

こころや脳の働きが全身にひろがる痛みを生み出す仕組みを解明

原因のわからない、からだのいろいろな場所にひろがる痛みを苦しむ人の数は少なくありません。このような痛みは、長く続き、繰り返され、有効な治療もなく、医療費の大きな損失になるとともに、仕事や勉学の妨げとなり日常生活を困難にします。

このような痛みのひとつの原因が、ストレスや不安や恐怖などに関連した脳部位「扁桃体」の活動にあることを、東京慈恵会医科大学の加藤総夫教授の研究グループが動物実験でつきとめました。この発見によって、心理的や社会的な原因で起こるのでは、と漠然と考えられて放置されていた痛みが、こころのはたらきに関連した脳の部位によって生じることが明らかになりました。このような痛みへの新たな科学的な対処法の開発に貢献すると期待されます。

本研究の責任研究者と連絡先：

東京慈恵会医科大学 先端医学推進拠点・痛み脳科学センター

センター長 加藤総夫 教授（電話：03-5400-1200 内線 2396）fusao@jikei.ac.jp

ポイント

- 痛みはケガや炎症によって生じると考えられているが、慢性の痛みを訴える患者さんの中には、痛みのある部位に原因が見つけられないケース、ストレスや不安、恐怖などのこころの状態が原因となってからだの広い範囲に痛みが生じるケースも多い。
- 今回の研究は、不安やストレス・恐怖などにかかわる脳部位「扁桃体」のうち、右脳の扁桃体中心核のニューロンが活性化することによって、外傷や炎症とは離れた部位に、あるいは、外傷や損傷がなくても、痛みの症状を引き起こすことを証明した。
- 今回の発見は、心理的・社会的な要因が引き金となって身体のさまざまな部位に痛みが生じるメカニズムを明らかにしたもので、既存の鎮痛薬での治療が難しいとされてきた、線維筋痛症、舌痛症、非特異的腰痛などの、痛みの原因を明らかにできない慢性の痛み、あるいは、脳内のメカニズムが不明であることから「心因性」「原因がわからない」などと診断されて、的確な診療が難しかった慢性の痛みに対する診断と治療法の開発に新たな道を開くものとして期待される。
- 本研究成果は、国際疼痛学会の学術誌 Pain 電子版でオンライン発表されました。

1. 研究成果の概要

からだのどこかに傷害や、炎症があるとき、その場所ではない、離れたところに痛みが起る「異所性」の痛みが生じることがあることが知られています。片頭痛や歯の痛みを持つ患者さんが、腕や背中、腰などにも痛みを訴えることもあります。また、痛みのきっかけとなるような身体の外傷や傷害がないにもかかわらず、ストレスや不安、恐怖などのこころの状態が原因のひとつとなって、からだの広い範囲に痛みが生じる線維筋痛(症)や広汎性痛覚過敏などの病態も知られています。さらに、心理的・社会的な要因が、もともとあった痛みを悪化させることもよく知られています。

東京慈恵会医科大学・痛み脳科学センターの加藤総夫教授らの研究グループは、ストレスや不安・恐怖などの「こころの状態」に深く関係している「扁桃体」という脳部位の活性化が、このような、傷害や炎症のない部位に生じる痛みを引き起こすことを動物実験で証明しました。「直接的な原因のない部位に生じる痛み」をこころの座である脳部位が引き起こすという仕組みの解明は、このような痛み苦しむ人々への新たな医学的対処法の開発に貢献するものと期待されます。本研究は、東京慈恵会医科大学の杉本真理子大学院単位取得者・高橋由香里助教・杉村弥恵助教、徳永亮太博士研究員、および、矢島愛美研究生らとの共同研究として、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、日本学術振興会科学研究費、および、国立研究開発法人日本医療研究開発機構慢性の痛み解明研究事業の補助を受けて進められました。研究が行われた先端医学推進拠点・痛み脳科学センターは上記戦略的研究基盤形成支援事業によって設立されました。

本研究成果は、国際疼痛学会の学術誌 Pain 電子版で 2021 年 3 月にオンライン発表されました(注 1)。

2. 研究内容

研究の背景1—組織損傷や傷害のない痛み

日本も含め、先進国の成人の約 20%が慢性的に続く痛み(慢性の痛み、慢性疼痛)に苦しんでいるといわれています(注2)。慢性疼痛は「3か月以上続く、または再発する痛みの訴え」(WHO)とされており、その中には、外傷や、神経の損傷などの明らかな原因があるものだけでなく、原因を明らかにできない痛みも多くあることが知られています。

WHO は、2018 年、国際疾病分類第 11 版を発表し、その中に、「慢性疼痛」という疾患を新たに定義しました(注3)。その中には、原因の明らかではない痛みである「一次慢性疼痛」

