

令和 3 年 8 月 17 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04321

研究課題名(和文) 社会心理的ストレスが内因性鎮痛系の機能不全を引き起こす機序の解明

研究課題名(英文) Effect of socio-psychological stress on endogenous analgesia

研究代表者

小幡 英章 (OBATA, HIDEAKI)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20302482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：精神的ストレスが内因性鎮痛系の中でも、特にノルアドレナリン作動性下行性抑制系に及ぼす影響について、ラットを用いて研究を行った。精神的ストレスには反復社会的敗北ストレス(repeated social defeat: RSD)モデルを用いた。RSDによって精神的ストレス負荷を加えることで、内因性鎮痛は対象群と比較して低下した、細胞外記録による実験で、痛みや薬剤に対する青斑核の反応性の低下が認められた。青斑核におけるアストロサイトのグルタミン酸トランスポーター(GLT-1)の発現がRSD群では低下していた。精神的ストレスによって青斑核で機能的変化が生じ、内因性鎮痛系が減弱していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、精神的ストレスは青斑核機能の可塑的变化によって、ノルアドレナリン作動性下行性抑制系の起用不全を引き起こし、内因性鎮痛を減弱させることが見いだされた。内因性鎮痛の低下は痛みの慢性化に大きく関与していることが知られている。慢性痛は医療費増大や労働力低下による社会的損失が甚大である。精神的ストレスが慢性痛の諸症状を悪化させることは臨床的にもよく知られている。しかし、その詳細な機序に関しては明らかになっていない。本研究の結果は、精神的ストレスが内因性鎮痛系の減弱を引き起こすことを強く示唆するものであり、社会的意義は大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of psychological stress for the endogenous analgesic system, especially the noradrenergic descending inhibitory pathway, using rats. For this purpose, we used repeated social defeat (RSD) model for the psychological stress. In the RSD group, the endogenous analgesia assessed by noxious stimulation induced analgesia was decreased compared with the control group. The activity of the noradrenergic neurons in the locus coeruleus induced by noxious stimulation or a drug (gabapentin) injection were reduced in the RSD group. The expression of glutamate transporter-1 in the locus coeruleus was also reduced in the RSD group. In summary, we found that psychological stress induces plastic change of the noradrenergic neurons in the locus coeruleus, which leads to inhibition of endogenous analgesia. These results might be a mechanism by which induces chronic pain.

研究分野：疼痛学

キーワード：青斑核 反復社会的敗北ストレス ノルアドレナリン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性痛は医療費増大や労働力低下による社会的損失を招くため早期に対策が必要である。現代社会では多くの人々が精神的ストレスを抱えながら生活している。精神的ストレスが慢性痛の諸症状を悪化させることは臨床的にもよく知られている。しかし、その詳細な機序に関しては明らかになっていない。内因性鎮痛は生体に元々備わっている鎮痛機能である。その強さには個人差があり慢性痛患者では内因性鎮痛機能が弱いとの報告がある。内因性鎮痛には複数の機序が関与しているが、これまでに申請者らは青斑核から脊髄後角に投射するノルアドレナリン作動性下行性抑制系に着目して研究を続けてきた。内因性鎮痛の強さを評価する動物モデルである noxious stimulation induced analgesia (NSIA) を用いた研究では、内因性鎮痛にはノルアドレナリン作動性下行性抑制系が大きな役割を果たしており、痛みを感じると青斑核が興奮し脊髄にノルアドレナリンが放出され、 $\alpha_2$  受容体を介して鎮痛が起こることを明らかにした (Kimura et al., *Anesthesiology* 2015;123:899-908)。さらに慢性痛が持続した状態では、ノルアドレナリン作動性下行性抑制系が徐々に機能不全を起こし、内因性鎮痛も減弱することを見出した (Matsuoka et al., *Anesth Analg* 2016;123:504-10)。この結果は、内因性鎮痛機能は後天的な要因 (慢性痛) によって減弱し、それが痛みをより悪化させる原因になることを示唆するものであり、今まで知られていなかった概念である。

### 2. 研究の目的

第1に精神的ストレスが内因性鎮痛系に及ぼす影響について調べること、第2に慢性痛や精神的ストレスが内因性鎮痛を減弱させる詳細な機序を、特に青斑核に焦点を当てて調べたことを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 精神的ストレスが内因性鎮痛系の中でも特にノルアドレナリン作動性下行性抑制系に及ぼす変化について、ラットを用いて研究を行った。精神的ストレスモデルは反復社会的敗北ストレス (repeated social defeat: RSD) を用いた (Krishnan et al., 2007)。ストレスを受ける動物である Sprague-Dawley (SD) ラット (雄: 180-200g) は1週間、飼育ケージ中に1匹で過した後、毎日異なる Long Evans ラット (雄: 700-800g) の個別飼育ケージに入れられ1時間過ごすことを1セッションとする。これを2週間続けることで精神的ストレスを受け、社会的忌避行動を示すようになる。対照群は3週間1匹で過したSDラットとする。内因性鎮痛の測定法であるNSIAは、イソフルラン麻酔下にラットの左前肢背側にカプサイシン 125  $\mu\text{g}$  を 50  $\mu\text{l}$  で投与し、すぐに麻酔から覚醒させ、左後肢の逃避閾値を30、60、90分後に測定すると、正常であれば左後肢の逃避閾値は上昇することを利用して行った。次に痛みに対する青斑核の反応性を観察するために、青斑核からの細胞外記録を行った。麻酔下にあらかじめ青斑核に挿入したカニキュラに電極を挿入して1秒間に見られるスパイク数のベースラインからの比をRSDモデルと正常ラットで比較した。

