

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590722

研究課題名(和文) 中脳-皮質ドパミンシステムによる前頭前野侵害受容ニューロン活動の修飾

研究課題名(英文) Medio-cortical dopamine system modifies nociceptive responses recorded in PFC

研究代表者

川上 順子 (Kawakami, Yoriko)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：40075601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：自覚的な痛みの強さは精神的、心理的状况により変化する。ヒト脳イメージ研究では、帯状回の活動と自覚的な痛みの強さとの関連が示唆されている。そこで、情動中枢から帯状回への入力、侵害受容反応を修飾するか細胞外記録法を用いて解析した。申請研究に先立ち、海馬からの入力、侵害受容反応を増強することを報告した。扁桃核に高頻度刺激を与えると、帯状回で記録される侵害受容反応は長期に抑制を受け、この抑制はドパミンD2阻害薬により阻止された。そこで、ドパミンの体状回侵害受容反応への影響を検索した。帯状回へ直接投射のあるVTAへの高頻度刺激を与えると帯状回の侵害受容反応を抑制し、D2活性が関係することが解明された。

研究成果の概要(英文)：Psychological conditions exert influences on human pain sensation. The prefrontal cortex (PFC) including cingulate cortex is an area responsible for the affective dimension of pain. The aim of the studies confirmed effects of inputs from the limbic system to PFC on nociceptive responses. PFC receives dense monosynaptic projection from the basolateral nucleus of the amygdala (BLA). HFS delivered to the BLA induced long lasting suppression (LLS) of nociceptive responses in PFC. Antagonists of DA receptor subtypes D2 and D4 microinjected into the PFC inhibited LLS of nociceptive responses. In the next experiments, the effects of inputs from ventral tegmental area (VTA) to PFC were examined. HFS delivered to VTA induced LLS of nociceptive responses. DA D2R activation mediated by local D2 agonist injection also induced LLS. The BLA-PFC pathways and mesocortical DA system may modify PFC nociceptive responses via D2 activity.

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：ACC PFC VTA dopamine amygdala pain

## 1. 研究開始当初の背景

前帯状回 (ACC) は medial pain pathway の中枢として、痛み記憶、情動などのいわば痛みの高次機能に関する部位であると考えられている。ACC で痛み情報がどのように処理されるのかを検討することで、自覚的な痛みの強さの認知を解明する手がかりが得られると考えられる。

ACC へは脳のさまざまな部位から直接投射があり、ACC ニューロン活動に影響を与えている。我々は、ラット ACC において末梢侵害刺激に反応するニューロン活動を記録した (Neuroscience, 2004)。既に、我々は、海馬へ高頻度刺激を与えると、長期に、この侵害受容反応が増強されることを観察、報告した (BMC Neurosci., 2010)。この反応が扁桃核からの入力により長期に抑制される結果を得た (神経科学会, 2008)。さらに辺縁系で情動の中枢である扁桃核から前頭前野 (PFC) への直接経路が、fear conditioning analgesia と関連がある事を示唆されており、この経路が海馬同様に、ACC の侵害受容反応を修飾することが推測される。

一方、PFC 神経細胞の活動には、脳のドパミン濃度が関与することが大谷等の脳スライス実験報告から知られている。中脳ドパミンシステムから PFC へは直接投射があり、皮質ニューロン活動を修飾、コントロールしている。準備実験で、VTA への刺激が PFC 侵害受容ニューロンの活動を抑制する結果

を得た (日本神経科学大会, 2010 神戸)。

## 2. 研究の目的

- 末梢組織への侵害刺激に誘発される神経活動を ACC にて記録し、扁桃核からの入力がこの侵害受容反応をどのように修飾するか、また、この扁桃核抑制におけるドパミンの役割を解析し、論文にする。
- 中脳 - 皮質ドパミンシステム (Mesocortical dopaminergic system) が前頭前野における痛み認知に果たす役割について明らかにする。

## 3. 研究の方法

扁桃核からの入力が PFC におけるニューロンの侵害受容反応を長期に抑制するが、この抑制に対するドパミンの修飾作用についての検討

ACC における侵害受容反応が扁桃核高頻度刺激により抑制される事を確認し、その抑制にかかわるドパミン受容体のサブタイプを受容体阻害剤にて確定した。さらに、6-OHDA 脳内注入により、脳内内因性ドパミン濃度低下による扁桃核入力依存性抑制がどのように修飾されるか検討した。

