

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659291

研究課題名(和文)「プラセボ除痛」条件付けモデルの脳内機序解明の試み

研究課題名(英文)Challenges to analyse "placebo-induced analgesia"

研究代表者

武 幸子 (Take, Sachiko)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・准助教

研究者番号：80253425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：(1)「プラセボ除痛」条件付け動物モデルとして、炎症性疼痛時の鎮痛薬使用を条件付けし、その「疼痛行動」評価系として、痛覚閾値の変化に加えて、自発運動量の変化、不安、不快等の情動をも含めて総合的に評価する系を確立した。
(2)「プラセボ除痛」条件付けと同時に不安低下が条件付けされること、「プラセボ除痛」条件付け関連脳内部位として前頭前野、扁桃体の関与を示した。

研究成果の概要(英文)：(1) As an animal model of "placebo-induced analgesia", the effects of non-opioid analgesic drugs were conditioned in rats and mice with inflammatory pain. We have established the new assessment system to evaluate the changes of spontaneous activity and emotions such as anxiety, in addition to pain thresholds.
(2) We have shown that the reduction of anxiety is conditioned simultaneously with analgesia, and that the prefrontal cortex and amygdala are involved in "placebo-induced analgesia." The study is still in progress.

研究分野：Neuroscience

キーワード：placebo analgesia animal model running wheel anxiety emotion prefrontal cortex amygdala

1. 研究開始当初の背景

本来薬理的な効果のないはずの「プラセボ」が効果を示すことがあるということは、経験的によく知られている。特に疼痛、不安、うつ症状などに対するプラセボ効果は高いといわれている。同じ「プラセボ」が状況によって全く反対の効果を示すこともあることなどから、その機序については漠然と「心理的な効果」であると説明されてきた。

ところが興味深いことに、「プラセボ」の効果にも用量依存性や副作用が観察され、薬剤投与経路、薬剤の製剤様式によっても「プラセボ」効果が異なることが報告された。さらに非侵襲的に脳機能をみる PET や fMRI を用いた臨床研究で「プラセボ」の効果が単なる心理的效果にとどまらず、実際に生物学的効果を示してもっともと思われるような脳内変化を起していることが報告された

「プラセボ」効果の機序として、患者の「期待感」が重要な役割を果たすという「心理的效果説」以外に、「条件づけ」によるものであるという説がある。「プラセボ」効果は「期待感」が「条件づけ」されたものとも考えることもできる。いずれにしても、「条件づけ」の要素が関与することは明白であり、「条件づけ」が可能であるということは、その機序に「脳」が関与することを強く示唆する。しかしながら、その脳内機序の詳細は複雑であり、過去の報告の多くは人を用いた臨床研究であり、人におけるプラセボ効果は非常に多くの因子が関与する複雑な現象と考えられることから、いまだ不明な部分が多かった。動物モデルを用いると、よりシンプルな厳密な解析が可能であると思われる。

「疼痛に対するプラセボ効果」は比較的単純な解析しやすい系でありながら、「プラセボ効果」一般の解析系としてもその応用範囲の広さから得られる効果が大きいと判断し、本研究を計画するに至った。

2. 研究の目的

疼痛は臨床的に重要な問題であり、疼痛の緩和による QOL の確保は緊急の課題であると考えられる。ところが、鎮痛薬の乱用による耐性、副作用、場合によ

っては薬物依存等の弊害も発生している。このような状況の中で、より副作用の少ない鎮痛薬の開発、さらにはなんらかの鎮痛の補助対策を確立していくことが強く望まれる。そのため、「プラセボ効果」を単なる「心理的效果」としてだけでなく、「脳」を介した「条件づけ」として科学的に見直し、その脳内メカニズムを明らかにすることで、新たな治療戦略を提供することを目指した。

3. 研究の方法

具体的には、ラットもしくはマウスを用いて、炎症性疼痛を条件付けする「疼痛条件づけモデル」、さらに炎症性疼痛時の消炎鎮痛剤の効果を条件付けする「プラセボ除痛条件づけモデル」を確立することを試みる。さらにそれらのモデル動物を用いて、プラセボ除痛発現時に活性化される脳内部位を検証する。次にそれらの脳内部位において、「条件づけ」においても重要な「学習」、「情動」に関与していることが明らかになってきた(1) 脳内サイトカイン、および(2) 脳内モノアミン系の動態に対する「プラセボ除痛」の修飾効果を検討する。

