

「痛み」による「負の情動反応」における 扁桃体の役割

南 雅文¹⁾, 佐藤 公道²⁾

要約: 「痛み」は感覚的成分 (sensory component) と感情的あるいは情動的成分 (affective あるいは emotional component) からなる。これまでに感覚的成分に関しては精力的に研究されその分子機構も次第に明らかになりつつあるが、感情的成分に関する研究は未だ緒についたばかりである。本稿では、「痛み」の感情的成分である「負の情動反応」における扁桃体の役割とそれに関連する神経情報伝達機構について筆者らの研究成果を紹介する。ホルマリン後肢皮下投与により惹起される体性痛 (somatic pain) により扁桃体基底外側核において c-fos mRNA 発現が誘導されたが、扁桃体中心核では発現誘導されなかった。一方、酢酸腹腔内投与による内臓痛 (visceral pain) では c-fos mRNA 発現は中心核で誘導されるが、基底外側核では誘導されなかった。また、ホルマリンにより惹起される場所嫌悪反応は、基底外側核あるいは中心核のいずれかを予め破壊することで著しく抑制されたが、酢酸による場所嫌悪反応は、中心核の破壊によってのみ抑制され基底外側核の破壊では影響を受けなかった。これらの結果は、「痛み」の感情的成分である「負の情動反応」に関わる神経回路が、体性痛と内臓痛とは異なることを示唆している。ホルマリンによる体性痛の際には基底外側核においてグルタミン酸遊離が増加し、NMDA 受容体拮抗薬の基底外側核への局所投与によりホルマリンによる場所嫌悪反応が抑制された。さらに、基底外側核へのモルヒネ局所投与はホルマリンによるグルタミン酸遊離と場所嫌悪反応をともに抑制した。これらの知見は、ホルマリン投与により引き起こされる「負の情動反応」に基底外側核での NMDA 受容体を介した神経情報伝達が重要な役割を果たして

いることを示唆している。また、モルヒネがこの情報伝達を抑制的に調節することも明らかとなり、モルヒネの鎮痛作用には、「痛み」の感覚的成分である痛覚情報伝達を抑制するという直接的な作用機序だけでなく、「痛み」の感情的成分である「負の情動反応」を抑制するという作用機序も関与していることが考えられる。

はじめに

「痛み」は、国際疼痛研究機構 (IASP) が認めた定義において「不快な感覚および情動体験である」とされているように、「痛い」という感覚とそれに伴って生じる不安、不快、恐怖などの「負の情動反応」という2つの側面を持っている。言い換えると、「痛み」とは感覚的成分 (sensory component) と感情的あるいは情動的成分 (affective あるいは emotional component) からなる複雑な体験であると言える。これまでに感覚的成分に関しては精力的に研究がなされその分子機構も次第に明らかになりつつあるが、感情的成分に関する研究は未だ緒についたばかりである。筆者らは、「痛み」の感情的成分である「負の情動反応」の神経機構を明らかにするため、種々の情動反応との関連が報告されている扁桃体に着目し研究を行ってきた。本稿では、「痛み」による「負の情動反応」における扁桃体の関与、さらには、そこでのグルタミン酸神経系およびオピオイド神経系の役割に関して筆者らのこれまでの研究成果を紹介する。

1. 「痛み」による扁桃体内 c-fos mRNA 発現

扁桃体は、中心核や基底外側核、皮質内側核などの

キーワード: 扁桃体, 痛み, 情動, グルタミン酸, モルヒネ

¹⁾京都大学 大学院 薬学研究科 生体機能解析学分野 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)
e-mail: mminami@pharm.kyoto-u.ac.jp

²⁾奈良先端科学技術大学院大学 監事 (〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5)

原稿受領日: 2004 年 9 月 21 日, 編集委員会依頼原稿

Title: Roles of the amygdala in pain-related aversive responses.