(2) 精神的ストレスによる青斑核の活動性低下の機序を検討するために、青斑核での、アストロサイトのグルタミン酸トランスポーター (GLT-1) の発現を免疫染色法によって調べた。GLT-1はアストロサイトへのグルタミン酸の取り込みを制御しており、GLT-1の減少は青斑核周囲でのグルタミン酸濃度を持続的に増加させ、新たなる刺激に反応しなくなり、これが慢性痛時のノ

ルアドレナリン作動性下行性抑制系の機能不全の原因の一つとなる ( Kimura et al., Anesthesiology 2015;123:899-908 )。

( 3 )慢性痛時に内因性鎮痛系が減弱する機序について、特に青斑核において詳細な研究を行った。神経障害性疼痛モデル ( SNL ) 作成から 6 週間経過したラット ( SNL6W ) では NSIA で測定した内因性鎮痛が減弱する。その機序を解明するために、1 ) 行動薬理学的実験、2 ) カプサイシンによる痛み刺激時に、青斑核からのマイクロダイアライシスによるグルタミン酸・GABA の測定、3 ) 青斑核および脊髄後角の免疫組織化学、などによる実験を行った。

#### 4 . 研究成果

( 1 ) RSD によるストレス負荷を加えることで、NSIA で測定した内因性鎮痛は、対象群と比較して有意に低下した (  $P < 0.05$  )。次に青斑核からの細胞外記録では、前肢にカプサイシンを投与して痛み刺激を加えると、対象群では直後からスパイク数が増加し最大 13 倍まで達した。一方、RSD 群では 3 倍程度までしか増加せず、600 秒後までの測定で、対象群と比較して有意に反応性が低下していた (  $P < 0.001$  )。また、ガバペンチンは青斑核の活動を増加させることが知られているが、ガバペンチンを全身投与後に同様の実験を行うと、やはり RSD 群では対象群と比較して、600 秒後までの青斑核の活動は低下していた (  $P = 0.003$  ) ( 未発表データ )。

( 2 ) GLT-1 の発現を免疫染色で調べると、青斑核内 ( DβH 陽性 ) の GLT-1 陽性面積の割合は、対象群に対して、RSD 群で有意に低下した (  $p = 0.047$ 、未発表データ )。

( 3 ) 慢性痛時に内因性鎮痛系が減弱する機序に関する研究では、研究代表者のグループが以下の論文を発表した。神経障害性疼痛モデル ( SNL ) 作成から 6 週間経過したラット

