

■アップデートシンポジウム 11 (US11)

日時：9月6日(土) 15:00～16:30

会場：B会場(会議場1階 11会議室)

座長：小林 真之(日大 歯 薬理)

若森 実(東北大 院歯 薬理)

「中枢神経系による痛みの制御メカニズム」

ー痛覚とその情動的側面からプラセボ効果までー

15:00～15:01

オーバービュー 座長

15:01～15:22

US11-1 「口腔顔面痛の弁別的様相と情動的様相」

片桐 綾乃¹、加藤 隆史¹(¹ 阪大 院歯 口腔生理)

口腔顔面領域の侵害情報は、末梢の三叉神経節ニューロンを経由し、中枢神経系である三叉神経脊髄路核尾側亜核－上部頸髄(Vc-C1)に入力する。口腔顔面痛発症時の三叉神経節では、グリア細胞の活性化や通常では侵害情報の伝達への関与が低い大型ニューロンにおける表現型変化が生じ、Vc-C1への入力が増加する(Kishimoto *et al.*, 2021)。侵害情報を伝達するVc-C1の二次ニューロンは、主に痛みの弁別を担う視床後内側腹側核(VPM)と情動的側面を担う橋結合腕傍核(PBN)へ投射する。それぞれの領域に対するVc-C1投射ニューロンのVc-C1での吻尾的分布の相違は、侵害情報処理に対する機能的な違いを反映する

(Saito *et al.*, 2017)。また、神経障害性疼痛発症において、VPMへのVc-C1投射ニューロンは主として熱刺激やカプサイシン刺激に応答するC線維の入力を受ける侵害情報伝達を増強し、PBNへのVc-C1投射ニューロンはC線維のみならず、機械刺激に応答するAδ線維の入力を受ける侵害情報伝達も増強される(Okada *et al.*, 2019a)。すなわち、三叉神経損傷による痛覚過敏の弁別的様相と情動的様相には、2次ニューロンからの異なる上行性侵害情報伝達経路が関与する可能性が示唆される。さらに、尾側孤束核を介したPBNへの侵害情報伝達を増強(Okada *et al.*, 2019b)についても議論を深めたい。

15:23～15:44

US11-2 「外側腕傍核－扁桃体中心核システムの可塑性と痛覚変調性疼痛」

高橋 由香里¹、加藤 総夫¹(¹ 慈恵医大 医 神経科学)

痛みは単なる侵害受容性の感覚ではなく、脳によって生成される「警告信号」であり、「不快な感覚・情動体験」として認識される。我々は、脊髄・三叉神経脊髄路核からの侵害受容/嫌悪情報が外側腕傍核(LPB)を介し情動の座である扁桃体(中心核, CeA)に伝達される神経回路としてLPB-CeAシステムに着目してきた。これまでに、電気生理学的手法によるLPB-CeAシナプス伝達の解析、小動物MRIによる痛みネットワークの可視化、痛み関連行動解析を通じて、一過性の炎症性侵害刺激後にCeA神経回路が可塑的变化を起こし、その活動が長期間にわたり痛み行動を制御することを明らかにしてきた(Miyazawaら, 2017; Arimuraら, 2019; Sugimotoら, 2021; Yajimaら, 2022)。この可塑的变化は、侵害受容系の変調により生じる痛

み「痛覚変調性疼痛」の病態形成に深く関与すると考えられる。そこで、CeAの中でどのようなニューロンがこの可塑的变化に寄与するのかを明らかにすべく、FosTRAP2::Ai14マウス、および、Cre依存性チャネルロドプシン発現系を用い、痛みによって活性化されたLPBニューロン-CeAニューロン間でのシナプス伝達を解析した。その結果、痛みで活性化するニューロン同士のシナプスはCeA内の特異的部位に多く存在する事実が見いだされた(Okudaら, under review)。今後、LPB-CeAシステムの機能的変容を継続して明らかにしていくことで、痛覚変調性疼痛を理解する新たな視座を提示し、慢性痛に対する包括的アプローチの発展へとつなげていきたい。

15:45 ~ 16:05

US11-3 「島皮質 parvalbumin 陽性細胞特異的活性化による疼痛制御」

小林 理美^{1,2}、藤田 智史²、小林 真之¹

(1 日大 歯 薬理、2 日大 歯 生物)

島皮質は、三叉神経脊髄路核尾側亜核から視床腹内側核および腕傍核と扁桃体を経て口腔顔面領域の疼痛情報を受け、統合処理する高次脳領域である。我々は、口腔顔面領域の神経障害性疼痛モデルの島皮質局所神経回路において、興奮性シナプス伝達の増大と抑制性シナプス伝達の減弱によって過興奮が生じていることを明らかにした。また、島皮質から三叉神経脊髄路核尾側亜核への下行性線維を選択的に活性化すると、口腔顔面領域の痛み閾値が下がることを見いだした。すなわち、島皮質の興奮性出力細胞を抑制することによって、口腔顔面領域の痛みを制御できる可能性があ

る。そこで我々は、抑制性細胞の中でも興奮性出力細胞を最も強力に抑制しているparvalbumin陽性細胞(PV細胞)に着目し、「PV細胞を選択的に活性化することで島皮質の興奮性を抑えれば口腔顔面領域の痛みを抑制できる」という仮説に基づき、研究を進めてきた。その結果、光遺伝学的手法あるいは化学遺伝学的手法を用いて、島皮質のPV細胞を特異的に活性化すると、顔面への痛み刺激に対する逃避行動は抑制されることが明らかとなりつつある。本シンポジウムでは、島皮質の活動性の制御による疼痛抑制の可能性について、最新の知見とともに紹介したい。

16:06 ~ 16:30

US11-4 「プラセボ鎮痛効果の神経生物学的基盤を成す前頭前皮質の局所神経回路」

崔 翼龍^{1,2}

(1 兵庫医大 院医 解剖神経科学、2 理研 生命医科学研)

薬理作用のない偽薬に対して患者自身が効果あると信じることで、実際に何らかの鎮痛効果が得られるプラセボ鎮痛効果は、古くから知られ、また臨床研究などによって科学的に証明されている。その作用機序としては、「偽薬に対する期待感」といった高度な心理活動が内在性の脳機能を活性化すると考えられるが、その詳細な分子神経基盤は殆ど不明である。近年、非侵襲的な脳機能画像解析法を用いた先駆研究から、プラセボによって前頭前皮質背外側部や前帯状回吻側部の神経活動が亢進していることや、内因性のドーパミンやオピオイド系が関与していることが報告されているが (Science 2002, Science 2004, Neuron 2009, Nat

Review 2015)、その分子細胞レベルの作用機序は依然として明らかになっていない。これまでに我々は、パブロフの古典的条件付けを利用して、げっ歯類のラットでプラセボ効果を再現し、小動物脳機能画像解析法を用いて、前頭前皮質腹内側部などの脳内領域がプラセボ鎮痛効果に深く関わっていることを国内外で初めて明らかにした(Zeng Y. *et al*, NeuroImage 2018)。本シンポジウムでは、内因性のオピオイドが前頭前皮質腹内側部の介在ニューロン活動を抑制し、腹外側中脳水道周囲灰白を介して、下行性疼痛抑制系を活性化し、最終的にプラセボ鎮痛効果を引き起こす詳細な神経生物学的作用機序について紹介したい。