

慢性痛が気分を落ち込ませるメカニズムを解明

北海道大学大学院薬学研究院の南 雅文教授らの研究グループは、慢性痛が抑うつ状態を引き起こす脳内メカニズムを解明しました。慢性痛が気分を落ち込ませることはよく知られていますが、そのメカニズムは明らかにされていませんでした。

研究グループは、分界条床核と呼ばれる脳部位に着目して研究を進めたところ、痛みが持続することで分界条床核内の神経情報伝達に変化が生じ、この変化により脳内報酬系が持続的に抑制されることを明らかにしました。脳内報酬系は、「快情動」や「やる気」を司る神経系であり、うつ病では本神経系の機能低下のため「楽しいはずのことが楽しくなくなる（快情動の喪失）」、「やる気がなくなる」といった状態が引き起こされると考えられています。

このほか、本研究では、慢性痛による脳内報酬系の持続的な機能低下に、神経ペプチドであるコルチコトロピン放出因子（corticotropin-releasing factor, CRF）による神経情報伝達の過剰な働きが関与していることも明らかにしました。

ヒトは痛みにより嫌悪（嫌だと思ふ感情）・抑うつ・不安・恐怖を感じることで体の危険に気づき、薬を服用したり病院に行ったりします。動物も痛みを感じることで危険を回避することができます。このように、痛みは体の危険を教えてくれる警告信号として重要な役割を果たしています。一方、慢性痛では、警告信号の役割を果たした後も痛みが続き、生活の質（QOL）を大きく損なうだけでなく、うつ病や不安障害などの精神疾患の引き金ともなります（図 1）。

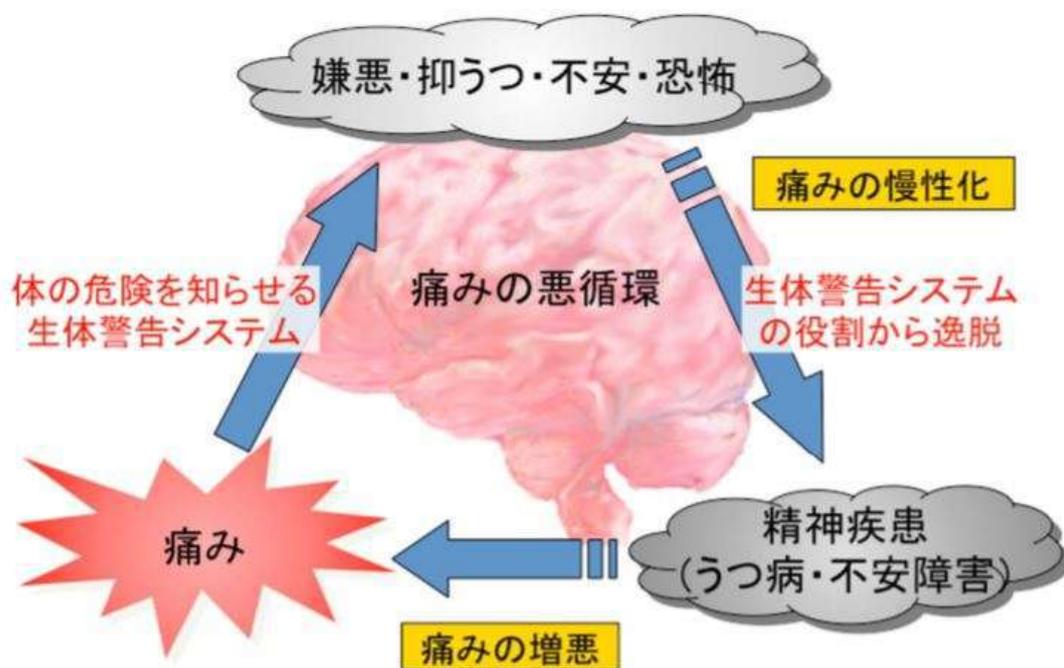


図 1. 生体警告システムとしての痛みの役割と慢性化による破綻

研究グループは、分界条床核から腹側被蓋野への神経経路が慢性痛によってどのような影響を受けるかを調べました。まず、神経障害性疼痛モデルラットを作製し、4 週間にわたる慢性痛を誘導した後、単一の神経細胞の活動状態を計測できる電気生理学的手法を用いて、腹側被蓋野に軸索を送る分界条床核の神経細胞の活動状態を解析しました。その結果、腹側被蓋野に軸索を送る分界条床核の神経細胞は、慢性痛時に持続的に抑制されることがわかりました。

