

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17170

研究課題名（和文）心理社会的ストレスを起因とした疼痛制御機構の変調解析

研究課題名（英文）Modulation analysis of pain control mechanisms caused by psychosocial stress

研究代表者

川崎 詩織（KAWASAKI, Shiori）

日本大学・歯学部・専修研究員

研究者番号：30876397

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、口腔顔面領域の痛覚過敏発症の背景に心理社会的要因が関与していることを検索するために社会的敗北ストレス負荷ラットを用いたうつ様行動観察実験、口腔顔面領域の機械刺激逃避閾値の変化、疼痛制御の要衝である中脳水道周囲灰白質神経細胞における電気生理学的解析の評価を行ってきた。結果として強制水泳試験及び社会相互性試験では、ストレス負荷ラットで顕著なうつ様行動を示すとともに、口腔顔面領域に痛覚過敏が惹起されることが分かった。またストレス負荷群の中脳水道周囲灰白質における興奮性シナプス伝達は、コントロール群と比較した際に興奮性神経細胞と抑制性神経細胞では異なる伝達様式の変化を示すことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、負の感情といった心理的因子が慢性疼痛の成因となる痛覚変調性疼痛という概念が関心を集めている。本研究では、社会的敗北ストレスによってうつ様行動が惹起されるとともに、口腔顔面領域に機械刺激に対する痛覚過敏が惹起されることを示した。さらに、疼痛制御の要衝である中脳水道周囲灰白質内の神経細胞における興奮性シナプス伝達に変化が生じることを示した。本研究は、明らかな神経障害等がない心理的因子の関与のみによっても、口腔顔面領域に疼痛を惹起し疼痛下行抑制経路におけるシナプス伝達に影響を与える事を示唆するもので、今後の難治性慢性疼痛の治療開発における新しい視点となり得る成果といえる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted (1) depressive behavior observation experiments (2) changes of head withdrawal reflex threshold (3) electrophysiological analysis of periaqueductal gray matter which is a key point for pain control to investigate the involvement of psychosocial factors in the development of orofacial hyperalgesia using social defeat stress rats. As a result, social defeat stress rats showed remarkable depressive-like behaviors and hyperalgesia such as 1) extension of immobility time, 2) shortening of contact time and 3) decrease of head withdrawal reflex threshold. When compared with the control group, excitatory synaptic transmission in the periaqueductal gray matter showed different changes between excitatory neurons and inhibitory neurons in social defeat stress rats.

研究分野：神経科学

キーワード：中脳水道周囲灰白質 社会的敗北ストレス 慢性疼痛

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛の形成には心理社会的要因が大きく影響し、痛みの増強要因でもある負の感情である“破局的思考”の影響が顕著である。慢性疼痛患者では疼痛予期に関する内側前頭前野の活動亢進とそれに伴う破局的思考の助長が報告されている (Grecely et al., Brain, 2004)。近年は、内側前頭前野が情動処理を担う脳領域であることに加え、疼痛下行抑制経路の要衝である中脳水道周囲灰白質腹外側部へ密に投射し疼痛制御機構の変調に關与することに高い関心が集まっている。そこで、心理社会的な要因を反映した痛みと疼痛下行抑制経路の関係について神経回路レベルで変調メカニズムを解明し、さらにその神経回路を効果的に抑制する薬物を検索することが、慢性疼痛治療をより発展させていくための新たな視点を得る事に繋がると考え本研究を遂行するに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心理社会的ストレスが疼痛下行抑制経路における神経局所回路に及ぼす変調を解析したうえで、疼痛制御を賦活する薬物の可能性について検索することである。そこで本研究では社会的敗北ストレスを負荷したラットの内側前頭前野-中脳水道周囲灰白質腹外側部間の神経回路に対して光遺伝学的手法を導入した電気生理学的解析を行うとともにうつ様行動のより客観性に富んだ行動観察解析に主眼を置き遂行することとした。

