

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590727

研究課題名(和文)疼痛認知における性差のメカニズムに関与する下行性鎮痛系の可塑的变化とその役割

研究課題名(英文) Sex differences in pain perception and plastic role of descending inhibitory system

研究代表者

戸田 一雄 (TODA, Kazuo)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：80134708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：疼痛認知に性差があることは明らかにされているが、その成因機序については不明の点が多い。本研究では、痛みの変調系、特に下行性鎮痛系の可塑的な賦活程度の違いが疼痛認知における性差の成因に関与している可能性をラットを用いて解析した。下行性鎮痛系の賦活には鍼刺激ないしはストレス刺激を用いた。おもな成果として1)下行性鎮痛系の起始部位のひとつである帯状回のニューロン活動はメスでは性周期により変動した。2)鍼刺激による鎮痛効果(逃避反射)はオスとメスで時系列的变化に有意差が見られなかった。以上から、痛みの感覚系に関しては性差は顕著でなく、他方、痛みの情動系に関しては性差が見られることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Sex differences in pain perception is well known in animals and men. One of the mechanisms of these differences is presumed to be a plasticity of descending inhibition. We investigated changes of pain threshold and activities of anterior cingulate cortex (ACCX) after stress loading or acupuncture for activation of descending inhibition. The main results are as follows: 1) Neuronal activities of ACCX were changed during menstrual cycle in female, however, no sequential changes were observed in male rats. 2) There were no chronological changes of antinociceptive effects evoked by acupuncture in both sex. These results suggest that sex differences in pain "sensation" is not clear, but, those in emotional pain "perception" were strongly observed. Plasticity of descending inhibition is thought to be involved in these sex differences.

研究分野：神経生理学、感覚生理学

キーワード：疼痛認知 性差 下行性鎮痛系 可塑性 帯状回 ラット

1. 研究開始当初の背景

疼痛認知に性差があることは明らかにされているが、一定の見解は得られていない (Berkley, 1997)。たとえば、機械的な痛み刺激に対して女性は男性より閾値が低い (Paulson et al., 1998) との報告がある一方、熱痛閾値は女性の方が高いとの報告もある (Berkley et al., 2006)。さらに、慢性疼痛下の情動系の反応に関しては性差が顕著であることも示されている (Evans et al., 2010)。しかし、その成因メカニズムについては不明の点が多く残されている。性差の成因の第一としてホルモン系の関与が多く研究者により示唆されている (Ferin et al. 1993)。動物実験においても、雄性ラットおよび発情前期の雌性ラットの足底皮下にホルマリンを投与すると、誘発される痛み行動は雌性ラットの方が有意に強く (Kimura et al., 2005)、この性差はエストロゲン依存性であることも示されている (Hagiwara et al., 2007)。このような性差の生理学的要因として侵害刺激に対する受容器レベルの感受性の差異 (Stucky et al., 2001)、上行路におけるシナプス伝達の効率の差異 (Randic, 2009) 等が候補としてあげられている。痛みは他の感覚にくらべてきわめて特異な感覚であり、最終的な認知までには多くの変調系が関与している。性差の原因にはこのような変調系も含めた複雑な要素が関与している可能性が高い。特に注目される変調系としては、抑制系としての内因性鎮痛系であり、その中でも下行性鎮痛系が最も強力とされている。我々は長年にわたり下行性鎮痛系の解明に携わってきたが、特に、帯状回から中脳中心灰白質に対して下行性の鎮痛路が存在すること (Toda et al., 1993, 1999, 2006)、中脳から大縫線核に対して 2 相性の出力があること (Toda et al., 1995, 1998)、脳幹の外側網様体から脊髄後角に直接的に抑制性の情報が下行していること (Toda et al., 2004, Moritaka et al., 2010) などが我々の研究から明らかになっている。すなわち、下行性の鎮痛路の主要経路は帯状回を起始とすることを初めて明らかにし、その制御のもとに中脳中心灰白質-大縫線核-脊髄系が賦活されることを解明した (Hirano et al., 2006)。このような下行性鎮痛系の賦活程度の違いが疼痛認知における性差の成因に関与している可能性が大きいと考えられる。さらに、帯状回は過去の痛み体験、痛み記憶と密接に関連し、辺縁系を介した痛みの情動系を構成している主要な部位でもある。したがって、下行性鎮痛系は痛みの弁別系と情動系双方に対して作用し、疼痛認知の性差を発現させていると考えられる。しかし、下行性鎮痛系の可塑的变化に性差があることを研究した報告はこれまでに存在しない。そこで本課題研究ではラットを用いて、下行性鎮痛系と痛覚受容における性差を検討した。

