

社会的敗北ストレスによる痛み関連行動の増大とその脊髄機構の解明

井上創太¹⁾、太田大樹¹⁾、田口徹¹⁾

1) 新潟医療福祉大学 理学療法学科

【背景・目的】一過性のストレスは痛みを緩和し、これをストレス誘発性鎮痛という。一方、強く持続的な肉体的・精神的ストレスへの暴露は痛覚過敏を生じ、これをストレス誘発性疼痛という。ストレス誘発性疼痛は痛覚過敏の他に、抑うつや不安などの精神症状、動悸や息切れ、過敏性腸症候群などの自律神経症状を高頻度を示す難治性疾患である。これにより患者の日常生活やQOLは著しく低下するため、そのメカニズム解明に基づく適切な治療が必要である。近年、種々のストレス誘発性疼痛のげっ歯類モデルが開発され、創薬を目的とした薬理実験が盛んに行われているが、その神経機構の全容は未解明である。そこで本研究では、精神的要素の強い社会的敗北ストレス (social defeat stress, SDS) に暴露したストレス誘発性疼痛のラットモデルを用い、化学的痛み刺激により生じる脊髄後角でのc-Fosタンパクの発現を指標に、その脊髄機構の一端の解明を試みた。

【方法】 Sprague-Dawley(SD)ラット(230~290g, 7~9 週齢)への SDS 負荷のため、同一飼育ケージ内に体格のより大きな Long-Evans(LE)ラット(510~530g, 16~23 週齢)を 10 分間入れ、直接攻撃を誘導した。その後、直接攻撃を避けるため中央に仕切りを設けた同一飼育ケージ内で両ラットを 10 日間飼育した。SDS 負荷終了日に、5%ホルマリン(50 μ L)を左後肢の足底皮下に投与し、ラットが後肢を舐める・嘔む・挙上する動作(疼痛関連行動)を 5 分毎に 60 分間、ビデオカメラで記録した。また、c-Fos 発現がピークとなるホルマリン投与 2 時間後、ペントバルビタールナトリウムの腹腔投与によりラットを深麻酔し、灌流・固定を行った。L3~L5 腰髄を摘出し、凍結組織標本を作製した。クライオスタットにて 40 μ m 厚の脊髄薄切切片を作成後、痛みの神経マーカーとして汎用される c-Fos 陽性細胞を免疫組織化学染色により可視化し、侵害受容に重要な脊髄後角表層における数を定量化した。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】ホルマリンテストの Phase I における疼痛関連行動は CTR 群および SDS 群で有意な群間差はなかったものの、Phase II における疼痛関連行動は SDS 群で有意に増大した(図 1 A)。CTR 群の L3~L5 腰髄のホ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 B)。同様に、SDS 群のホ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

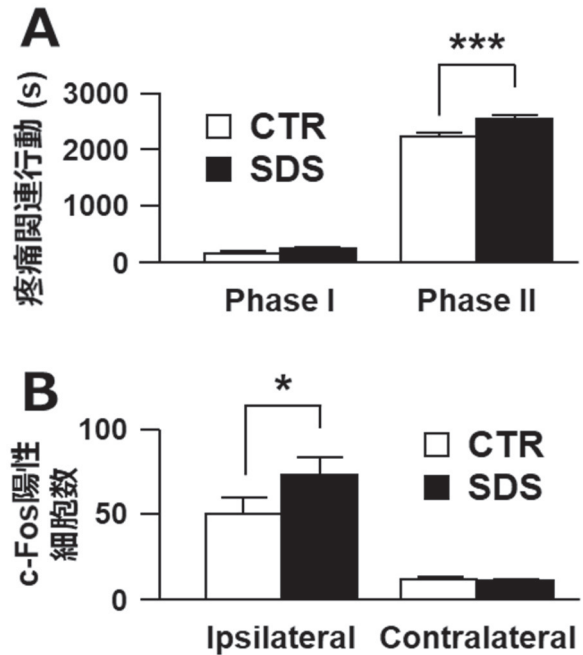


図 1. 疼痛関連行動(A)と脊髄後角表層における c-Fos 陽性細胞数(B)。CTR: 無処置対照群、SDS: 社会的敗北ストレス負荷群。Phase I: ホルマリンテスト第 I 相、Phase II: 第 II 相。Ipsilateral: ホルマリン投与側、Contralateral: ホルマリン投与反対側。SDS 群ではホルマリンテストの Phase II における疼痛関連行動が有意に亢進し(A)、ホルマリン投与側の c-Fos 陽性細胞数が有意に増加している(B)。* $p < 0.05$ 、*** $p < 0.001$ 、反復二元配置分散分析および Sidak 法による多重比較。

加した。また、ホルマリン投与側では、CTR 群に比べ、SDS 群の陽性細胞数が有意に多かった(図 1 B)。

【考察・結論】SDS モデルラットでは、ホルマリン投与後、炎症性の痛みを反映する Phase II において、疼痛関連行動が増大した。またこの際、侵害受容に重要な脊髄後角表層の c-Fos 陽性細胞数が増加した。以上より、社会的敗北ストレスに暴露された個体では、末梢の痛み刺激によって惹起される脊髄への侵害入力が顕著に増強することが明らかになった。これはストレス誘発性疼痛の脊髄機構を説明する神経解剖学的知見として有用であると考えられる。

【謝辞】本研究は、科研費基盤(B) (JP19H03987)、AMED-CREST (JP19gm0810010h0603)、新潟医療福祉大学研究奨励金の助成を受けて行った。