Author: Masabumi Minami, Masamichi Satoh

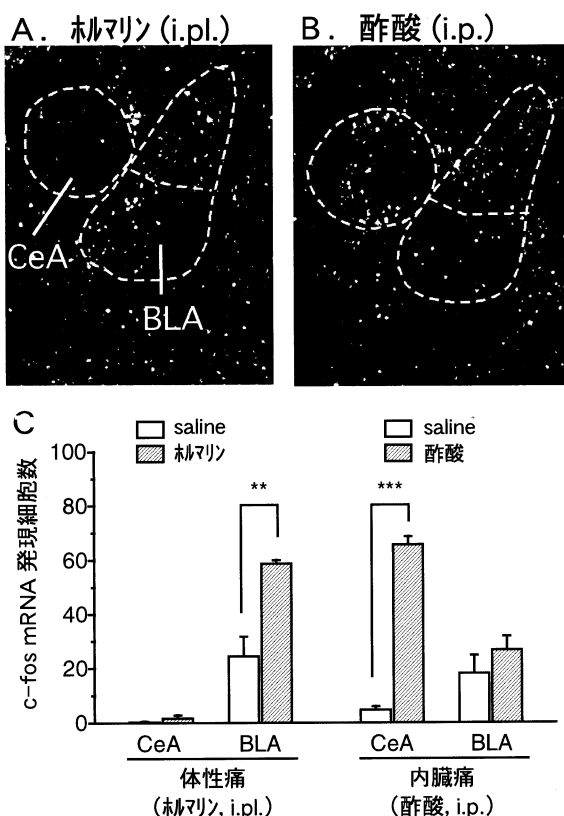


図1 「痛み」刺激による扁桃体内 c-fos mRNA 発現誘導
ホルマリン後肢皮下投与 (体性痛) および酢酸腹腔内投与 (内臓痛) による扁桃体中心核 (CeA) および基底外側核 (BLA) での c-fos mRNA 発現誘導. 「痛み」の種類により異なった扁桃体亜核で c-fos mRNA 発現が誘導されている.

複数の亜核から構成されており, 各亜核間に種々の機能差があることが明らかにされつつある. また, 「痛み」の種類や, 強さ, 持続時間によって生じてくる情動が異なる可能性のあることは我々の日常経験からも

推測される. そこで, 体性痛であるホルマリン後肢皮下投与による疼痛刺激と内臓痛である酢酸腹腔内投与による疼痛刺激という2種類の異なった痛みが, 扁桃体各亜核での神経活動に及ぼす影響を c-fos mRNA 発現をマーカーとして検討した(1). ホルマリン後肢皮下投与では基底外側核において c-fos mRNA 発現が著しく上昇したが中心核での mRNA 発現はほとんど変化しなかった (図1A, C). 逆に, 酢酸腹腔内投与では中心核において c-fos mRNA 発現の顕著な増加が観察されたが基底外側核ではほとんど変化しなかった (図1B, C). これらの結果は, 扁桃体各亜核が「痛み」の種類によって異なった神経情報伝達に関与していることを示しており, 「負の情動反応」における扁桃体各亜核の関与も「痛み」の種類により異なる可能性が考えられた. そこで, ホルマリン後肢皮下投与 (体性痛) と酢酸腹腔内投与 (内臓痛) という2つの異なった「痛み」により惹起される「負の情動反応」における扁桃体基底外側核および中心核の役割を検討した.

2. 「痛み」による「負の情動反応」における扁桃体基底外側核および中心核の役割

「痛み」による「負の情動反応」の評価には, 条件付け場所嗜好性試験 (Conditioned Place Preference (CPP) test) を用いた(2). CPP test は, 図2のような壁の色と床の材質が異なった2つのボックスからなりラットが各々のボックスに滞在した時間を自動計測できる装置を用いて行った. ホルマリン後肢皮下投与による条件付けを例に説明すると, 実験1日目に中央のスライドドアを開け両ボックス間の移動が可能な状態でラットを入れ, 15分間の観察時間内にそれぞ