次に、こうした慢性痛による神経回路の変化にコルチコトロピン放出因子

(corticotropin-releasing factor, CRF) が関与するかを調べました。慢性痛モデルラットにおける CRF 遺伝子の発現量を調べると、分界条床核と、分界条床核との機能的な連関が知られている扁桃体中心核の 2 つの脳領域において CRF 遺伝子発現が増えていました。さらに、慢性痛による分界条床核の神経細胞の活動抑制に CRF が関与するかについて、電気生理学的手法を用いて調べました。すると、慢性痛モデルラットの分界条床核に CRF

の効果を遮断する薬物を処置すると、分界条床核の神経細胞の活動抑制は解除されました。これらの結果から、慢性痛時に分界条床核内の CRF による神経情報伝達が過剰となり、腹側被蓋野に軸索を送る分界条床核神経細胞が持続的に抑制されることが示唆されました。

続いて、慢性痛時の分界条床核における過剰な CRF 神経情報伝達の遮断が脳内報酬系に与える影響を検討したところ、脳内報酬系において重要な役割を担っているドパミン神経の活動が上昇することが明らかとなりました。

以上の結果と、慢性痛時にドパミン神経活動が低下しているというこれまでの報告を併せて考えると、慢性痛によって分界条床核で CRF による神経情報伝達が過剰となり、腹側被蓋野に軸索を送る分界条床核神経細胞が抑制されると、脳内報酬系で中心的な役割を担うドパミン神経が持続的に抑制されることが考えられます。こうした脳内報酬系の抑制が、慢性痛による抑うつ状態を引き起こすとみられます (図 2)。

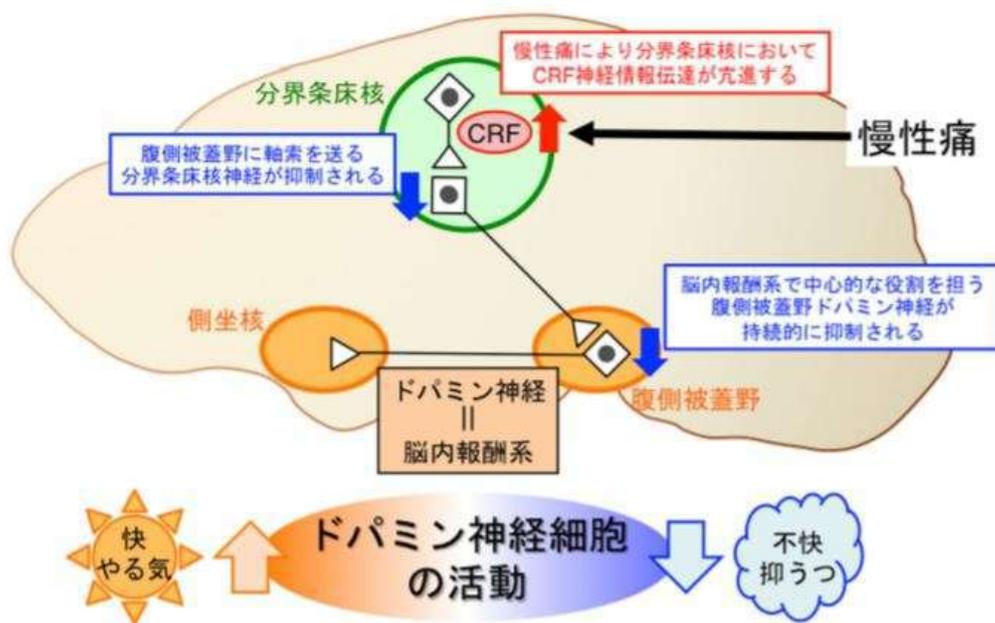


図 2. 今回解明した慢性痛が抑うつ状態を引き起こすメカニズム

慢性痛とうつ病は併発率が高いことが知られており、慢性痛による抑うつ状態とうつ病との間には共通の脳内メカニズムがあることが推測されます。慢性痛による抑うつ状態の脳

内メカニズムを明らかにした本研究成果は、慢性痛による抑うつや不安を改善するだけでなく、うつ病の治療にも役立つ新しい治療薬の開発及び CRF などの神経ペプチドを標的とした創薬に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は、2019 年 8 月 26 日公開の The Journal of Neuroscience 誌に掲載されました。

日文新聞发布全文 https://www.hokudai.ac.jp/news/190917_pr.pdf

文：JST 客观日本编辑部翻译整理