



## 痛いのはどうして嫌なの？ —脳内「不快神経」を同定—

### 研究成果のポイント

- ・痛みによる不快感に関係する神経細胞である脳内「不快神経」の同定に成功。
- ・コルチコトロピン放出因子 (CRF) <sup>1)</sup> の働きを抑制すると、痛みによる不快感が抑制される。
- ・ニューロペプチド Y (NPY) <sup>2)</sup> の働きを促進すると、痛みによる不快感が抑制される。
- ・CRF は「不快神経」である「分界条床核 2 型神経細胞」の活動を促進し、NPY はその活動を抑制する。
- ・うつ病や不安障害のメカニズム解明にもつながる研究成果である。

### 研究成果の概要

痛みが不快であることはよく知られていますが、痛みが不快感を起こすメカニズムについては、今までわかっていませんでした。本研究において、我々の研究グループは、不快な経験をした場所には近づかなくなるという動物の習性を利用し、分界条床核<sup>3)</sup>という脳部位で CRF と NPY という 2 つの神経ペプチドが、痛みによる不快感の生起に対して逆の働きをすること、本脳部位の 2 型神経細胞と呼ばれる神経細胞の活動を CRF は促進し、NPY は抑制することを明らかにし、分界条床核 2 型神経細胞が、痛みによる不快感にかかわる「不快神経」であることを世界に先駆けて明らかにしました。

なお、本研究成果は、2013 年 4 月 3 日出版の米国神経科学誌「The Journal of Neuroscience」のオンライン速報版 (<http://www.jneurosci.org/>) で公開され、「This Week in The Journal (今週の注目論文)」として紹介されました。本研究は、文部科学省特別経費「ストレスによる心の病の革新的治療を目指した領域融合研究推進事業」の一環として、また科学研究費補助金などの助成を受けて行われました。

### 論文発表の概要

研究論文名 : Opposing roles of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of pain in rats (痛みの負の感情における分界条床核背外側部での CRF と NPY の相反的役割)

著者 : 井手聡一郎<sup>1</sup>, 原大樹<sup>1</sup>, 大野篤志<sup>1</sup>, 玉野竜太<sup>1</sup>, 小関加奈<sup>1</sup>, 中誠則<sup>1</sup>, 圓山智嘉史<sup>1</sup>, 金田勝幸<sup>1</sup>, 吉岡充弘<sup>2</sup>, 南雅文<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院薬学研究院, <sup>2</sup>北海道大学大学院医学研究科)

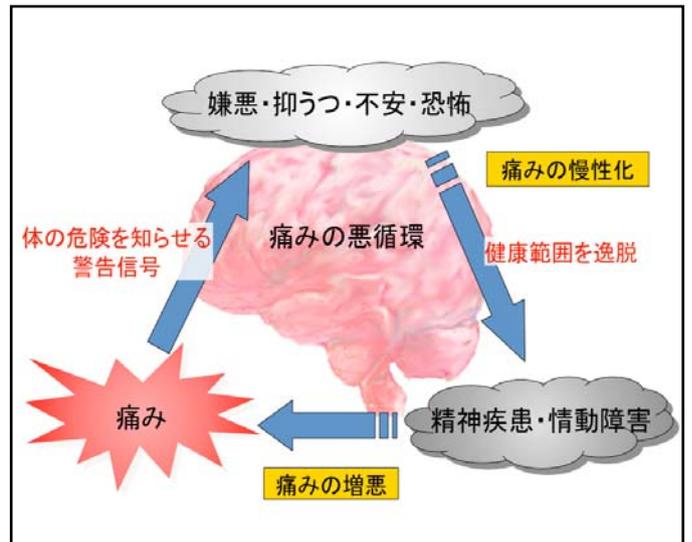
公表雑誌 : The Journal of Neuroscience (米国神経科学誌・査読有)

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2013 年 4 月 3 日 (水) 午前 6 時 (米国東部時間 4 月 2 日 午後 5 時)

## 研究成果の概要

### (背景)

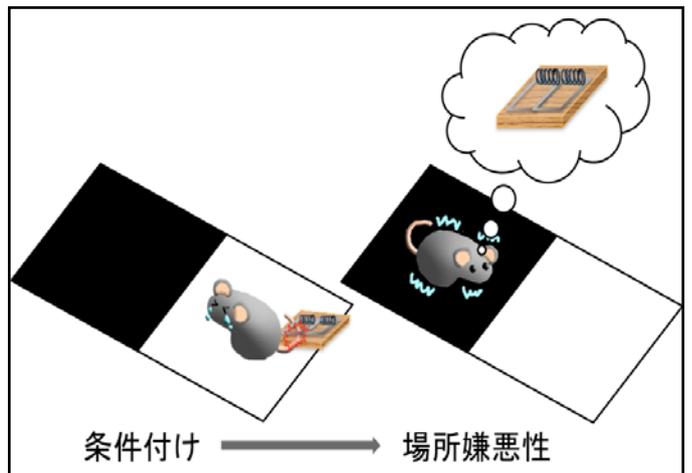
私たちは痛みを不快に感じることで病気やけがに気づき、医者や歯医者に行きます。動物も痛みを不快に感じることで危険な場所を回避したりすることができます。このように、痛みは体の危険を教えてくれる警告信号であり、痛みによる不快感は危険に対する防御や回避のために重要です。しかしながら、慢性痛では、警告信号の役割を果たした後も痛みが続き、生活の質（QOL）を大きく損ないます。さらに、最近の研究では、痛みによる不快感が長く続くと、うつ病や不安障害などの