中脳腹側被蓋野 (VTA) からの投射が cingulate ( and prelimbic ) cortex で記録され侵害受容反応に与える影響の解析

VTA 刺激は ACC での内因性ドパミン濃度を上昇させることから、ACC で記録される侵害受容ニューロンの活動がどのように変化するかを解析した。この抑制反応が、ドパミン受容

体サブタイプ D1,D2 受容体阻害薬で阻止されるかを検討し、内因性ドパミンによる ACC での侵害反応抑制に關与するドパミン受容体サブタイプを同定した。

opiate agonist は VTA において PF へ投射するニューロン活動を低下させて、PFC のドパミン基礎濃度を低下させる作用があり、opiate agonist 注入後、ACC の侵害受容反応が変化するかを検索した。

6-OHDA を片側 prefrontal band へ注入し、基底核におけるドパミン細胞を枯渇させたラットで、上記同様に ACC の侵害受容反応が変化するかを検索した。

#### 4 . 研究成果

扁桃核高頻度刺激により、長期に ACC の侵害受容反応が抑制され、この長期抑制の誘発には、代謝型グルタミン酸受容体活性が關与することが明らかになった。さらに、ドパミン D2 受容体阻害剤でも誘発が阻止された(BMC Neurosci. 2011)。

ラット両側扁桃核に電極を植え込み、20  $\mu$  A, 200  $\mu$  sec pulses, 100Hz の弱い刺激を与え、無拘束下にフォルマリンテストを実施した。その結果、痛み行動が抑制された (Neurophysiology 2012)。

皮質ドパミン受容体は認知機構と關連があり、中脳腹側被蓋野(VTA)から PFC への直接投射は、基礎研究では、皮質のドパミン濃度を上昇させ、PFC

ニューロン活動に影響を与えることが知られている。VTA に電極を挿入し、高頻度刺激を与えると、ACC で記録された侵害受容反応が長期に抑制された。この抑制は、D2 受容体阻害剤にて阻止された。さらに D2 アゴニストを ACC に微量注入すると、VTA 刺激と同様な侵害受容反応の抑制を誘発した(BMC Neurosci. 2013)。

以上、申請研究の成果をまとめると、ACC を含む PFC では、海馬、扁桃核の辺縁系から直接入力、末梢組織の侵害刺激で誘発される神経細胞の活動を変化させることが明らかとなった。ヒト脳イメージング研究で示された ACC の自覚的な痛みの強さに対応する脳血流量の変化は、これらの辺縁系からの修飾を受けている可能性が示唆された。さらに、この抑制現象は、脳スライス研究で報告されているようにドパミンの脳内濃度が強く影響を与えている事が判明した。

#### 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 5 件 )

1. Sogabe Shoichi, Yagasaki Yuki, Onozawa Kitaro, Kawakami Yoriko : Mesocortical dopamine system modulates mechanical nociceptive responses recorded in the rat prefrontal cortex. BMC Neuroscience 4 : e65 , 2013.7 (査読あり)

2. Onozawa Kitaro<sup>†</sup>, Abe Hiroyuki, Kawakami Yoriko : Reduction of pain behavior by stimulation of the basolateral amygdalar nuclei freely moving rats. Neurophysiology 44 (5) : 394-400 , 2012.11 ( 査読あり )
3. Onozawa Kitaro<sup>†</sup>, Yagasaki Yuki, Abe Hiroyuki, Kawakami Yoriko Amygdala-prefrontal pathways and the dopamine system affect nociceptive responses in the prefrontal cortex. BMC Neuroscience 15 (12) : 115-125 , 2011.11 ( 査読あり )
4. Yoriko Kawakami, Yoshikazu Ugawa, Astushi Nambu : 大脳基底核障害では中枢感覚系が直接障害されるか. Frontiers in Parkinson Disease 5 ( 2 ) : 5-11 , 2012.5
5. 曾我部 昌一<sup>†</sup>, 川上 順子 : ドパミンシステムによる痛みの修飾. Frontiers in Parkinson Disease 4 ( 1 ) : 18-22 , 2011

〔学会発表〕(計 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://gyoseki.twmu.ac.jp/twmhp/KgApp>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

川上 順子 (kawakami Yoriko)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 40075601

### (2)研究分担者

( 0名 )

研究者番号 :

### (3)連携研究者

矢ヶ崎 有希 (Yagasaki Yuki)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 90392422