2. 研究の目的

到達目標は下行性鎮痛系の可塑的变化による疼痛認知の性差の実証である。下行性鎮痛系を駆動させやすいストレス刺激、あるいは鍼刺激を負荷し、1) これらの負荷によって駆動・賦活される鎮痛効果の性差、2) 下行性鎮痛系の起始部位のひとつとされる帯状回のニューロン活動と鎮痛との関係における性差、を明らかにした。さらに雌では性周期と下行性鎮痛効果との関連を解析した。最終年度までに「下行性鎮痛系の可塑的变化に性差があり、それが疼痛認知の性差を生じてさせている」という仮説を実証することを試みた。

3. 研究の方法

動物は成熟ウイスター系ラット (8 週齢) の雌雄を用いた。痛覚刺激は全身 8 か所への機械的刺激または電気刺激を用いた。逃避反応時の閾値をフォンフライ型疼痛計で測定した。ストレスとしては、金網を用いた拘束ストレスを用いた。さらに、鍼刺激として両側合谷部位に 15 分間の電氣的鍼通電刺激を行った。雌ラットについてはストレス負荷時に性周期を確認した。方法はスミア観察法を用い、スミア採取後ギムザ染色を行なって、発情休止期、発情前期、発情期、発情後期を同定した。

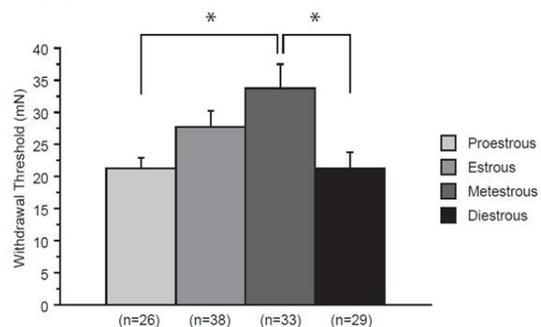
4. 研究成果

1) 雌雄ラットにおける疼痛閾値の時系列的変化と鎮痛効果：

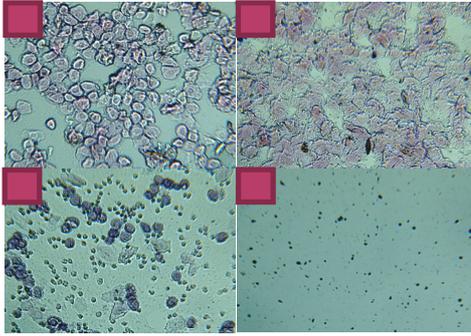
オスにおいては、体部位別の疼痛閾値が異なるものの時系列的に有意な変化は見られなかった。メスにおいては、スミア像で同定した性周期にともなって疼痛閾値の変化が見られた。下図は上背部のデータであるが、発情後期で閾値が高かった。また、発情前期や休止期では閾値が低く、痛覚に過敏であることが示唆された。

