

慢性痛が気分を落ち込ませるメカニズムを解明

～慢性痛・うつ病の治療薬開発への貢献に期待～

ポイント

- ・慢性痛が抑うつ状態を引き起こすメカニズムを解明。
- ・脳内報酬系が持続的に抑制される機構を明らかにすることに成功。
- ・慢性痛やうつ病の新規治療薬開発への貢献に期待。

概要

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*¹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*²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）*³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。

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（月）公開のThe Journal of Neuroscience誌に掲載されました。

【背景】

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）。さらに、慢性痛とうつ病の併発率が高いことが報告されており、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。しかし、慢性痛が抑うつ状態を引き起こし、気分を落ち込ませ、やる気を減退させる脳内神経機構については明らかではありませんでした。

腹側被蓋野に細胞体を有し、軸索を側坐核に送るドパミン神経は脳内報酬系において重要な役割を担っており、このドパミン神経の活動低下がうつ病と関連すると考えられています。これまでの研究などから、慢性痛でもこのドパミン神経の活動が低下することがわかってきました。一方、不安・恐怖・抑うつなどのネガティブな情動の生起に関わる分界条床核から腹側被蓋野への神経経路が、脳内報酬系の働きを制御することが報告されています。

そこで今回、「慢性痛によって分界条床核から腹側被蓋野への神経経路の働きが変化することで、脳内報酬系が持続的に抑制され、抑うつ状態が引き起こされる」と仮説を立て、この仮説を検証しました。

【研究手法と研究成果】

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）。

【今後への期待】

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に貢献することが期待されます。さらに、慢性痛モデル動物において分界条床核に CRF の効果を遮断する薬物を処置すると、脳内報酬系の抑制が解除されたことから、CRF などの神経ペプチドを標的とした創薬の可能性が期待されます。

論文情報

論文名	Tonic suppression of the mesolimbic dopaminergic system by enhanced corticotropin-releasing factor signaling within the bed nucleus of the stria terminalis in chronic pain model rats (慢性痛モデルラットにおいて、分界条床核内コルチコトロピン放出因子シグナル伝達の亢進が、中脳辺縁ドパミン神経系を持続的に抑制する)
著者名	高橋大樹 ¹ 、朝岡勇太 ¹ 、木村佳祐 ¹ 、原 隆人 ¹ 、新垣紗也 ² 、逆井佳祐 ² 、鈴木博恵 ² 、山内直紀 ¹ 、野村 洋 ³ 、天野大樹 ³ 、南 雅文 ³ (¹ 北海道大学大学院生命科学院、 ² 北海道大学薬学部、 ³ 北海道大学大学院薬学研究院)
雑誌名	The Journal of Neuroscience, October 16, 2019, 39 巻 42 号 8376-8385 頁 (神経科学の専門誌)
D O I	10.1523/JNEUROSCI.3047-18.2019
公表日	2019 年 8 月 26 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

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)

T E L 011-706-3246 F A X 011-706-4987 メール mminami@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuri/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 分界条床核 … 脳の部位の名称。扁桃体とともに不安・恐怖・抑うつなどのネガティブな情動の生起に関与することが知られている。
- *2 脳内報酬系 … ヒトや動物において報酬が与えられたとき、あるいは報酬が得られることが予測されたときに活性化し、快情動を引き起こす神経系。中脳にある腹側被蓋野と呼ばれる脳部位に細胞体があり、大脳辺縁系にある側坐核と呼ばれる脳部位に軸索を送るドパミン神経が中心的な役割を果たしている。
- *3 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 は不安や恐怖などのネガティブな情動の生起に関与することが知られている。

