

ボックス、もう一方が黒く床面が滑らかなボックス) からなるシャトルボックスを使用した。侵害刺激により条件付けを行う CPA test は、4 日間の実験プロトコルで行った (図 1)。1 日目 (habituation session) および 2 日目 (preconditioning session) は、ラットを 15 分間 (900 秒間) 装置内で自由に行動させ、各ボックスにおける滞在時間を計測し、2 日目により長く滞在したボックスを pain-paired compartment とした。3 日目 (conditioning session) は、ボックス間の移動ができない状態にし、まず control 刺激として saline 100  $\mu$ l を左後肢足底内 (i.pl.) 投与し、直ちに pain-paired compartment と反対側のボックスに 60 分間閉じ込めた。約 4 時間後、vehicle あるいは薬物を dIBNST 内投与し、dIBNST 内投与の 10 分後に、侵害刺激として 2% ホルマリン 100  $\mu$ l を右後肢足底内投与し、直ちに pain-paired compartment に 60 分間閉じ込めた。4 日目 (test session) は再びラットを 15 分間装置内で自由に行動させ、各ボックスにおける滞在時間を計測した。2 日目の pain-paired compartment 滞在時間から 4 日目の pain-paired compartment 滞在時間を引いた値を CPA score と定義し、この値が正に大きいほど痛みによる不快情動が強く惹起されたものとして評価した。

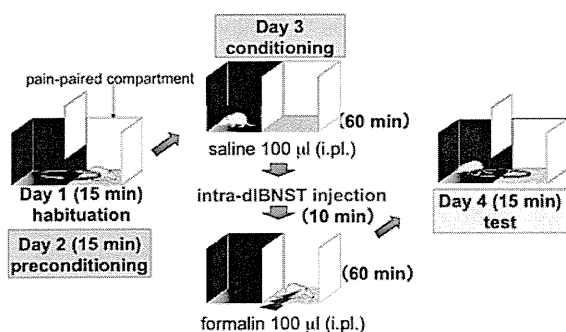


図 1 条件付け場所嫌悪性試験 (1) 侵害刺激による条件付けの実験手順。

侵害刺激の代わりに、dIBNST 内薬物投与に

より条件付けを行う CPA test は、6 日間の実験プロトコルで行った (図 2)。1, 2 日目は侵害刺激により条件付けを行う CPA test と同様であるが、test session を 6 日目とし、3 日目から 5 日目を conditioning session とした。2 日目により長く滞在したボックスを drug-paired compartment とした。Conditioning session では、ラットを group 1 と group 2 の 2 つのグループに分けた。午前のセッションでは、group 1 のラットには dIBNST 内薬物投与を行い投与直後から 30 分間 drug-paired compartment に閉じ込めた。一方、group 2 のラットには何も処置を施さずに 30 分間 drug-paired compartment とは反対側のボックスに閉じ込めた。4 時間後、午後のセッションでは、group 1 のラットは無処置で drug-paired compartment とは反対側のボックスに 30 分間閉じ込め、group 2 のラットには dIBNST 内薬物投与を行い 30 分間 drug-paired compartment に閉じ込めた。group 1, 2 ともに同様の条件付けを 3 日間繰り返した。

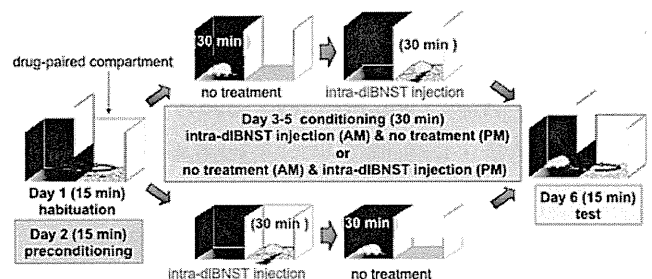


図 2 条件付け場所嫌悪性試験 (2) dIBNST 内薬物投与による条件付けの実験手順。

ホルマリンテストでは、アクリル製の透明な観察筒 (直径 30 cm、高さ 30 cm) にラットを入れ、30 分以上環境に馴化させた後、2% ホルマリン 100  $\mu$ l を右後肢足底内に投与し、速やかに観察筒に戻した。ラットが lifting、licking、biting、shaking を行った秒数を 5 分毎 (300 秒毎) に 60 分間計測し、以下の式により、

