

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22791438

研究課題名（和文）痛み認知に対する社会的修飾メカニズムの神経基盤の研究

研究課題名（英文）Social Modulation of Pain in High-sociality Rodents.

研究代表者

大迫 洋治 (OSAKO YOJI)

高知大学・教育研究部医療学系・准教授

研究者番号：40335922

研究成果の概要（和文）：雌雄間で強い絆を形成する高社会性げっ歯類をパートナーと別離（パートナーロス）させると、パートナー維持群に比べて、新奇環境における不安レベルが高く、vonFrey フィラメントを用いた機械的刺激に対する逃避反射の閾値が低下し、ホルマリン注入により誘起される侵害受容性疼痛が増悪した。本研究の結果は、痛み認知は社会環境により修飾され、その背景に情動の変化が関与している可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：Prairie voles are high-sociality rodents, which form strong pair bonds. In this study, the voles were evaluated to verify whether social environment modulates pain cognition. Partner-lost male voles showed higher anxiety levels in novel environment, lower threshold for mechanical stimulation-induced withdrawal reflex, and exacerbation of formalin-induced nociceptive pain as compared to partner-keep males. These results suggest that social environment can modulate pain cognition through emotional changes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：痛み、社会性、パートナーロス、情動

1. 研究開始当初の背景

我々のストレス反応はさまざまな社会的修飾を受けることが知られている。例えば、夫婦を用いた実験において、妻のストレスは夫が手を握ることで軽減され、fMRI 解析でもストレス関与脳領域の活動が抑制される。また、社会的孤立はさまざまな疾患に罹患するリスクを高くすることが疫学調査により明

らかになっている。このようなストレス反応に対する社会的修飾は、ヒトのみでなく、げっ歯類やヒト以外の霊長類でも確認されており、それらをモデルとしてその神経メカニズムが解析されてきた。その結果、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の活動変化が関与していることが明らかとなり、さらに、社会性のキー分子として近年注目されてい

るオキシトシンが HPA axis の活動を修飾することが知られている。

痛みは、身体に実質的な障害が生じたり、また障害の恐れがある場合に生じる感覚で、我々にとってかなり不快であり、身体的にも心理的にもストレス因子となりうる。したがって、痛みも社会的修飾を受けることが予想され、実際に、社会的敗北ラットは痛覚過敏を発症することが報告されている。さらに、オキシトシンが脳や脊髄レベルに広く作用して痛み情報処理に関与している、慢性痛の患者では HPA axis の活動が変調しているなどの近年の疼痛研究の成果を考えると、オキシトシンや HPA axis が痛み情報処理の社会的修飾を担っている可能性が示唆されるが、その神経科学的エビデンスは少ない。

2. 研究の目的

高社会性げっ歯類に社会的ストレスを負荷し、痛み認知の変化とその脳内メカニズムを探る。

3. 研究の方法

(1) パートナーに対する絆の確認

雌雄ペアに7日間の同居により絆を形成させ、同居7日目 (day7) にプリファレンステスト (パートナーに対する愛着度を定量するテスト) により絆の確認を行った。雄をテスト動物、パートナー雌と他のペアの雌を刺激動物として実施した。絆の有無の判定は、録画映像を30秒ごとにスナップショット解析を行い、パートナーに対する親和行動 (毛繕いや寄り添うなど) の発現割合が20%以上で、かつストレンジャー (他のペアのパートナー) に対する親和行動の発現割合が20%未満の雄を絆ありと判定した。

(2) パートナーロスに伴う情動の変化

絆の形成が確認された雄において、プリファレンステスト終了後に、パートナーとの同居を継続する群 (paired) とパートナーと別離する群 (loss) に分けた。別離4日後 (day11) にオープンフィールドテスト (90cm×90cm の新奇オープンフィールドでの不安テスト) を15分間実施し、フィールドの壁から45cm以上離れた領域 (中央エリア) に進入している時間および歩行距離を比較した。解析はすべて、行動解析ソフト (AnyMaze) で行った。

(3) パートナーロスに伴う痛み認知の変化

Paired および loss 群において、day12 に vonFrey テスト (vonFrey フィラメントを用いて機械的刺激閾値を測定するテスト)、day13 にホルマリンテスト (後肢足背皮下にホルマリンを注入し、誘起される疼痛関連行動を定量するテスト) を行い、2群間におけ

