

学位研究紹介

フルオキセチンは情動ストレスによる三叉神経脊髄路核尾側亜核・上位頸髄部での咬筋侵害応答の増強を抑制する  
**Inhibitory effects of fluoxetine, an antidepressant drug, on masseter muscle nociception at the trigeminal subnucleus caudalis and upper cervical spinal cord regions in a rat model of psychophysical stress**

新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野  
 中谷 暢佑  
 Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University  
 Graduate School of Medical and Dental Sciences  
 Yosuke Nakatani

【目 的】

心理ストレス（ストレス）は痛みを増大する。そのため顎顔面部の慢性痛の診断・治療では、患者の持つストレスが病態にもたらす効果を評価し、適切な対応をとることが重要である。脳神経科学的にストレス発生と痛みの情報処理には共通の脳領域が関与するため、ストレスと痛みは密接に関係するとされる。脳幹にある三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）は顎顔面部など三叉神経領域の侵害応答の処理において重要な部位である。過去の動物実験により、ストレスによる顎顔面部の侵害応答（痛み）の増大は、Vcの興奮性の変化が関係することがわかっている。よってストレスを制御することでVcの興奮性の変化を抑制することは、顎顔面部の慢性痛の軽減へとつながることが考えられるが、詳しいメカニズムはわかっていない。

ストレスにより発症するうつ病の原因の1つに、脳内セロトニン機能低下があるとされる。その治療に用いられる抗うつ薬の1つであるセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）は脳内セロトニン機能低下を代償することで抗ストレス効果をもたらす。

そこで本研究の目的は、顎顔面領域の1つの咬筋を対象に、ストレスおよびその軽減が三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）での咬筋侵害応答に与える影響を、抗ストレス効果を持つSSRIを用いて、以下の3点を調べるこ



図1 実験プロトコール

とで明らかにすることである。

- 1) ストレスによって引き起こされるうつ様行動（ストレス応答）に対するSSRI投与効果
- 2) ストレスがVcでの咬筋侵害応答へ及ぼす影響
- 3) SSRI投与がVcでの咬筋侵害応答へ及ぼす影響

【方 法】

雄ラットにストレス処置（強制水泳ストレス：FST）（10分間/日×3日）または非ストレス処置を行った。FST処置中の非水泳時間をうつ様行動（ストレス応答）の指標とした。各ストレス処置の30分後、フルオキセチン（SSRI）（1mg/kg/日）または生食水を腹腔内投与した。以上の処置を実施した翌日、全身麻酔下、左側咬筋へ侵害刺激（5%ホルマリン、0.02ml）を行い、2時間後、灌流固定を行った（図1）。Vc部での咬筋侵害応答は、神経興奮のマーカーであるFosタンパク（Fos）の発現を免疫組織化学的に同定し、陽性細胞数を計測することで定量評価した。VcにおけるFos発現は、顎顔面部侵害受容に重要な役割を担うことが示されているVcと頸髄の移行部（caudal-Vc部）で定量評価した。

【結 果】

- 1) ストレス処置によるうつ様行動（ストレス応答）に対するSSRI投与効果

FST処置により有意に非水泳時間が延長したが、SSRIの連日投与群では非水泳時間の延長を認めなかった（図2）。

- 2) ストレス処置がVc部での咬筋侵害刺激によるFos発現におよぼす影響

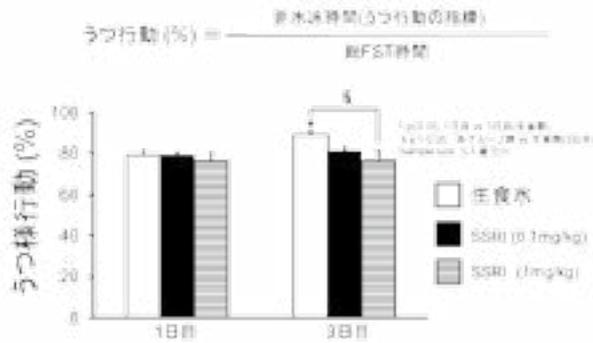


図2 ストレス処置によるうつ様行動に対する影響およびSSRI投与効果の結果

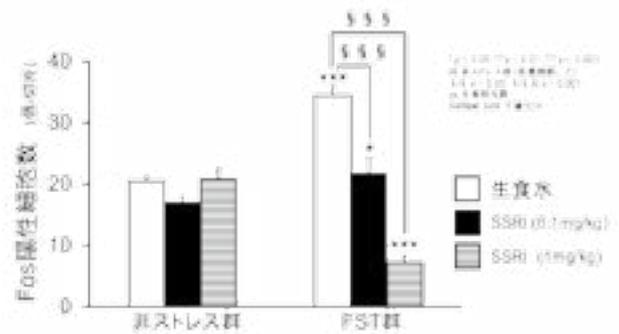


図3 ストレス処置がVc部でのFos発現におよぼす影響およびSSRI投与効果についての結果

ストレス群では非ストレス群と比較し、caudal-Vc部で咬筋侵害刺激によるFos陽性細胞数の有意な増加を認めた(図3)。

### 3) SSRIがVc部での咬筋侵害刺激によるFos発現におよぼす影響

ストレス群へのSSRIの連日投与は、caudal-Vc部において、咬筋侵害刺激によるFos陽性細胞数を有意に減少させた。一方、非ストレス群では、SSRIの連日投与は咬筋侵害刺激によるFos陽性細胞数を変化させなかった(図3)。

## 【考 察】

Vcは顎顔面部の侵害情報を上位脳へ中継する部位だけでなく、上位脳からの下行性制御を受ける部位である。よって顎顔面部の侵害情報を処理する上で、重要な役割を担っている。また先行研究によりVcの興奮性の変化が顎顔面部の痛みの増大に関連することが示されている。本研究では、Fosの発現を指標に、ストレスが、咬筋侵害刺激によるVcの興奮性を増大することを明らか

にした。つまりストレスによる咬筋痛の増大は、Vcの興奮性増大を基盤とすることが明らかとなった。さらに、脳神経系のセロトニン機構の変化はストレスによるうつ状態の基盤であることから、ストレスによるVcを興奮させるメカニズムとしてセロトニン機構の関与に着目した。そしてストレス軽減がストレスによる侵害応答の増大を軽減すると予想し、SSRIを投与したところ、ストレス応答(うつ様行動)は軽減し、Vc部での咬筋侵害応答を低下させることを示した。非ストレス群ではSSRI投与によるFosの発現に変化を認めなかった。つまりストレス状態でのセロトニン機構の変調が、Vc部でのFos陽性細胞数の増加に関与することが考えられた。

## 【結 論】

心理ストレスは、セロトニン機構を含む脳神経系の機能を変化させることで、Vcの興奮性を増大させ、Vcでの咬筋侵害応答の増大を引き起こすことが示唆された。