という疾患分類が記載されています。これは、世界中の患者さんの中に、外傷や神経の損傷などがなくとも痛みを訴える人がいる、ということを経験家が公式に認めたことを意味します。

また、国際疼痛学会 International Association for the Study of Pain, IASP は、2019 年に、新たな「痛みの定義」を発表しました。その定義の中で痛みは「実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こりうる状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快な体験」(日本疼痛学会訳)とされています(注4)。この定義にあるように、痛みは、必ずしも組織損傷がなくても生じることがよく知られています。また、外傷や機能障害などの原因があっても、その痛みの訴えが、痛みのきっかけとなった原因とは関係なく、強まったり、あるいは、弱まったりすることもよく知られています。

その痛みの訴えを強めたり、弱めたり、あるいは、いったん収まった痛みを再発させたりする因子の一つとして「心理・社会」的な要因が挙げられています。ストレスや不安や恐怖、あるいは、その人が置かれた社会環境が痛みを強めたり感じさせたりすることは、よく知られていました。最近、しばしば報道で耳にする「線維筋痛(症)」もそのようなストレスなどによって症状が悪化する「一次慢性疼痛」の代表的な疾患・症候・病態の一つです(注5)。しかし、その生物学的な機構は明らかになっておらず、このような患者さんの痛みの原因の診断やそれに特化した治療が進んでいませんでした。慢性疼痛を訴える患者さんの70%が現在受けている治療に満足していない、という調査結果もあります(注2)。

研究の背景2—痛みと扁桃体

扁桃体は大脳皮質の奥の方にある神経細胞の集合体です。左右に一对あります。ヒトでの扁桃体の障害は、恐怖の表情を理解できない、異常に近寄ってきた他者への警戒心がない、などの症状を示すことがわかっています。また、扁桃体に障害のある実験動物は、自分の身体に与えられた痛みとその状況や環境を関連付けて記憶して適切に応答する能力を失います。このように扁桃体には、自分の身体や生存にとって不利な状況を分析して、それに対して適切に応答することを可能にする「防御的な生存」に参与している神経回路が備わっていると考えられています。

その扁桃体には、体のさまざまな部位の痛みの情報が、神経連絡を介して集まります。また、ストレスや警戒に関係しているホルモンや神経伝達物質に対する受容体がたくさんあることも知られています。これらのことから扁桃体は、痛みやストレスによって生じる苦しさや不快感、切なさなどに関係していると考えられています。慢性痛の患者さんの脳活動を調べた研究では、扁桃体の活動が痛みのない人よりも高まっていることや扁桃体と脳の他の部位とのつながりが密接になっていることなどが報告されています(注6)。さらに、本研究を発表した本学の加藤総夫教授のグループは、首から下の組織損傷の情報(侵害

受容情報, といいます)を伝える脊髄や, 首から上・頭部の侵害受容情報を伝える三叉神経からの信号を受ける脳内の「腕傍核」から「扁桃体」への情報の流れ(シナプス伝達)が, 慢性痛のモデル動物では高まっている事実を証明して発表してきました(注7).

研究の成果 (1)広汎性痛覚過敏モデル

本学・加藤総夫教授らの研究グループは, 片頭痛や歯痛, 群発性頭痛, 三叉神経痛などに共通する痛みのメカニズムを調べるために, 顔面口唇部に炎症のあるモデル・ラットを作製し, その行動を観察していました. 驚くべきことに, このモデルは, 炎症がある顔から遠く離れた後ろ足の裏側に触られると, ヒトで痛みがある時によく似た, すばやく足を引っ込める行動を示しました. このように, 痛みを生じない程度に軽く触れただけで痛みや, 痛みのような反応が引き起こされる症状は, 「触覚性痛覚過敏」と呼ばれ, しばしば損傷や炎症にともなって起こることがよく知られています.

しかし, 今回, 同研究グループが用いた顔面口唇部に炎症のあるモデル動物の足底や脚に, 病変は一切ありません. このような足底の痛覚過敏が, 顔面口唇部に炎症がおきてから, 2週間近く持続することも見いだしました. 炎症のある部位(顔)から離れた部位(足)に生じ, また, 炎症は顔面の右側にしかないにもかかわらず両足で同じように過敏が生じることから, この現象は「異所性痛覚過敏」「広汎性痛覚過敏」の症状であると考えられます.

同研究グループは, このような顔面口唇部に炎症を持つ動物では, 扁桃体, 特に, 右側の「扁桃体中心核」と呼ばれる部位の活動が高まっている事実を見いだして報告しています(注8). 顔面の右側に炎症があっても左側に炎症があっても右側の扁桃体が強く活性化することを見いだしたのです. これらの観察結果から, 同グループは, この「異所性痛覚過敏」「広汎性痛覚過敏」の原因が右側の扁桃体中心核の活動亢進にあるのではないかとこの仮説を立てました.