る痛み行動を比較した。vonFrey テストでは、up-down 法により足引っ込み反射閾値を決定した。ホルマリンテストでは、ホルマリン注入60分後まで録画し、録画映像をもとに、足を舐める (licking) および足を持ち上げる (lifting) 行動の持続時間を測定した。

4. 研究成果

1) パートナーロスに伴う情動の変化

プリファレンステストで確認された絆の形成率は58% (14匹/24匹) であった。プリファレンステストにおけるパートナーへの親和行動の発現量は、同居開始翌日ではストレンジャーに対する発現量と同等であったが、同居4日目になるとパートナーにのみ親和行動を示すようになり、同居期間が長くなるにつれて発現量が増加した (図1)。ハタネズミは、同居開始4日以内に繁殖行動を行うことが知られており、今回の結果と考え合わせると、繁殖行動がパートナーへの愛着度を高めたと思われる。

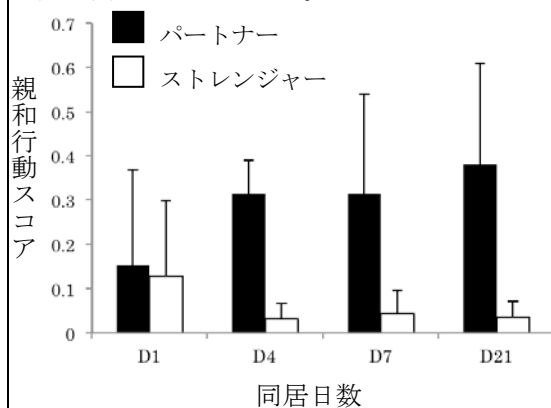


図1) 同居期間と親和行動との関係

プリファレンステストにて絆の形成が確認されたペアにおいて、パートナーとの別離4日後 (day11) にオープンフィールドテストを実施すると、パートナーロス群はパートナー維持群より、中央エリア (フィールドの壁から45cm以上離れた領域) に進入している時間が長かった (図2-1; 維持群, 81.1±48.2秒; ロス群, 44.1±25.2秒;)。中央エリアを歩行した距離も、ロス群の方が維持群より短かった (図2-2; 維持群, 18.3±11.4m; ロス群, 7.4±4.3m)。また、ロス群と維持群におけるこのような差は、絆の形成が確認されなかった個体においては検出されなかった。これらの結果は、絆が形成されたペアをパートナーロスにすると、不安レベルが増加し、この不安レベルの変化に絆の有無が関与することを示唆している。

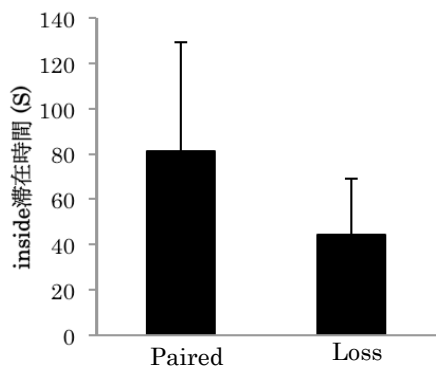


図 2-1) オープンフィールドテスト
(中央エリア滞在時間の比較)

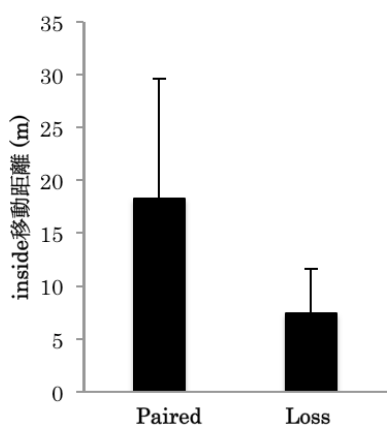


図 2-2) オープンフィールドテスト
(中央エリア移動距離の比較)

2) パートナーロスに伴う痛み認知の変化

パートナーとの別離 5 日後 (day12) において、vonFrey テストにより機械的刺激閾値を測定すると、パートナーロス群の方がパートナー維持群に比べて閾値の低下が認められた (図 3 ; 維持群, 0.95 ± 0.26 g ; ロス群, 0.57 ± 0.18 g)。この結果は、パートナーロスによりアロディニア (微小刺激に対して疼痛を感じる感覚異常) を発症している可能性を示唆している。