しかし、ストレス負荷、および鍼刺激による鎮痛効果の程度 (逃避反射の閾値) については雌雄に有意差は見られなかった。

Upper back



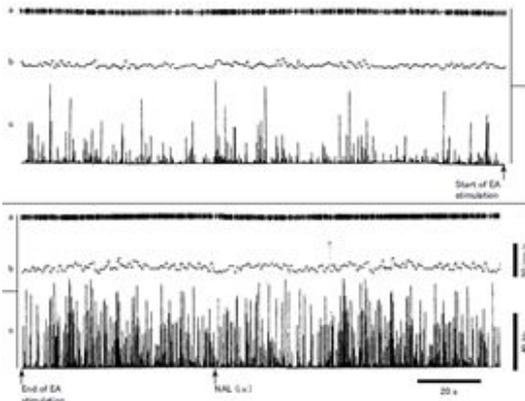
性周期にともなう逃避閾値の変化



ラット性周期にともなうスミア像

2) 雌雄ラットにおける帯状回(ACCX)ニューロンの活動変化

下行性鎮痛系の起始部位の一つである帯状回のニューロン活動には鍼刺激に対する応答性が高いものが見出された。オスでは時系列的に変動するニューロン活動の変化は見られなかったが、メスでは発情前期において活動性の上昇が観察された。



鍼刺激による ACCX ニューロン活動の上昇(オス) 上段: 鍼刺激前、下段: 鍼刺激後

以上から 1) 鍼刺激による鎮痛効果(逃避反射)はオスとメスで時系列的变化に有意差が見られなかった。1) 下行性鎮痛系の起始部位のひとつである帯状回のニューロン活動はメスでは性周期により変動した。すなわち、帯状回から下行する下行性鎮痛系の大きさが変動する可能性が提示された。

5. 総括

本研究のまとめとして、**痛みの感覚系に関しては性差が顕著でなく、痛みの情動系に関しては性差が見られる**ことが明らかになり、その要因のひとつとして帯状回からの下行性鎮痛系の可塑的变化が示唆された。

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 11 件)

1. Kimoto M, Zeredo JL, Ota MS, Nihei Z, Toda K. Sex differences in ileal somatostatin-response after stress conditioning in rats. *J Food Nutri Sci*. 2014;3(1):1-4. doi:10.11648/j.jfns.s.2015030301.11. (査読有)

2. Kimoto M, Zeredo JL, Ota MS, Nihei Z, Toda K. Ginger-induced ileal motility is modified by stress: Sex differences in rats. *J Food Nutri Sci*. 2014;3(1):5-8. doi: 10.11648/j.jfns.s.2015030301.12. (査読有)

3. Zeredo ZL, Toda K, Kumei Y. Neuronal activity in the subthalamic cerebrovasodilator area under partial-gravity conditions in rats. *Life (Basel)*. 2014;4(1):107-16. doi: 10.3390/life4010107. (査読有)

4. Kaida K, Yamashita H, Toda K, Hayashi Y. Suppressive effects of D-glucosamine on the 5-HT sensitive nociceptive units in the rat tooth pulpal nerve. *Biomed Res Int*. 2014;187989. doi:10.1155/2014/187989. (査読有)

5. Kimoto M, Zeredo JL, Ota MS, Nihei Z, Toda K. Comparison of stress-induced modulation of smooth-muscle activity between ileum and colon in male rats. *Auton Neurosci*. 2014;183:8-11. doi: 10.1016/j.autneu.2014.01.008. (査読有)

6. Okada Y, Miyazaki T, Fujiyama R, Toda K. Wing (Ib) cells in frog taste discs detect dietary unsaturated fatty acids. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2013;166(3):434-40. doi: 10.1016/j.cbpa.2013.07.016. (査読有)

7. Yamashita H, Zeredo JL, Kaida K, Kimoto M, Asahina I, Toda K. Stress-induced modulation of nociceptive responses in the rat anterior cingulate cortex. *J Integr Neurosci*. 2013;12(2):235-46. doi: 10.1142/S0219635213500143. (査読有)

8. Kimoto K, Zeredo JL, Nihei Z, Yamashita H, Kaida K, Toda K. Sex differences in antinociceptive effects induced by gravity stress in rats. *J Behav Brain Sci*. 2013;3:179-187. doi:http://dx.doi.org/10.4236/jbbs.2013.32018. (査読有)