研究の成果 (2)「広汎性痛覚過敏」と扁桃体中心核

そこで, 同グループは, 独自に開発した「VGAT-cre」という遺伝子組換えラットを用い(注9), 扁桃体中心核のニューロンを抑制すると, この広汎性痛覚過敏にどのような影響があるか, 調べました. そのために, 扁桃体中心核のニューロンに「人工受容体」を発現させました. これはノースカロライナ大学の Roth 博士らの研究によって開発された受容体で, 人工的な物質によってのみ活性化する人工的に設計された受容体です. 英語の Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drug(DREADD; 設計された薬物によってのみ活性化する, 設計された受容体)の頭文字をとって DREADD(ドレッド)法と呼ばれてい

ます。「化学遺伝学」あるいは「薬理遺伝学」と呼ばれる、新しい、薬物副作用のない治療法の一つとして注目されている技術の一つです(注10)。

この方法を用いて、顔面口唇部に炎症を持つラットの右脳の扁桃体中心核の興奮を選択的に抑えたところ、下肢に見られた広汎性痛覚過敏が両足ともに緩和する事実を見いだしました。

また、加藤教授のグループは、「カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide, CGRP)」という神経ホルモンを持っていない動物では、炎症によって生じる痛覚過敏や扁桃体中心核の興奮が生じない、という事実をすでに報告しています(注11)。この事実に着目し、顔面口唇部に炎症を持つラットの右脳の扁桃体中心核に CGRP 受容体の遮断薬を投与したところ、やはり、下肢に見られた広汎性痛覚過敏が、両足ともに抑えられました。このことから、同グループは、「顔面口唇部の炎症によって生じる右扁桃体中心核の活性化が、広汎性痛覚過敏をひきおこす」と結論づけました(図1)。

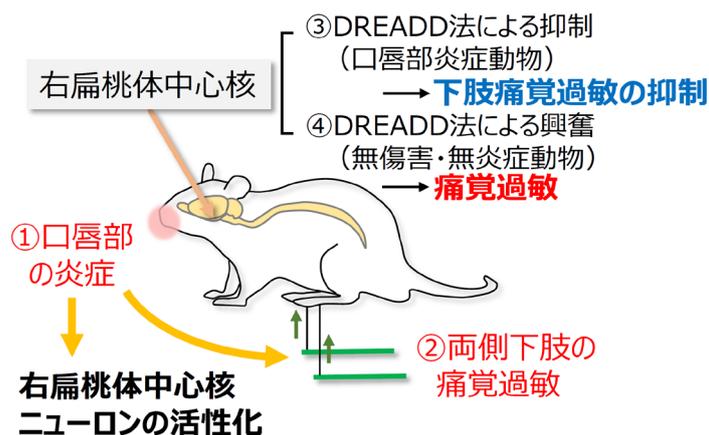


図1 口唇部の炎症が遠くはなれた下肢に痛覚過敏を引き起こすメカニズムと扁桃体中心核の役割

解説：口唇部の炎症は右扁桃体中心核の選択的活性化を引き起こすとともに両側下肢に痛覚過敏を引き起こす。この痛覚過敏は右扁桃体を抑制することによって軽減する。一方、炎症や神経損傷を持たない動物で右扁桃体中心核を人工的に興奮させると、両側の痛覚過敏が生じる。

研究の成果 (3)扁桃体中心核の人工的な興奮によって生じる痛み行動

そこで、同グループは、それならば、「炎症や傷害のない動物」の右脳の扁桃体中心核の

ニューロンを興奮させると、それだけで、痛覚過敏が生じるのではないかと考えました。その仮説を検証するため、上述の DREADD 法を用いて、右脳の扁桃体中心核のニューロンを人工的に興奮させると痛みの感受性がどのように変化するかを検討しました。すると、右脳の扁桃体中心核の興奮を高めている間だけ、左右両足に痛覚過敏が生じることがわかりました。この変化は、人工的な興奮を繰り返すたびに生じました。また、左の扁桃体中心核ニューロンの興奮では生じませんでした。このことから、同グループは、「右扁桃体中心核のニューロンの活動が、身体の広い範囲の痛みの感度を調整している」と結論付けました。これらの結果は、傷害や炎症に加え、ストレスや不安などの扁桃体中心核の活動を变化させる身体やこころの状態が、身体の広い範囲に「痛み」を生じさせたり、強く感じさせたり、また、弱めたりする可能性を示しています。