Nociceptive score を算出した。

Nociceptive score = {[time (sec) spent with lifting] × 1 + [time (sec) spent with licking, biting or shaking] × 2} / 300 (sec)

研究の実施にあたっては、「動物の愛護及び管理に関する法律（動愛法）」を遵守し、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文部科学省告示第 71 号）及び、動物実験の適正な実施に向けたガイドライン（日本学術会議）、国立大学法人北海道大学の動物実験に関する指針に即して、北海道大学で設けられた規程に従い立案した計画を、動物実験倫理委員会の審議を経て研究機関の長の承認を得た上で動物実験に着手した。

### C. 研究結果

#### 1. 神経障害性疼痛モデルの作製

12 匹のラットに対し第 5 腰髄脊髄神経結紮・切断を行った。術後 28 日目に von Frey test で機械的痛覚過敏形成の検討を行い、痛覚過敏の程度が高い上位 9 個体を遺伝子解析に用いた。用いた 9 個体の von Frey test における 50% 反応閾値は結紮・切断側で平均  $3.3 \pm 0.4$  g、反対側で平均  $11.6 \pm 1.5$  g であった。EPM 試験を用いた解析において、神経障害性疼痛モデルラットでは、sham 術群と比較して、総移動距離に変化は見られず、一方でオープンアーム滞在時間が有意に減少しており、不安様行動を発現していることが示された（図 3）。

#### 2. Gene chip assay

慢性疼痛マーカー分子として可能性のある遺伝子が極力漏れないようにフィルタリングを行うこととした。Gene chip assay により得られたデータは、GCOS により、以下の手順でデータのフィルタリングを行った。

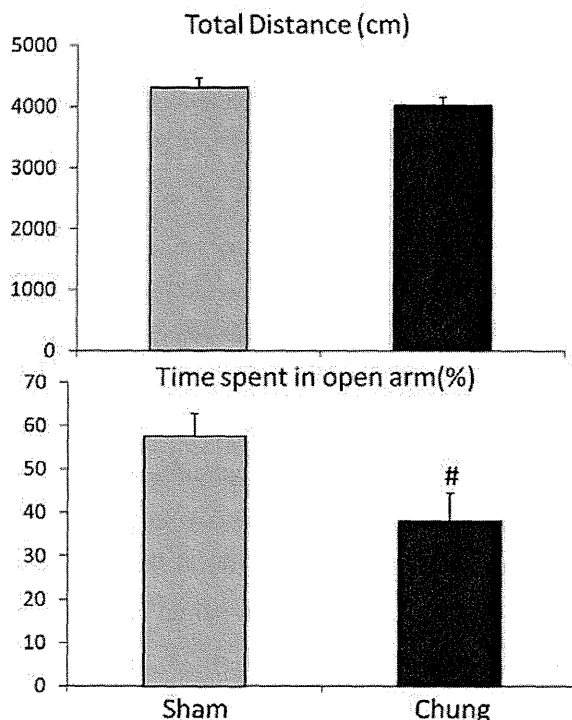


図 3 高架式十字迷路 (EPM) 試験の解析結果  
神経障害性疼痛モデルラットにおける不安様行動の発現に関して解析した。(n = 12, # P < 0.05)

- ① 神経障害性疼痛モデル群と sham 術群との 1 対 1 対応で比較し N = 9（神経障害性疼痛モデル 3 群 × sham 術 3 群の組合せ）のうち 4 組以上で『I (Increase)』あるいは『D (Decrease)』と判定された遺伝子を抽出した。
- ② ①について、発現変動の方向（増減の向き）が 3 組以上で一致しており、かつモデル群もしくは sham 術群のいずれか一方が一定量の発現を示していたものを抽出した。
- ③ 解析ソフトにより signal ratio を算出し、統計学的に有意である遺伝子を抽出した。