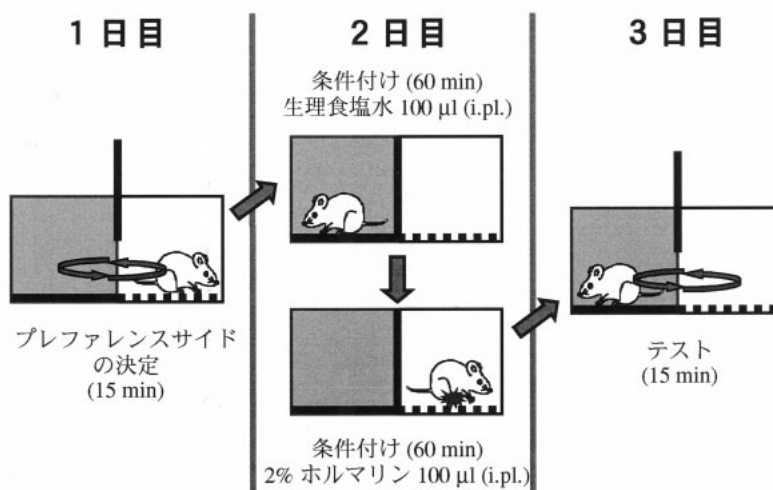


図2 条件付け場所嗜好性試験

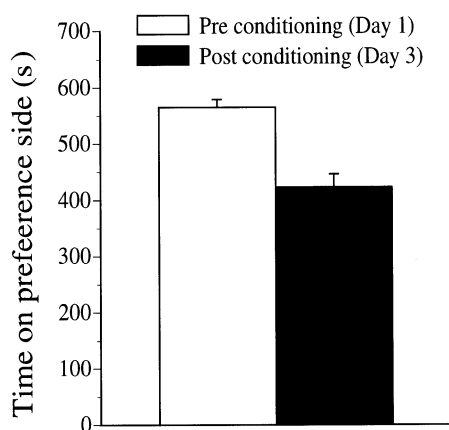
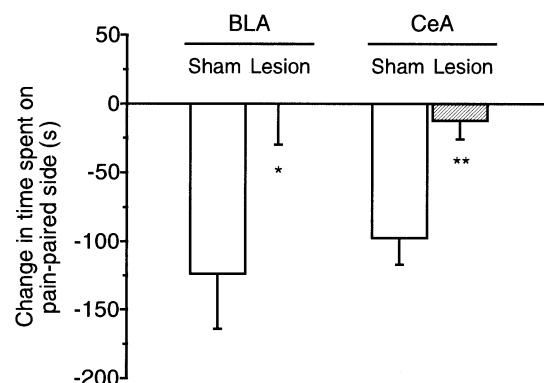


図3 ホルマリン後肢皮下投与による場所嫌悪反応の惹起
「痛み」刺激としてホルマリン後肢皮下投与を行った。条件付け後にプリファレンスサイドでの滞在時間が有意に ($P < 0.01$) 短縮されており、場所嫌悪反応が惹起されたものと考えられる。

れのボックスに滞在した時間を計測し、より長く滞在した方をプリファレンスサイドとした(図2では白い方のボックスがプリファレンスサイド)。2日目の条件付け時には、中央のスライドドアを下ろしボックス間の移動ができない状態で、ラットに生理食塩水 100 μ l を一側後肢皮下に投与してノンプリファレンスサイドに 60 分間閉じ込め、その後さらに 2 % ホルマリン 100 μ l を反対側後肢皮下に投与してプリファレンスサイドに 60 分間閉じ込めた。3 日目に、再び中央のスライドドアを開けた状態でテストを行い、ラットがプリファレンスサイドに滞在する時間を測定し、1 日目と 3 日目でのプリファレンスサイドでの滞在時間の変化を求めた。図3に示すように、ホルマリン後肢皮下投与により条件付けを行った場合、プリファレンスサイドでの滞在時間が条件付け後に有意に減少する場所嫌悪反応が見られた。この場所嫌悪反応を「負の情動反応」の指標として研究を行った。