3. 研究の方法

(1) 社会的敗北ストレス負荷によるうつ様行動の評価

攻撃性の異なるラットを14日間対峙させることで、攻撃性の低いラットに敗北ストレスを与え、うつ様行動を惹起可能かについて強制水泳試験 社会相互性試験によって評価した。ではストレス負荷前後の不動時間の延長、では攻撃性の高いラットに対する接触時間と移動距離の短縮を示した個体をうつ状態を惹起したと評価した。

(2) 社会的敗北ストレス負荷による口腔顔面領域の機械刺激逃避閾値の測定

社会的敗北ストレス負荷によって、攻撃性の低いラットの三叉神経第二枝領域への機械刺激に対する痛覚過敏が惹起されるかについて Whisker pad 部へ von Frey filament による機械刺激で評価した。

(3) うつ様行動及び口腔顔面領域の痛覚過敏を発症したラットの中脳水道周囲灰白質腹外側部における興奮性シナプス伝達の変化の評価

社会的敗北ストレス負荷によってうつ様行動及び口腔顔面領域の痛覚過敏が惹起された個体の中脳水道周囲灰白質の急性脳スライス標本を作製し、同部位に存在する興奮性神経及び抑制性神経における自発性興奮性シナプス後電流 (sEPSC) と微小興奮性シナプス後電流 (mEPSC) を測定した。すべての記録はホールセル・パッチクランプ法を用いて電圧固定下で行った。

4. 研究成果

(1) 社会的敗北ストレス負荷によるうつ様行動の評価

うつ様行動の評価として、強制水泳試験 社会相互性試験を行った。その結果、ストレス負荷を受けていないコントロール群と比較した際に、ストレス負荷群のラットでは、強制水泳試験での、不動時間の延長を認めた。また、社会相互性試験では、攻撃性の高い個体への接触時間が減少していた。このことから、社会的敗北ストレスはうつ様行動を惹起することが分かった (図1,2)。

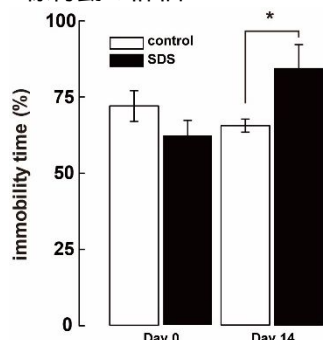


図1. 社会的敗北ストレス負荷 (SDS) による不動時間の延長
社会的敗北ストレス負荷前後における強制水泳時の不動時間を測定した。ストレス負荷14日目の強制水泳時の不動時間を評価すると、SDS群ではコントロール群と比較した際に不動時間の延長を認めた。

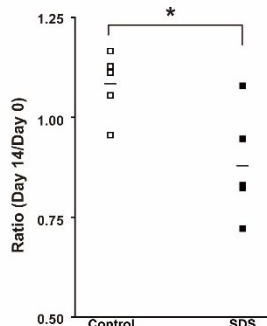


図2. 社会的敗北ストレス負荷 (SDS) による社会性の低下
社会的敗北ストレス負荷前後における攻撃性の高いラットへの接触時間を測定した。SDS群では14日目に、接触時間が短縮していた。

(2) 社会的敗北ストレス負荷による口腔顔面領域の機械刺激逃避閾値の測定

ストレス負荷群のラットにおいて、口腔顔面領域の機械刺激逃避閾値は、ストレス負荷7日目から、徐々に低下する個体を認めた。さらにストレス負荷を継続すると、14日目には低閾値の機械刺激に対して明らかな逃避行動を示すようになった。一方で、ストレス負荷を受けていないコントロール群では機械刺激逃避閾値の低下は認められなかった。このことから、社会的敗北ストレスによって口腔顔面領域に痛覚過敏が生じることが示唆された。また社会的敗北ストレスによる、口腔顔面領域の疼痛惹起には、性差がある可能性を示す所見も得られたため、今後の課題としている(図3)。