3. この研究成果の医学的な意義

扁桃体は、ストレス・不安・恐怖などの心理状態によって引き起こされるさまざまな身体の応答に関与しています。扁桃体中心核の活動が全身の痛覚過敏をひきおこすことを示した今回の発見は、心理的・社会的な要因が引き金となって身体のさまざまな部位に痛みが生じるメカニズムを明らかにしたものと考えられます。このメカニズムが明らかになったことで、既存の鎮痛薬での治療が難しいとされてきた、線維筋痛(症)、舌痛症、非特異的腰痛などの、痛みの原因を明らかにできない慢性の痛み、あるいは、脳内のメカニズムが不明であることから「心因性」「原因がわからない」などと診断されて、的確な診療が難しかった慢性の痛みに対する診断と治療法の開発に新たな道を開くものとして期待されます。

4. 特記事項

この研究の推進にあたっては、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、日本学術振興会科学研究費、および、国立研究開発法人日本医療研究開発機構慢性の痛み解明研究事業の支援を受けました。

5. 掲載誌

この研究の内容は、国際疼痛学会の学術誌 Pain, 2021 年に発表されました(注1)。

6. 研究グループ

研究代表者:

東京慈恵会医科大学 痛み脳科学センター センター長 加藤総夫 教授(神経科学研究部 部長兼任)

共著者:

同・大学院単位取得者 杉本真理子 (現在の所属: 帝京大学医学部附属病院麻酔科)

同・痛み脳科学センター（神経科学研究部兼任）助教 高橋由香里
同・痛み脳科学センター（神経科学研究部兼任）助教 杉村弥恵
同・神経科学研究部 ポストドクトラルフェロー 徳永亮太 博士
同・神経科学研究部 研究生 矢島愛美（現在の所属：鶴見大学歯学部歯科麻酔学講座）

7. 本発表資料に関するお問い合わせ先

東京慈恵会医科大学 先端医学推進拠点・痛み脳科学センター
センター長 加藤総夫 教授
電話：03-5400-1200 内線 2396
E-mail: fusao@jikei.ac.jp

注釈と用語説明

(注1) Sugimoto M, Takahashi Y, Sugimura YK, Tokunaga R, Yajima M, and Kato F, Active role of the central amygdala in widespread mechanical sensitization in rats with facial inflammatory pain. PAIN: March 12, 2021, Articles in Press. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002224.

URL:

https://journals.lww.com/pain/Abstract/9000/Active_role_of_the_central_amygdala_in_widespread.98106.aspx

(注2) 矢吹省司ら, 日本における慢性疼痛保有者の実態調査 : Pain in Japan 2010 より. 臨床整形外科 47(2). 2012):127-34.

(注3) World Health Organization <https://icd.who.int/en>; Treede RD et al. Pain. 2019; 160(1):19-27.

(注4) Raja SN et al, Pain. 2020;161(9):1976-82; 日本疼痛学会ホームページ;
http://plaza.umin.ac.jp/~jaspain/pdf/notice_20200818.pdf

(注5) 最近ではアメリカの歌手・女優レディー・ガガが自らの線維筋痛(症)の体験を告白して話題になりました。

(注6) Vachon-Presseau E et al. Brain. 2016;139: 1958-70.

(注7) 加藤総夫ら. 実験医学. 2020; 38(3):416-424; 加藤総夫. . ペインクリニック.2020; 41(12):1566-1575.

(注8)Miyazawa Y et al. *Molecular Pain*. doi:10.1177/1744806918807102.

(注9)GABA という伝達物質を放出するニューロンでのみ選択的に外来遺伝子を発現させることのできるラットで、すでに多くの研究で用いられています。Soma S et al. *J Neurosci*. 2019;39(3):485-502; Igarashi H et al. *Sci Rep*. 2018; 8(1):5435. 加藤教授のグループは、扁桃体中心核のニューロンの大部分が、この GABA という伝達物質を用いるニューロンであることに着目し、この VGAT-cre 遺伝子組換えラットを使用しました。

(注9)Roth BL. DREADDs for Neuroscientists. *Neuron*. 2016; 89(4):683-94; 加藤教授の研究グループは、この手法と、小動物の磁気共鳴イメージング法を組み合わせ、痛みで活動が高まる脳内の様々な部位の活動がマウス扁桃体の選択的な抑制によって抑えられることをすでに報告しています。Arimura D et al., *Front Neural Circuits*. 2019; 13:58.

(注11)扁桃体中心核のニューロンの多くが、CGRP の受容体を持っていることが知られています。Shinohara K et al. *Eur J Neurosci*. 2017; 46(6):2149-160. CGRP は、片頭痛の発症における役割が注目されており、CGRP 抗体や受容体遮断薬が有力な治療薬として期待されています。