「負の情動反応」における扁桃体基底外側核および中心核の役割を調べるため、興奮性神経毒である NMDA あるいはイボテン酸の局所微量注入により、これら神経核のいずれか一方を両側性に破壊したラットを用いて研究を行った(3)。ホルマリン後肢皮下投与により惹起される場所嫌悪反応は、基底外側核あるいは中心核いずれの破壊によっても消失した(図4A)。一方、酢酸腹腔内投与による場所嫌悪反応は、中心核の破壊によって消失したが基底外側核の破壊では影響を受けなかった(図4B)。これら行動薬理学的実験の結果および上述の c-fos mRNA 発現を検討した組織学的実験の結果から、ホルマリンおよび酢酸により惹

A ホルマリン (i.pl.)



B 酢酸 (i.p.)

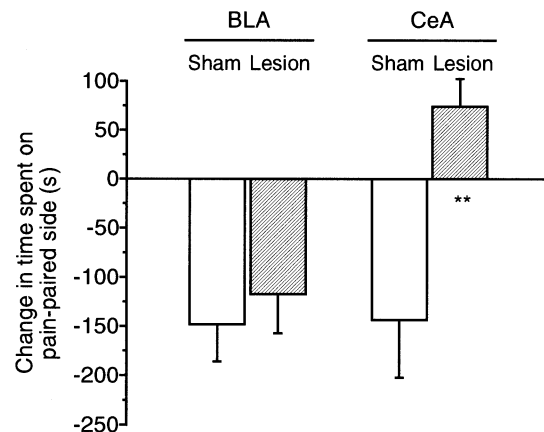


図4 ホルマリン後肢皮下投与および酢酸腹腔内投与により惹起される場所嫌悪反応に対する扁桃体基底外側核 (BLA) 核および中心核 (CeA) 破壊の効果

起される「負の情動反応」に関わる神経回路については、図5のように考えられる。すなわち、扁桃体での情報伝達は、ホルマリン後肢皮下投与(体性痛)では、まず基底外側核に情報が入力され、次に中心核に伝えられた後、他の脳領域へと情報が伝達されるが、酢酸腹腔内投与(内臓痛)では、基底外側核を経由せず、直接中心核に情報が入力された後、他の脳領域へと情報が伝達されるものと考えられる。今後さらに研究を進めて本仮説の正否を確かめたい。

3. 「痛み」による「負の情動反応」における扁桃体基底外側核グルタミン酸神経伝達の役割

ホルマリンにより惹起される「負の情動反応」に関わる神経情報伝達機構を明らかにするため、まず、基底外側核内グルタミン酸神経系の役割について検討を行った。マイクロダイアリシス法を用いた実験におい

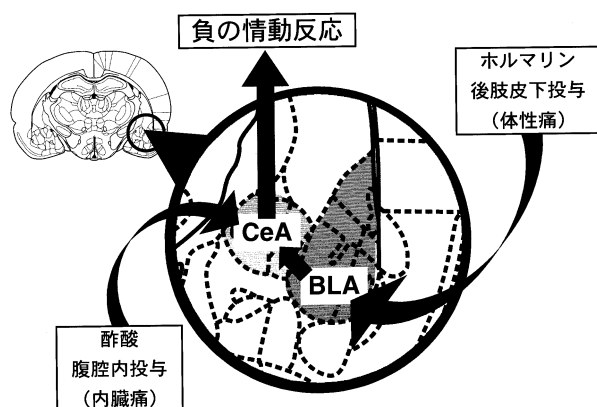


図5 体性痛および内臓痛による「負の情動反応」に關する神経回路

てホルマリン後肢皮下投与により基底外側核でグルタミン酸遊離量の増加が認められたことから、基底外側核に終末を有するグルタミン酸作動性神経が体性痛により活性化されることが明らかとなった。そこで、ホルマリン後肢皮下投与により惹起される場所嫌悪反応に対する各種グルタミン酸受容体拮抗薬の基底外側核内局所投与の効果を検討したところ、NMDA 受容体拮抗薬 MK801 を 10 nmol/side の用量で両側基底外側核内に投与することにより、場所嫌悪反応はほぼ完全に抑制された(図6)。一方、30 nmol/side CNQX (AMPA/カイニン酸受容体拮抗薬)および30 nmol/side AP3 (代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬)を同部位に投与しても場所嫌悪反応に対して有意な影響は見られなかった。さらに、同用量の MK801, CNQX