9. Zeredo JL, Toda K, Matsuura M, Kumei Y. Behavioral responses to partial-gravity conditions in rats. *Neurosci Lett*. 2012 ;529(2):108-11. doi: 10.1016/j.neulet.2012.09.043. (査読有)

10. Ishii N, Toda K, Kawakami S, Morozumi M, Yamada T. Receptive field characteristics of stretch-insensitive mechanosensitive units in the rat urinary bladder. *Auton Neurosci*. 2012 ;171(1-2): 8-13. doi:10.1016/j.autneu.2012.08.004. (査読有)

11. Kimoto M, Zeredo JL, Toda K. Hypergravity conditioning on ileal movements in rats. *Aviat Space Environ Med*. 2012 ;83(5):483-7. (査読有)

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Toda K, Role of anterior cingulate cortex in descending antinociceptive effects produced by acupuncture stimulation. 日本生理学会、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市), 3.21-23, 2015

2. Yamashita Y, Zeredo JL, Nihei Z, Kaida K, Kimoto M, Umeda M, Asahina I, Toda K. Anterior cingulate responses evoked by mechanical nociceptive stimulation in female rats. FEPS 2014, Budapest (Hungary), 8.27-30, 2014.

3. Kimoto M, Zeredo JL, Nihei Z, Ota MS, Yamashita H, Kaida K, Toda K, Stress-induced modulation of ileal motility in Capsici fructus-fed female rats. FEPS2014, Budapest (Hungary), 8.27-30, 2014.

4. Toda K, Zeredo JL, Moritaka K, Yamashita H, Kaida K, Ota MS, Kimoto M. Acupuncture modifies neuronal activities in the nucleus reticularis lateralis in rats. FEPS2014, Budapest (Hungary), 8.27-30, 2014.

5. Kimoto M, Zeredo JL, Nihei Z, Yamashita H, Kaida K, Toda K. Sex differences in stress modulation on gastrin-induced ileal motility. 45th EBBS meeting, Munich(Germany), 9.6-9, 2013.

6. Kaida K, Yamashita H, Kimoto M, Nihei Z, Toda K, Hayashi Y. D-glucosamine suppression of neuronal responses of 5-HT sensitive nociceptive units in the rat tooth pulp. 45th EBBS meeting, Munich(Germany), 9.6-9, 2013.

7. Yamashita H, Zeredo JL, Nihei Z, Kaida K, Kimoto M, Toda K. Variations in mechanical pain sensitivity during estrous cycle in Wistar rats. 45th EBBS meeting, Munich (Germany), 9.6-9, 2013.

8. Kimoto K, Zeredo JL, Nihei Z, Yamashita H, Kaida K, Toda K. Ginger effects on stress modulation of ileal motility: Sex differences in rats. 45th EBBS meeting, Munich (Germany), 9.6-9, 2013.

9. Kimoto M, Zeredo JL, Toda K. Gravity stress-induced modulation of somatostatin effects on ileal activities in the rat: Sex differences. FEPS Congress 2012, Santiago de Compostela(Spain), 9.8-11, 2012.

10. Yamashita H, Asahina I, Kaida K, Kimoto M, Zeredo JL, Toda K. Stress-induced changes in nociceptive responses in the rat cingulate cortex. FEPS Congress 2012, Santiago de Compostela(Spain), 9.8-11, 2012.

〔図書〕(計 1 件)

戸田一雄、木本万里：新版 基礎解剖生理学 (Basic Anatomy and Physiology) おうふう、2015 (ISBN978-4-273-03763-5) 総ページ数 450

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

戸田 一雄 (TODA, Kazuo)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・
教授

研究者番号：80134708

(2)研究分担者

木本 万里 (KIMOTO, Mari)

日本女子大学・家政学部・准教授

研究者番号：60101565