

ストレス誘発性疼痛の脊髓機構に関わる神経解剖学的知見

亀谷伊織, 江尻侑斗, 高橋侑紀, 濱上陽平, 田口徹
新潟医療福祉大学 理学療法学科

【背景・目的】 一時的なストレスは鎮痛を生じ、これをストレス誘発性鎮痛という。一方、慢性的なストレス環境への暴露は痛覚過敏を生じ、これをストレス誘発性疼痛 (stress-induced pain, SiP) という。SiPは不安や抑うつなどの精神症状、また、過敏性腸症候群や睡眠障害などの自律神経症状を高頻度に随伴する難治性疼痛疾患である。SiPは患者の日常生活やQOLを著しく制限する要因であるため、そのメカニズム解明や適切な治療が求められている。近年、種々のSiPの動物モデルが開発され、その痛みに対する治療薬の探索が行われているが、SiPの神経機構の多くは未解明である。そこで本研究では、肉体的および精神的な複合的要素を含む持続ストレス (multiple continuous stress, MCS) を負荷したSiPのラットモデルを用い、化学的痛み刺激により生じる脊髓後角でのc-Fosタンパクの発現を指標に、SiPの脊髓機構の一端を解明することを目的とした。

【方法】 先行研究に準じ、深さ 1.5 cm の水を張ったケージ内で 6 日間飼育する MCS をラットに負荷し SiP モデルを作製したり。痛覚過敏の発症が明らかなストレス負荷終了日に、左後肢の足底皮下に 5% フォルマリンを 50 μ L 投与し、化学的な痛み刺激を与えた。c-Fos タンパクの発現がピークとなるフォルマリン投与 2 時間後、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により深麻酔を行い、リン酸緩衝液と 10% フォルマリン液を用いて灌流・固定を行った。L3~L5 腰髄を摘出し、凍結組織標本作製した。クライオスタットにて 40 μ m 厚の脊髓薄切切片を作成後、痛みの神経マーカーとして汎用される c-Fos 陽性細胞の脊髓後角における数および局在を免疫組織化学染色にて可視化および定量化し、無処置対照群(CTR 群)と MCS 群間で比較した。なお、本研究は新潟医療福祉大学動物実験委員会の承認を受け、関連する利益相反はない。

【結果】 L3~L5 腰髄において、CTR 群のフォルマリン投与側では、投与反対側に比べ c-Fos 陽性細胞数が顕著に増加した (図 1)。同様に、MCS 群のフォルマリン投与側では、投与反対側に比べ c-Fos 陽性細胞数が顕著に増加した。ラットのデルマトームに関する報告²⁾では、フォルマリンを投与した足底皮膚は主として L4 および L5 腰髄による神経支配を受けている。そこで、L4 および L5 腰髄における c-Fos 陽性細胞数をカウントしたところ、CTR 群に比べ、MCS 群の後角表層 (I-II 層) および後角頸部 (V-VI 層) において c-Fos 陽性細胞数が有意に多かった。

このような変化は固有受容器からの感覚入力を密に受ける固有核 (III-IV 層) では観察されなかった。

【考察】 MCS モデルの脊髓後角では末梢からの痛み刺激に対し、侵害受容経路が強く活性化することがわかった。また、その活性化は隣接する脊髓分節(L3 腰髄)に拡大して生じることがわかった。

【結論】 以上の結果は、ストレス誘発性疼痛患者にみられる広範囲の痛みを脊髓レベルで説明する神経解剖学的知見であると考えられる。

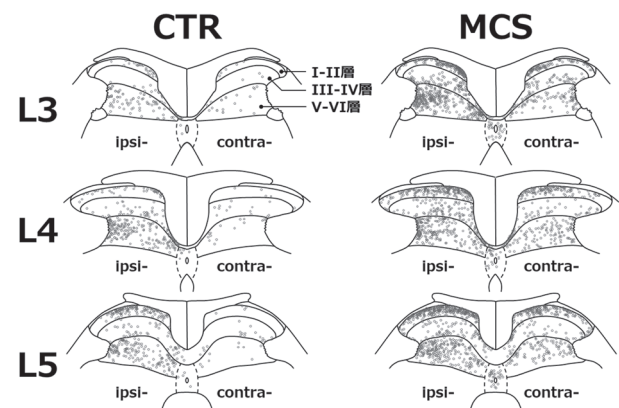


図 1. 脊髓後角における c-Fos 陽性細胞の分布

無処置対照群(CTR、左列)および複合持続ストレス負荷群(MCS、右列)の L3~L5 腰髄の後角表層(I-II 層)、固有核(III-IV 層)および後角頸部(V-VI 層)における分布を示す。Ipsi-: フォルマリン投与側、contra-: フォルマリン投与反対側。MCS 群のフォルマリン投与側において、c-Fos 陽性細胞の顕著な分布がみられる。

【謝辞】 本研究は、科研費基盤(B) (JP16H03202)、AMED-CREST (18gm0810010h0603)、新潟医療福祉大学・研究奨励金の助成を受けて行った。

【文献】

- 1) Yasui M : A chronic fatigue syndrome model demonstrates mechanical allodynia and muscular hyperalgesia via spinal microglial activation. *Glia*, 62 : 1407-1417, 2014.
- 2) Takahashi Y : Dermatomes in the rat limbs as determined by antidromic stimulation of sensory C-fibers in spinal nerves. *Pain*, 67 : 197-202, 1996.