【参考図1】

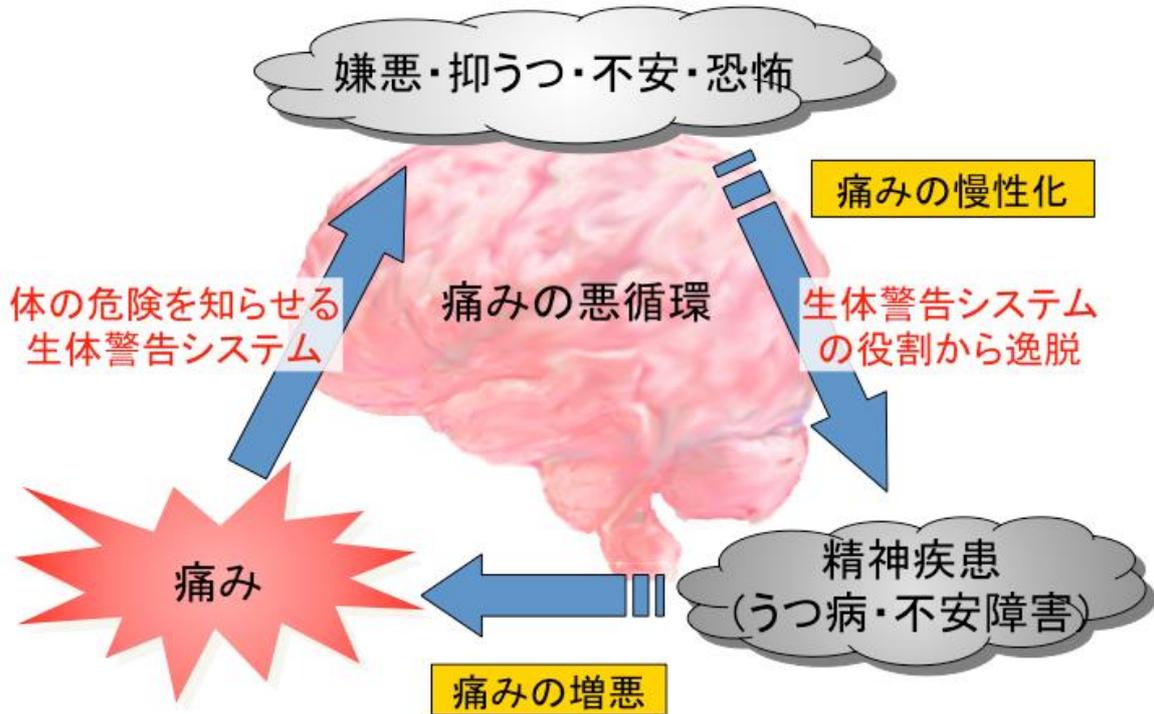


図 1. 生体警告システムとしての痛みの役割と慢性化による破綻

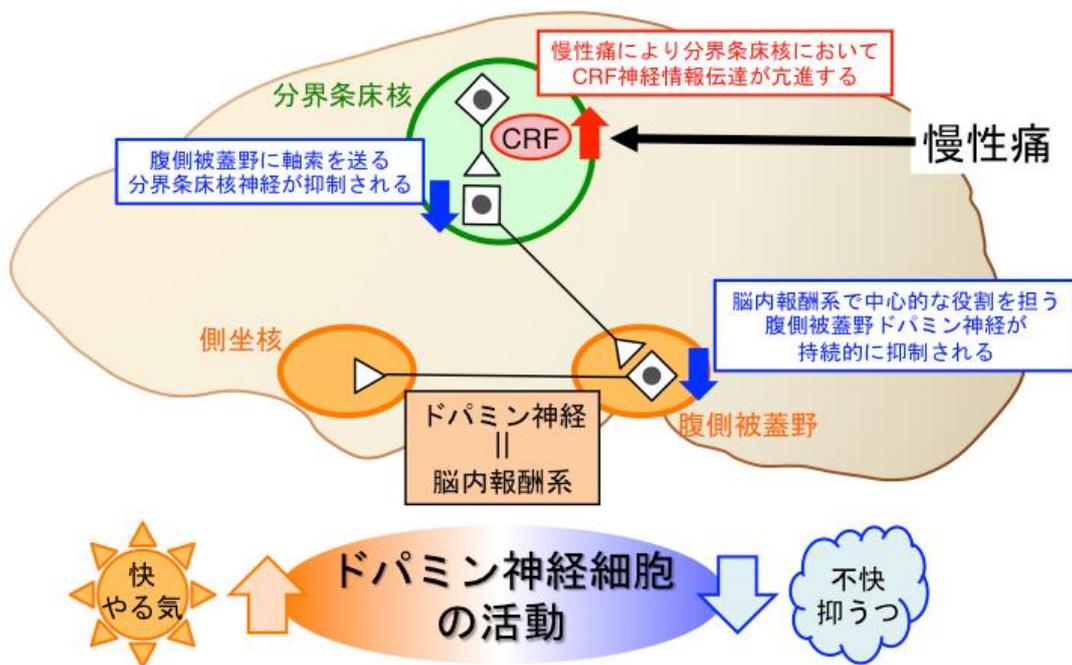


図 2. 今回解明した慢性痛が抑うつ状態を引き起こすメカニズム