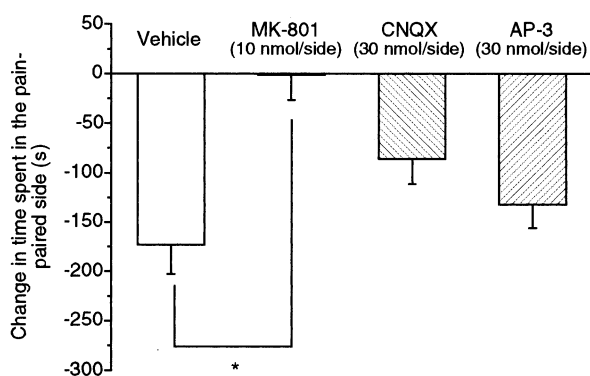


図6 ホルマリン後肢皮下投与により惹起される場所嫌悪反応に対する扁桃体基底外側核内グルタミン酸受容体拮抗薬投与の効果
ホルマリン後肢皮下投与により惹起された場所嫌悪反応は、両側扁桃体基底外側核への MK-801 投与によりほぼ完全に抑制されたが、CNQX や AP3 投与では有意な変化は見られなかった。

および AP3 いずれの基底外側核内投与も、ホルマリンによる侵害受容反応に影響を及ぼさなかったことから、MK801 の場所嫌悪反応抑制効果は、sensory component である痛覚情報伝達を抑制したことによるものではなく、affective component である情動反応に特異的なものであると考えられた。

4. 「痛み」による「負の情動反応」に対する扁桃体基底外側核内モルヒネ投与の効果

モルヒネの受容体である μ オピオイド受容体が扁桃体基底外側核において強く発現していることから(4), ホルマリン後肢皮下投与により惹起されるグルタミン酸遊離量増加および場所嫌悪反応に対する基底外側核内モルヒネ局所投与の効果を検討した。ホルマリン後肢皮下投与によるグルタミン酸遊離量増加はマイクロダイアリシス還流液中にモルヒネ 100 μ M を加えることにより有意に減少した。さらに、ホルマリンにより惹起される場所嫌悪反応は、ホルマリンによる条件付けの5分前にモルヒネ 10 μ g/side を両側基底外側核内に投与することによりほぼ完全に抑制された(図7)。また、この抑制作用はナロキソンの同時投与により拮抗されたことからオピオイド受容体を介した作用であると考えられる。一方、ホルマリンによる侵害受容反応は、基底外側核内モルヒネ局所投与によりほとんど抑制されなかったことから、モルヒネによる場所嫌悪反応の抑制は痛覚情報伝達抑制を介さない、情動反応に特異的な作用機序によるものであると考えられる。