Gene chip assay 上の 31,099 遺伝子のうちで、まず①のフィルタリング後、IPA によりパスウェイ解析を行った。IPA のアルゴリズムにより既知のパスウェイのうち、ACC では、Glycolysis

I、Gluconeogenesis I、mTOR Signaling など（添付資料 1）が、また IC においては、EIF2 Signaling、Gluconeogenesis I、Glycolysis I など（添付資料 2）が、有意に相関があると判定された。

次に、フィルタリング②を行ったところ、ACC で 189 遺伝子、IC で 146 遺伝子が抽出された。さらに、フィルタリング③を行うことで、ACC で 48 遺伝子（添付資料 3、4）、IC で 88 遺伝子（添付資料 5、6）を、慢性疼痛マーカー候補の遺伝子群として抽出した。

### 3. 定量的 RT-PCR

昨年度の Gene chip assay において検討した dlBNST ならびに腹側 BNST (vBNST) と、本年度検討した ACC ならびに IC の計 4 部位において、3 部位以上で発現変動が同一方向に見られた遺伝子（添付資料 7）である、低分子量 G タンパ

ク質 Ras ファミリー (RASD2)、Orphan 核内受容体 (NR4A3)、BDNF 受容体 (NTRK2)、ならびにホーマータンパク質 (HOMER1)、さらに 2 部位以上で発現変動が同一方向に見られた遺伝子のうちアデノシン受容体 (ADORA2A)、ならびにγシヌクレイン (SNCG) に関して、定量的 RT-PCR により発現量変化を検討した（図 4）。Gene chip assay の結果において 3 部位以上で発現変動が同一方向に見られた遺伝子は、定量的 RT-PCR においても同様の結果が見られ、神経障害性疼痛モデル群において sham 群と比較して RASD2 遺伝子の有意な発現量増加と NR4A3、NTRK2、ならびに HOMER1 遺伝子の有意な発現量減少が確認された。一方、ADORA2A 遺伝子は、Gene chip assay の結果とは異なり ACC において発現量の増加が見られた。また、SNCG 遺伝子は Gene chip assay の結