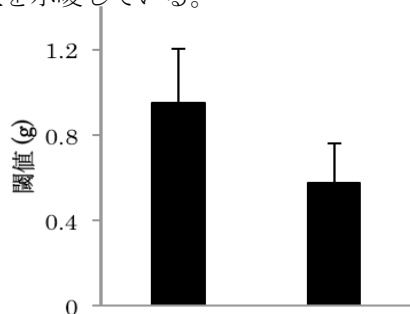


図 3) vonFrey テストによる機械的
刺激閾値の測定

さらに、パートナーとの別離 6 日後 (day13) におけるホルマリンテストでは、ホルマリン注入後 30 分までは差がみられなかったものの、注入 30-40 分後において、パートナーロス群の方がパートナー維持群より注入した足を舐める (licking) 時間が長かった (図 4-1)。すなわち、パートナーロス群においては、注入直後から 10 分後までと注入 30-40 分後の 2 相性に顕著な疼痛関連行動が発現した。さらに、ロス群は維持群に比べて、ホルマリン注入した足を床につけずに持ち上げている (lifting) 時間が長かった (図 4-2)。Licking 行動の結果と考え合わせると、パートナーロス群においては、2 相目の痛みの出現により lifting 行動がパートナー維持群より持続したと考えられる。これらの結果は、パートナーロス群はパートナー維持群より、侵害刺激に対する痛み行動が強く発現することを示唆している。

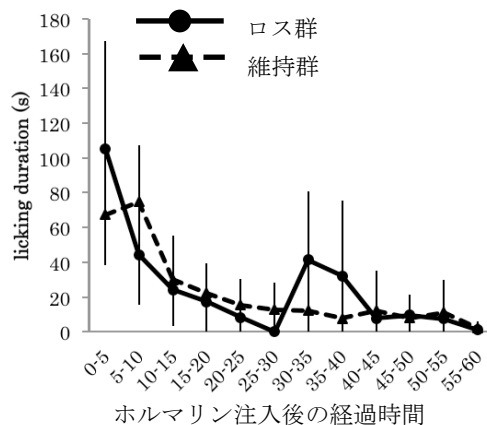


図 4-1) ホルマリンテストにおける
疼痛関連行動の発現 (licking)

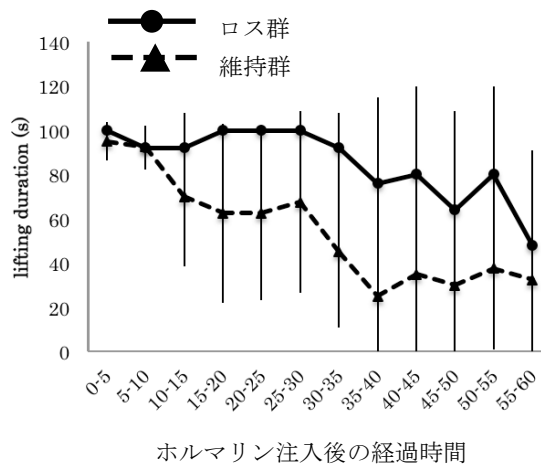


図 4-2) ホルマリンテストにおける
疼痛関連行動の発現 (lifting)

本研究において、パートナーと別離した高社会性げっ歯類は、パートナーと同居している個体より、不安レベルが高く、機械的刺激閾値が低く、侵害受容性疼痛が増悪することが認められた。これらの結果は、痛み認知は社会環境により修飾され、その背景に情動の変化が関与している可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① Nishigami T, Osako Y, Ikeuchi M, Yuri K, Ushida T, Development of heat hyperalgesia and changes of TRPV1 and NGF expression in rat dorsal root ganglion following joint immobilization, *Physiol Res*, 査読有, 62(2), 2013, 215-219
- ② Tanaka K, Osako Y, Yuri K, Juvenile social experience regulates central neuropeptides relevant to emotional and social behaviors, *Neuroscience*, 査読有, 166, 2010, 1036-1042

[学会発表] (計2件)

- ① Osako Y, Pain Behaviors, Spinal Fos and Glial Expression Following Long-Term Cast Immobilization in Rats, 13th World Congress on Pain, 2010. 8. 29-9. 2, Montréal, Canada
- ② Tanaka K, Development of vasopressin and oxytocin neurons are prevented by social isolation stress, 14th International Congress of Endocrinology, 2010. 3. 26-3. 30, Kyoto

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大迫 洋治 (OSAKO YOJI)

高知大学・教育研究部医療学系・准教授

研究者番号：40335922