精神疾患の引き金にもなり、また、そのような精神状態が痛みをさらに悪化させるという悪循環を生じさせることが報告されています（右上図）。このことは、感情的な側面も考慮した疼痛治療の必要性と、その基盤となる不快感の神経機構解明の必要性を示唆しています。しかしながら、痛みが不快感を引き起こす脳内メカニズムについては、今までわかっていませんでした。

### (研究手法と研究成果)

まず、不快な経験をした場所には近づかなくなるという動物の習性を利用した「条件付け場所嫌悪性試験」（右図）という研究手法を用いて実験を行いました。実験動物（ラット）は、痛み刺激を与えられた場所に近づかなくなりますが、痛み刺激を与える10分前に分界条床核と呼ばれる脳部位に、CRFの働きを抑制する薬物を投与しておくと、痛み刺激を与えた場所での滞在時間は、痛みを与える前後でほぼ同じでした（薬物処置をしない場合は、痛み刺激を与えた場所での滞在時間は短くなります）。



同様に、分界条床核に、NPYの働きを促進する薬物を投与した場合も、痛み刺激を与えた場所での滞在時間は、痛みを与える前後でほぼ同じでした。この結果は、CRFの働きの抑制およびNPYの働きの促進が、痛みによる不快感を抑制したことによると考えられます。

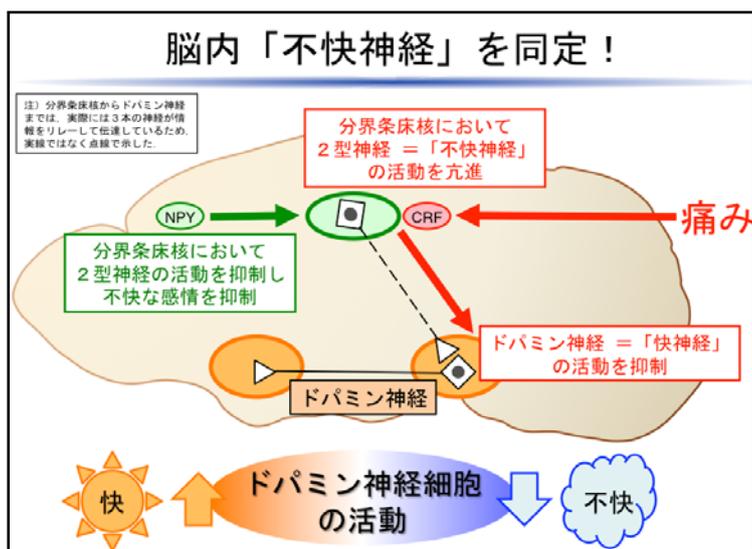
次に、1つひとつの神経細胞の活動状態を計測できる電気生理学的手法による解析を行いました。分界条床核の神経細胞は、1型から3型までの3種類に分類されることが知られていましたが、我々の実験により、CRFとNPYはともに2型の神経細胞のみに働き、CRFは神経活動を亢進させ、NPYは神経活動を抑制することが明らかになりました。

以上の結果より、痛み刺激が加わると、脳内の分界条床核と呼ばれる部位で、CRFの働きが強まり、「不快神経」である2型神経細胞の活動を亢進させることで、不快な感情を引き起こしていること、NPYはCRFの働きを弱めることで、不快な感情を抑制することが明らかになりました（次ページ図）。

### (今後への期待)

最近、我々のグループが明らかにした知見(2012年12月12日出版の米国神経科学誌「The Journal of Neuroscience」で報告, 2012/12/20 プレスリリース)も加味すると、分界条床核の「不快神経」活動亢進は、脳内報酬系と呼ばれる神経回路で「快神経」として働いているドパミン神経の働きを抑制することがわかってきました(右図)。この「快神経」が抑制されるため、痛みが不快感を引き起こしたり、また、痛みがあると楽しいことが楽しく感じられなくなったり、やる気が出なくなったりするものと考えられます。

今回、我々のグループが同定した「不快神経」は、痛みだけでなく、苦み・酸味や悪臭、暑さや寒さなどの感覚刺激、さらには、精神的なストレスにも反応して活動亢進し、不快な感情を引き起こすと考えられます。また、この神経細胞の活動の異常が、うつ病や不安障害などの精神疾患に関与している可能性が考えられ、疾患モデルにおける分界条床核「不快神経」活動を解析することで、うつ病や不安障害のメカニズム解明と治療薬開発につながると期待されます。



### お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院薬学研究院 教授 南 雅文(みなみ まさぶみ)

TEL: 011-706-3246 FAX: 011-706-4987 E-mail: mminami@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuri/index.html>

### 用語説明

- 1) **コルチコトロピン放出因子 (CRF)** : 41 個のアミノ酸からなるペプチド。様々なストレスにより脳内で分泌される。脳内の下垂体で分泌される CRF はステロイドホルモンなどの遊離を促進し、全身性のストレス応答を引き起こすことが知られている。また、扁桃体などで分泌される CRF は、不安を引き起こす。
- 2) **ニューロペプチド Y (NPY)** : 36 個のアミノ酸からなるペプチド。摂食やエネルギー代謝の調節に関与することが知られている。脳内に投与すると不安や不快を抑制する。
- 3) **分界条床核** : 脳の部位の名称。扁桃体とともに快感情や不快感情の生起に関与することが知られている。最新(2013年3月25日現在)の Nature 誌でも本脳部位が不安や動機付けに関与することを報告する 2 報の論文が掲載されており、注目が集まっている。今回の我々の研究により、本脳部位にある 2 型神経細胞の活動が亢進すると不快な感情が引き起こされることが明らかとなった。