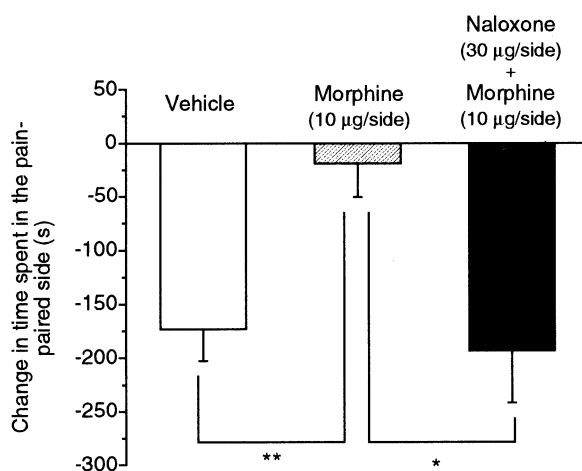


図7 ホルマリン後肢皮下投与により惹起される場所嫌悪反応に対する扁桃体基底外側核内モルヒネ投与の効果
ホルマリン後肢皮下投与により惹起された場所嫌悪反応は、両側扁桃体基底外側核へのモルヒネ投与によりほぼ完全に抑制された。また、このモルヒネの抑制効果はナロキソンの同時投与により拮抗されたことから、オピオイド受容体を介した作用であると考えられる。

おわりに

以上の結果より，扁桃体基底外側核におけるモルヒネの場所嫌悪反応抑制作用の機序は図8のように考えられる．すなわち，ホルマリンによる持続的な疼痛により基底外側核でのグルタミン酸遊離が増加し，NMDA 受容体を介した神経情報伝達が亢進することにより場所嫌悪反応，すなわち，「負の情動反応」が惹起される．基底外側核に投与されたモルヒネは，グルタミン酸作動性神経にシナプス前性に作用しグルタミン酸遊離を抑制することによりこの「負の情動反応」を抑制しているものと考えられる．

癌性疼痛に代表される，治療を必要とする持続性の「痛み」は，「身(からだ)」だけでなく「心(こころ)」をも苦しめ患者の QOL を著しく低下させる．不安，不快，恐怖などの「痛み」に伴う「負の情動反応」の分子機構を解明し，「身」と「心」の両方を苦痛から解放することが，21 世紀の疼痛治療には求められる．実はその手がかりが，古くから鎮痛薬として用いられ，今なお代表的な鎮痛薬であり続けるモルヒネにあるこ

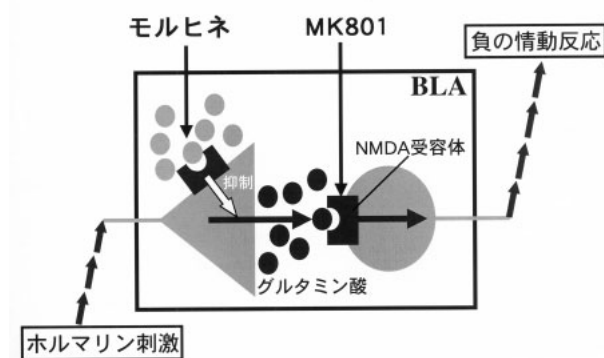


図8 体性痛による「負の情動反応」における扁桃体基底外側核内グルタミン酸受容体およびオピオイド受容体の役割

とを我々の研究結果は示唆している．

文 献

- 1) Nakagawa T, et al. Neurosci Lett. 2003;344:197-200.
- 2) Suzuki T. Meth Find Exp Clin Pharmacol. 1996;18:75-83.
- 3) Tanimoto S, et al. Eur J Neurosci. 2003;18:2343-2350.
- 4) Minami M, et al. Neurosci Res. 1995;23:121-145.

著者プロフィール

南 雅文 (みなみ まさぶみ)

本誌 121 巻 6 号 82A (2003) をご参照下さい．

佐藤 公道 (さとう まさみち)

奈良先端科学技術大学院大学・監事・京都大学薬学博士．

1964 年京都大学薬学部卒，'69 年同(薬理学教室)助手，'77 年同助教授，'87 年同教授，'96-'98 年京都大学薬学部長，'92~'04 年(通算 5 期 10 年)日本薬理学会理事{この間 '00-'02 年理事長}，'01 年第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学 合同大会 (Neuro2001) 大会長，'04 年 3 月京都大学を定年退官． 京都大学時代の研究テーマ：鎮痛薬の作用メカニズム並びに痛覚形成の物質的基盤に関する研究． 趣味：絵画鑑賞，クラシック音楽鑑賞，カラオケ (T-BOLAN, B'z, サザンオールスターズ，前川 清等の歌を熱唱)，茶道のまねごと．