( SNL6W ) では NSIA で測定する内因性鎮痛が低下する。NSIA の減弱は TrkB アゴニストの 7,8-dihydroxyflavone ( DHF ) の全身投与で改善する。青斑核のマイクロダイアライシス法でグルタミン酸・GABA を測定すると、DHF は GABA の放出を抑制して、青斑核の痛みに対する反応性を改善していた。抗うつ薬であるアミトリプチリンも SNL6W の NSIA を改善した。抗うつ薬は BDNF を産生することが知られていることから、BDNF-TrkB シグナルによって、青斑核を抑制している GABA を抑制することによって、青斑核機能を改善することが示された。すなわち慢性痛によって青斑核が GABA によって強く抑制されることが、内因性鎮痛を減弱させる一因であることが示唆された ( Suto et al., J Pain 2019;20:600-609 )。同様に DHF は脊髄でも TrkB を介して SNL6W の NSIA を改善することを報告した ( Kato et al., Anesth Analg 2019; 129: 578-586 )。アミトリプチリンが SNL6W の減弱した NSIA を改善することから、アミトリプチリンの術前投与が遷延性術後痛の発症を予防できるか検討した。SNL6W を用いて足底切開による術後痛モデルを作成すると、対象群 ( 正常ラット ) と比較して術後痛が遷延した。アミトリプチリンを足底切開前から 13 日間連日で投与しておくと、対象群と同等まで術後痛の回復が復帰した ( Ohta et al., Brain Res 2020;1727:146568 )。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ohta J, Suto T, Kato D, Hiroki T, Obata H, Saito S	4. 巻 1727
2. 論文標題 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.146568	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小幡英章	4. 巻 37
2. 論文標題 疼痛の発症機序 - Fasciaはどのように関与するか	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床スポーツ医学 2020;37(2):170-175.	6. 最初と最後の頁 170-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小幡英章	4. 巻 149
2. 論文標題 慢性痛の薬物療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 51-54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小幡英章	4. 巻 41
2. 論文標題 神経障害性疼痛の機序と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 621-627
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato D, Suto T, Obata H, Saito S	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Spinal activation of tropomyosin receptor kinase-B recovers the impaired endogenous analgesia in neuropathic pain rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000003592	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suto T, Kato D, Obata H, Saito S	4. 巻 20
2. 論文標題 Tropomyosin receptor kinase B receptor activation in the locus coeruleus restores impairment of endogenous analgesia at a late stage following nerve injury in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pain	6. 最初と最後の頁 600-609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpain.2018.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashida K, Obata H	4. 巻 20
2. 論文標題 Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20040822.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 徳岡宏文, 新庄勝浩, 小幡英章	4. 巻 69
2. 論文標題 運動器慢性疼痛における末梢 (性) 感作と中枢 (性) 感作	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 1030-1042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chen M, Hoshino H, Saito S, Yang Y, Obata H	4. 巻 649
2. 論文標題 pinal dopaminergic involvement in the antihyperalgesic effect of antidepressants in a rat model of neuropathic pain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 116-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.04.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroki T, Suto T, Saito S, Obata H	4. 巻 125
2. 論文標題 Repeated administration of amitriptyline in neuropathic pain: Modulation of the noradrenergic descending inhibitory system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 1281-1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000002352	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito S, Suto T, Saito S, Obata H	4. 巻 126
2. 論文標題 Repeated administration of duloxetine suppresses neuropathic pain by accumulating effects of noradrenaline in the spinal cord.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 298-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000002380	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Obata H	4. 巻 18
2. 論文標題 Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 2483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18112483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 林田健一郎、小幡英章	4. 巻 41
2. 論文標題 慢性痛時の青斑核：痛みの抑制と認知機能	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1365-1370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小幡英章、荻野祐一	4. 巻 42
2. 論文標題 痛みの下行性抑制系とプラセボ鎮痛	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 S71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arora Vipin, Martin Thomas J., Aschenbrenner Carol A., Hayashida Kenichiro, Kim Susy A., Parker Renee A., Eisenach James C., Peters Christopher M.	4. 巻 382
2. 論文標題 Psychosocial Stress Delays Recovery of Postoperative Pain Following Incisional Surgery in the Rat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 35 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.04.014	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Hiroki T, Suto T, Ohta J, Saito S, Obata H
2. 発表標題 The plasticity of spinal $\gamma$ -aminobutyric acid interneurons reduces analgesic effects of morphine in neuropathic pain
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohta J, Suto T, Hiroki T, Obata H
2. 発表標題 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suto T, Kato D, Obata H, Saito S
2. 発表標題 Attenuation of analgesic effect of duloxetine in a rat model of chronic neuropathic pain
3. 学会等名 17th world congress on pain (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤貴史、齋藤繁、小幡英章
2. 発表標題 神経障害性疼痛モデル慢性期におけるデュロキセチンによる鎮痛の減弱とそのメカニズム
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣木忠直、須藤貴史、齋藤繁、小幡英章
2. 発表標題 神経障害性痛ではモルヒネの鎮痛作用が減弱する -セロトニン作動性下行性痛み調節系の可塑性変化についての検討-
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 星野一、廣木忠直、齋藤繁、村川雅洋、小幡英章
2. 発表標題 ラット神経障害性疼痛モデルを用いたNaSSAおよびSNRIの鎮痛機序の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小幡英章
2. 発表標題 ファシアの急性痛・慢性痛への関与と慢性痛治療の問題点
3. 学会等名 第124回日本解剖学会・全国学術集会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki T, Saito S, Obata H
2. 発表標題 Repeated administration of amitriptyline in neuropathic pain: modulation of the noradrenergic descending inhibitory system
3. 学会等名 Euroanesthesia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suto T, Kato D, Saito S, Obata H
2. 発表標題 Tropomyosin receptor kinase b receptor antagonism reverses impairment of noradrenergic endogenous analgesia and enhances resolution from incisional pain in rat model.
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小幡英章
2. 発表標題 痛みの伝達と抑制
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会麻酔科領域講習（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小幡英章
2. 発表標題 慢性痛の基礎研究 -具体的な方法と臨床への示唆-
3. 学会等名 第42回東北ペインクリニック学会教育講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊東今日子、須藤貴史、齋藤繁、小幡英章
2. 発表標題 デュロキセチンは脊髄でのノルアドレナリンを介して慢性痛を抑制する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 星野一、小幡英章
2. 発表標題 神経障害モデルラットにおける抗うつ薬の痛覚過敏抑制効果における脊髄内ドーパミンの関与
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第51回大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山中 章弘 (YAMANAKA AKIHIRO) (60323292)	名古屋大学・環境医学研究所・教授  (13901)	
研究分担者	林田 健一郎 (HAYASHIDA KENCHIROU) (40769634)	秋田大学・医学系研究科・准教授  (11401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------