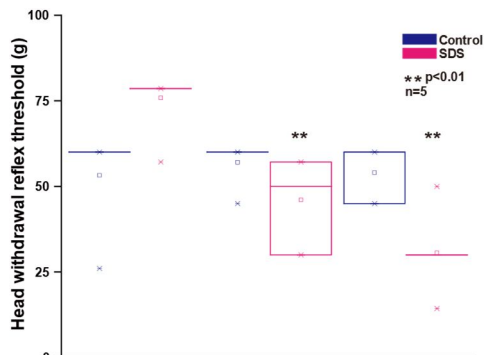


図3. 三叉神経第二枝領域における痛覚過敏の評価 von Frey filament による機械刺激を whisker pad 部に段階的に与えた。その結果、ストレス負荷 14 日目にかけて SDS 群の逃避閾値が低下していた。

(3) うつ様行動及び口腔顔面領域の痛覚過敏を発症したラットの中脳水道周囲灰白質腹外側部における興奮性シナプス伝達の変化の評価

うつ様行動と口腔顔面領域の痛覚過敏を惹起した個体における自発性興奮性シナプス及び微小シナプス後電流を記録した。記録細胞は、中脳水道周囲灰白質には複数の神経細胞のサブタイプが存在し異なる発火様式と薬剤反応性を有するため (Sugawara et al., Neuroscience, 2022), 興奮性神経細胞と抑制性神経細胞ごとに評価した結果、社会的敗北ストレスを受けた個体の興奮性細胞では sEPSC と mEPSC の頻度がコントロール群と比較した際に低下している傾向が認められた。一方で、抑制性神経細胞では mEPSC の振幅が減少していた。このことから、社会性敗北ストレスによる興奮性入力の変化が生じ中脳水道周囲灰白質内のシナプス伝達に変調をきたす可能性を見出すことが出来た(図4)。

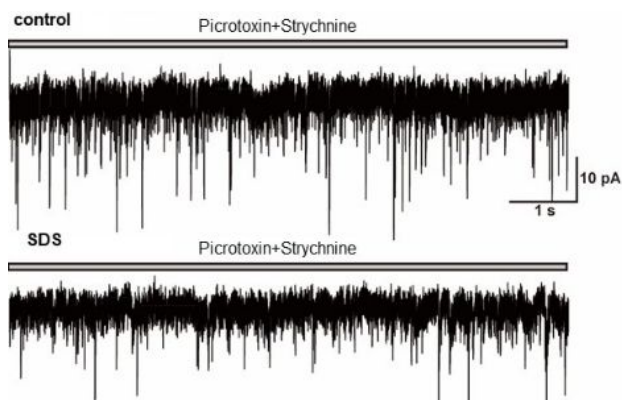


図4. 中脳水道周囲灰白質における sEPSC の一例 14 日間のストレス負荷後に中脳水道周囲灰白質の急性脳スライス標本を作製し興奮性シナプス伝達について評価した。その結果、SDS 群の興奮性シナプス伝達には振幅や頻度に変化が生じていた。

参考文献

R. H. Gracely, M. E. Geisser, T. Giesecke, M. A. Grant, F. Petzke, D. A. Williams, et al., Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia, Brain 2004 Vol. 127 Issue Pt 4 Pages 835-43.

S. Sugawara, Y. Nakaya, S. Matsumura, K. Hirose, Y. Saito, R. Kaneko, et al., Neural Subtype-dependent Cholinergic Modulation of Neural Activities by Activation of Muscarinic 2 Receptors and G Protein-activated Inwardly Rectifying Potassium Channel in Rat Periaqueductal Gray Neurons, Neuroscience 2022 Vol. 506 Pages 1-13.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugawara S, Nakaya Y, Matsumura S, Hirose K, Saito Y, Kaneko R, Kobayashi M.	4. 巻 506
2. 論文標題 Neural Subtype-dependent Cholinergic Modulation of Neural Activities by Activation of Muscarinic 2 Receptors and G Protein-activated Inwardly Rectifying Potassium Channel in Rat Periaqueductal Gray Neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2022.10.012. Epub 2022 Oct 18.	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川崎詩織、小林真之
2. 発表標題 社会的敗北ストレス経験による中脳水道周囲灰白質および三叉神経脊髄路核尾側垂核の神経活動変化
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------