

【目的】慢性痛は患者に苦痛を与え、日常生活や就労の障害、有効性の低い治療法への医療費支出など大きな社会的損失を生むが、広く奏功する治療法は確立していない。近年、慢性痛の発症と難治化の過程・機構に幼少期の疼痛体験や虐待経験などの精神的・身体的ストレスが影響を及ぼすことが疫学研究で示されてきた。基礎研究でも幼若期に炎症などのストレスを与えた動物で、成熟期の侵害受容閾値低下や疼痛行動の変容が報告されているが、その機構の解明は十分に進んでいない。本研究では、脳内痛みネットワークを構成する核のひとつである扁桃体中心核 (CeA) において、鎮痛作用を有するオキシトシンの受容体 (Oxtr) が豊富に発現していることに着目し、幼若期の炎症ストレスが CeA におけるオキシトシンシグナル系の可塑的变化を引き起こし、中枢性疼痛制御回路のプライミングを起こすという仮説を検証することを目的とした。

【方法】1. 人工受容体 DREADD (designer receptors exclusively activated by a designer drug) をコードするアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター (AAV5_hSyn-DIO-hM3D (Gq)-mCherry) を、Oxtr プロモーター制御下に iCre リコンビナーゼが発現するマウス (Oxtr-iCre マウス) の CeA に微量注入した。対照群には AAV5_hSyn-DIO-mCherry を注入した。5 週間後に DREADD リガンドを投与して、CeA の Oxtr 陽性ニューロンを特異的に活性化し、温度嗜好性と後肢足底の paw withdrawal threshold (PWT) を測定した。2. Oxtr-iCre マウスと Ai14 マウスを交配して得られた仔 (Oxtr-iCre/Ai14 マウス) に対し、生後 14 日目に全身性炎症を誘発するリポ多糖 (LPS) (または対照群として生理食塩水) を投与し、成熟期に広汎性痛覚過敏を誘発する口唇部ホルマリン (または対照群として生理食塩水) 投与を行った。口唇部投与から 24 時間後に急性脳スライス標本作製し、CeA の Oxtr 陽性ニューロンからホールセルパッチクランプ法によって膜電位を記録し、発火パターンなどの電気生理学的特性を解析した。

【結果】1. CeA の Oxtr 陽性ニューロンを活性化すると PWT は変化しなかったが、高温での嗜好性に変化が認められた。2. 幼若期に炎症を起こしたマウスの CeA における Oxtr 陽性ニューロンでは持続発火が多くみられる傾向があった。炎症の有無にかかわらず、CeA の Oxtr 陽性ニューロンには遅延発火型ニューロンが多かった。本研究の結果から、1) CeA の Oxtr 陽性ニューロンの温度嗜好性への関与、2) 幼若期炎症ストレスによる Oxtr 陽性ニューロンの発火特性の変化が明らかになった。

CeA の Oxtr 陽性ニューロンの侵害受容における機能と幼若期炎症ストレスによる可塑的变化の検証