4. 研究成果

(1) プラセボ疼痛条件付けモデル:ラットに水を1日に30分間だけ与える制限飲水(9:00~9:30)を、1週間以上続けた後、条件づけを行うトレーニング日には、条件づけ群にはサッカリン水(条件刺激、CS)を、非条件づけ群にはいつもと同じ水を与え、9:30に両群後肢にカラゲニンを皮下注射して、炎症に伴う痛覚過敏を惹起させた。7~10日後のテスト日に、両群にサッカリン水(CS)のみを与えた。条件付け群は、サッカリン水(CS)をごく少量しか摂取せず、摂取開始と同時にパニック状態になる動物もいた。いわゆる味覚嫌悪学習が成立したと考えられる。

(2) プラセボ除痛条件付けモデル:制限飲水(9:00~9:30)を、1週間以上続けた後、条件づけを行うトレーニング前日9:30に両群後肢にカラゲニンを皮下注射して、炎症に伴う痛覚過敏が惹起させた。トレーニング日9:00に条件づけ群にはサッカリン水(CS)を、非条件づけ群にはいつもと

同じ水を与え、9:30 に腹腔内に鎮痛剤（UCS、サリチル酸ナトリウム、ジクロフェナック）非条件づけ群には生理食塩水を投与した。7～10 日後に、9:30 に再び両群後肢にカラゲニンを皮下注射し、その翌日（テスト日）両群にサッカリン水（CS）のみを与えた。この結果、Von Frey 痛覚閾値テストで、痛覚閾値の上昇を示す動物もいる一方で、本来嗜好性を示すはずのサッカリン水をほとんど摂取せず、痛覚過敏を示す動物も見られ、条件付けモデル作製時の不快刺激が強く条件付けされたものと考えられた。また、除痛条件付けが成立したと考えられる動物でも、条件付けされた「除痛」の程度は大きくばらつき、除痛効果は一般的にあまり長く続かなかった。

(3) 痛覚には不快感という情動が常に伴い、情動傾向は個体により異なることから、条件付け前に、オープンフィールドテストを施行して、不安傾向の高い動物を実験群から外すこと、条件付け時の鎮痛薬腹腔内投与によるストレスを軽減するため、あらかじめハンドリングを行っておくこと、注射時に短時間の吸入麻酔を使用することで、条件付けされる「除痛」の程度は比較的安定した。

(4) 当初、痛覚閾値の評価法として、圧刺激を用いた von Frey 法、熱刺激を用いたホットプレート法を用いていたが、いずれも与えた刺激により誘発された疼痛に対する急性反応の変化を痛覚閾値の評価として用いるものである点、また、実験者による評価に主観的なばらつきが生じる可能性がある点が問題点として浮かび上がってきた。そこで、自発痛による行動量の低下を、疼痛による動機付けの変化をも含めた包括的な「疼痛」を、running wheel（回転輪）を用いて客観的に数値として評価する系を立ち上げた。

(5) 条件付けされる「除痛」の程度は、条件付けに使用した鎮痛薬の量に関連する傾向が認められた。条件付けに用いる鎮痛薬の量を増加すること、条件付けの回数を増加することで、「除痛」の持続時間延長傾向が認められた。

(6) 「除痛」条件付けが成立している動物では、同時に「不安」低下傾向が条件され

ている傾向が認められた。

(7) 「除痛」条件付けに關与する脳内部位として、前頭前野、扁桃体が示唆された。（現在、さらに研究が進行中である）

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. Li, L., Morimoto, S., Take, S., Zhan, D., Du, C., Wang, Y., Fan X., Yoshihara, T., Takahashi-Yanaga, F., Katafuchi, T., Sasaguri, T.
Role of brain serotonin dysfunction in the pathophysiology of congestive heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 査読有 53: 760-767, 2012
2. Hossain, M., Ifuku, M., Take, S., Kawamura, J., Miake, K., Katafuchi, T.
Plasmalogens rescue neuronal cell death through an activation of AKT and ERK survival signaling. *PLOS ONE* 査読有 8(12): e83508, 2013

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Hossain, M., Saleh Amed, Y., Ifuku, M., Take, S., Katafuchi, T.
Plasmalogens rescue neuronal cell death through an activation of AKT and ERK survival signaling. 第 6 4 回西日本生理学会. プログラム p.8, 2013. 10月18日（北九州）
2. Saleh Amed, Y., Hossain, M., Ifuku, M., Take, S., Katafuchi, T.
Plasmalogens attenuates IL-1 β -mediated iNOS induction by inhibiting p38MAPK activation in mouse astrocytes. 第 6 4 回西日本生理学会. プログラム p.9, 2013. 10月18日（北九州）

〔その他〕

ホームページ

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/physiol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武 幸子(TAKE SACHIKO)
九州大学・医学研究院・准助教
研究者番号：80253425

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：