

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20602005

研究課題名 (和文) 慢性ストレスによる下行性疼痛調節系の機能変化

研究課題名 (英文) Functional change in descending pain modulatory system induced by chronic stresses

研究代表者

井辺 弘樹 (IMBE HIROKI)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：60326353

研究分野：神経生理学、神経解剖学、疼痛学

科研費の分科・細目：時限・疼痛学

キーワード：ストレス、疼痛学、下行性疼痛調節系

1. 研究計画の概要

急性ストレスは鎮痛作用を引き起こすが、慢性ストレスは疼痛を増強する作用があると考えられている。これまで、寒冷環境、拘束ストレス、強制水泳などに繰り返し暴露することにより、動物に痛覚過敏が生じることが報告されてきた。しかし、慢性ストレスが痛覚過敏を起こすメカニズムは現在まで明らかにされていない。

今回の研究により、慢性ストレス後、セロトニン神経系を含む下行性疼痛調節系にどのような変化が生じ疼痛反応に影響を与えるのか、そのメカニズムを明らかにしたい。

- (1) 慢性ストレス後の痛覚過敏における下行性疼痛調節系からの入力の影響
- (2) 慢性ストレス後の下行性疼痛調節系における組織構築の変化
- (3) 慢性ストレス後の下行性疼痛調節系を構成する神経細胞の電気生理学的特性と形態の変化

2. 研究の進捗状況

(1) ラットに sham 水泳ストレス、強制水泳ストレスを繰り返し負荷することにより、ホルマリン注射後の疼痛反応が増強することを確認した。次いで、イボテン酸を吻側延髄腹内側部 (RVM) に脳内微量投与し、RVM の神経細胞を破壊した。これらイボテン酸投与群では、強制水泳ストレス負荷によるホルマリン注射後の疼痛反応の増強は認められなかった。これらデータは、慢性ストレス後の痛覚過敏に下行性疼痛調節系からの入力に関与することを示唆するものである。第 31 回日本疼痛学会、第 36 回国際生理学会、

Neuro 2010 (第 33 回日本神経科学大会)、第 40 回北米神経科学大会で発表し、論文としてまとめ、Brain Res. 1329 (2010) 103-112 に掲載された。

(2) 慢性拘束ストレス負荷後、吻側延髄腹内側部 (RVM) を摘出し Western blot を行った。慢性拘束ストレス群では吻側延髄腹内側部において GAP43 蛋白質分解フラグメントが増加する。という結果が得られた。細胞骨格タンパク質のデータを含めて、第 87 回日本生理学大会において発表した。さらに、中脳中心灰白質において、慢性拘束ストレス負荷後、アストロサイトのマーカーである GFAP が減少するというデータが得られ、現在、検討を行っている。

(3) コントロール、強制水泳ストレス負荷ラットの足底に CFA を注射し慢性炎症を惹起した。強制水泳ストレス負荷ラットではコントロールに比し、炎症性疼痛が増強するというデータが得られた。脊髄、RVM、さらに、大脳皮質などの高位中枢での p-CREB、p-ERK、c-fos の発現について免疫組織学的に調査を行った。強制水泳ストレス負荷ラットの脊髄では p-CREB が増加しているというデータが得られ、現在、検討を行っている。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由)

脳内薬剤微量注入法により、慢性ストレス後の痛覚過敏に下行性疼痛調節系からの入力に関与することを明らかにすることができた。そして、慢性ストレス後、吻側延髄腹内側部における神経成長関連タンパク質の変

化を捉えることができた。慢性ストレス後の下行性疼痛調節系を構成する神経細胞の電気生理学的特性の変化については検討中である。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 今回、下行性疼痛調節系の中脳中心灰白質において慢性拘束ストレス負荷後、アストロサイトのマーカーである GFAP が減少するというデータが得られた。これら結果を検証し疼痛との関係についても検討したい。

(2) juxtacellular labeling により下行性疼痛調節系を構成する神経細胞の電気生理学特性の変化を調査する。そして、MAPK、最初期遺伝子の発現を調査し下行性疼痛調節系の神経細胞の活動を包括的に検討したい。

5. 代表的な研究成果

(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 Imbe, H., Senba E., Kimura A., Donishi T, Yokoi I, Kaneoke Y. Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase in Descending Pain Modulatory System. J Signal Transduct. 査読有り 2011 (in press)

② Imbe H., Okamoto K, Donishi T, Senba E., Kimura A. Involvement of descending facilitation from the rostral ventromedial medulla in the enhancement of formalin-evoked nocifensive behavior following repeated forced swim stress. Brain Res 査読有り 2010, 1329: 103-112.

[学会発表] (計 6 件)

① Hiroki Imbe, Akihisa Kimura, Tomohiro Donishi, Emiko Senba, Yoshiki Kaneoke. Involvement of descending facilitation from the rostral ventromedial medulla in the enhancement of formalin-evoked nocifensive behavior following repeated forced swim stress. The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Nov. 17, 2010, San Diego, CA, USA

② 仙波恵美子、井辺弘樹. ストレスによる痛覚過敏のメカニズム-下行性疼痛調節系の関与. Neuro2010 (第 33 回日本神経科学大会)、2010 年 9 月 4 日、神戸

③ 井辺弘樹、堂西倫弘、木村晃久. 慢性拘束ストレスは吻側延髄腹内側部において GAP43 蛋白質分解フラグメントを増加する. 第 87 回日本生理学会大会、2010 年 5 月 19 日、盛岡

④ Imbe H., Donishi T, Senba E., Kimura A. Participation of descending facilitation from the rostral ventromedial medulla in repeated swim stress-induced hyperalgesia. The 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) July 30, 2009, Kyoto

⑤ 井辺弘樹、仙波恵美子: 強制水泳ストレス負荷後の疼痛反応増強における吻側延髄腹内側部の関与. 第 31 回日本疼痛学会、2009 年 7 月 18 日、名古屋

⑥ 仙波恵美子、井辺弘樹: コメディカルとともに痛みを学ぶワークショップ 慢性ストレスにより痛みが増悪するメカニズム-下行性疼痛調節系の関与. 第 31 回日本疼痛学会、2009 年 7 月 18 日、名古屋