分かれして腹側被蓋野にも投射していることが明らかとなり、分界条床核からの出力神経は複数の脳部位に投射し、抑うつ、不安、恐怖などの不快情動を統合的に制御していることが考えられる。慢性痛は、この分界条床核からの出力を変調させることにより、抑うつや不安を亢進させることが考えられる。

以上、2005 年に北海道大学に着任してからの私のメインテーマであった「痛みによる不快情動生成の神経機構」に関する研究成果を紹介させていただいた。定年までの5年余り、さらに研究を進めて、慢性痛による抑うつ・不安や破局的思考の脳内メカニズムを明らかにし、治療薬・治療法の開発につながるような成果を挙げるため、研究室のスタッフや大学院生・学部生とともに研究に励んで参りますので、同窓会会員の皆様におかれましては、ご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

参考文献

- 1) Deyama et al., *J Neurosci* 28, 7728-7736 (2008).
- 2) Ide et al., *J Neurosci* 33, 5881-5894 (2013).
- 3) Kudo et al., *J Neurosci* 32, 18035-18046 (2012).
- 4) Minami, *Curr Opin Behav Sci* 26, 46-53 (2019).
- 5) Kato et al., *Neurosci Lett* 629, 73-78 (2016).
- 6) Minami et al., *Neurosci Lett* 650, 72-76 (2017).
- 7) Takahashi et al., *J Neurosci* 39, 8376-8385 (2019).
- 8) Hara et al., *Mol Brain* 13, 139 (2020).
- 9) Yamauchi et al., *Sci Adv* 8, eabj5586 (2022).

同窓会 HP: 2023 年 12 月 5 日公開