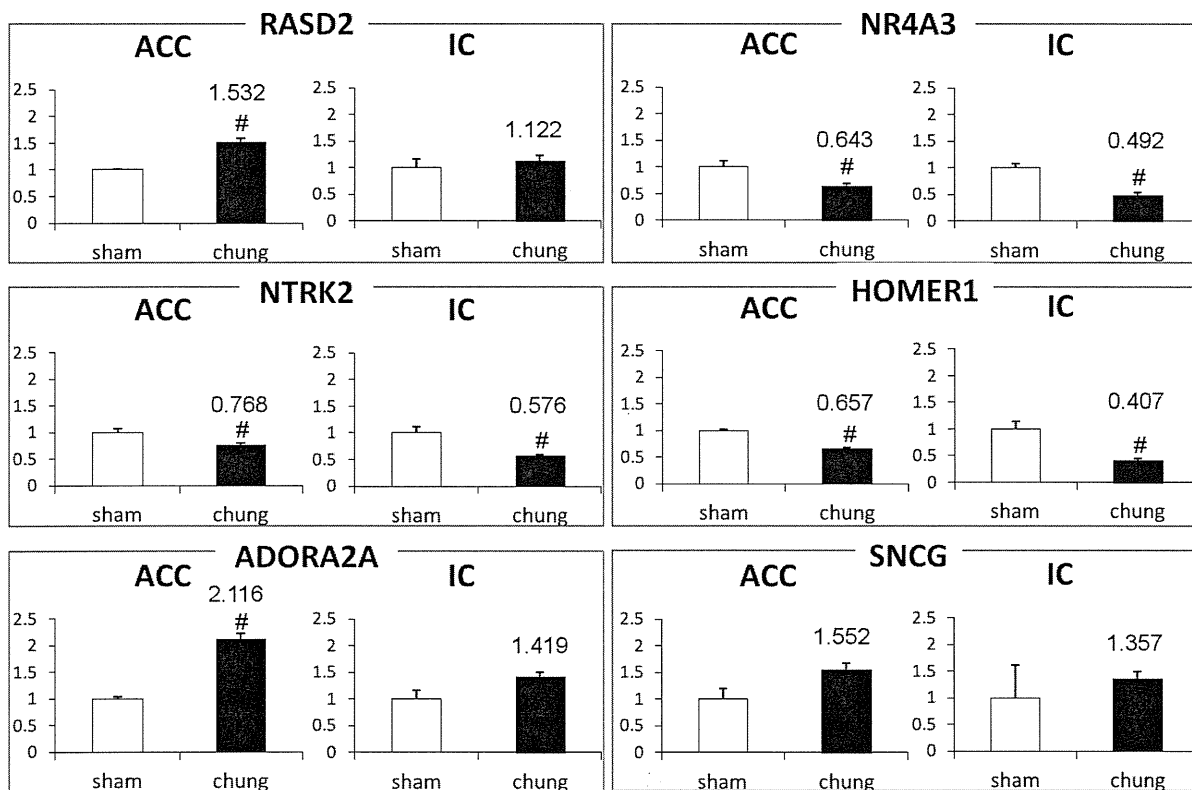


図 4 定量的 RT-PCR 解析結果 (1)

Gene chip assay により部位間で共通して有意に変動があった 6 つの遺伝子に関して発現量変化を解析した。

果と同様に増加傾向は見られるものの、有意な変化は確認されなかった。

また、昨年度に引き続き、不安や抑うつ、嫌悪に関与することが報告されている受容体およびそのリガンド遺伝子ならびにパスウェイの関連分子遺伝子に関して、dIBNST ならびに vBNST 領域より抽出したサンプルを用いて定量的 RT-PCR により発現量変化を検討した (図 5)。vBNST 領域において神経障害性疼痛モデル群において sham 群と比較して、カプサイシン受容体 (TRPV1) の有意な発現減少と、ニューロキニン 1 受容体 (NK1R; サブスタンス P 受容体) ならびに代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) の有意な発現上昇が確認された。一方、昨年度の検討でガラニンプレプロペチドならびにプレプロノシセプチン遺伝子に発現変化が見られたため、それらの受容体遺伝子の発現変動を検討したが、ガラニン受容体

(Galr1, Galr2)ならびにノシセプチン受容体(NOR)ともに有意な発現変動は見られなかった。また、mGluR1 以外のグルタミン酸神経情報伝達関連分子 (AMPA 受容体、NMDA 受容体、mGluR5 受容体) や、サブスタンス P (SP)、さらに情動に関与することが報告されている他の受容体 (オキシトシン受容体(OXTR)、カンナビノイド受容体(CB1)) に関しての検討も行ったが、いずれも有意な遺伝子発現の変化は観察されなかった。dIBNST 領域における検討においては、12 遺伝子はいずれも有意な発現変化は示さなかった。

#### 5. 条件付け場所嫌悪性試験 (痛み条件付け)

昨年度の研究において、痛みによる不快情動生成に dIBNST 内 CRF 神経情報伝達亢進が関与していることが明らかとなった。CRF 受容体は Gs タンパク質共役型受容体であるため、Gi タンパク質共役型受容体リガンドが、CRF 神経情報伝達亢進による不快情動生成を抑制的に調節する可能性が考えられた。そこで、dIBNST 内に発現が多く見られる Gi タンパク質受容体の一つであるニューロペプチド Y (NPY) 受容体に着目し、NPY が痛みによる不快情動生成に与える影響を検討した。その結果、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA は、dIBNST への NPY 投与によって、用量依存的に抑制された (図 6 A-B)。

一方、痛みの感覚的側面に dIBNST 内 NPY 神経情報伝達が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される侵害受容行動に対する NPY の dIBNST 内投与の効果について検討したが、侵害受容行動には影響を及ぼさなかった (図 6 C)。

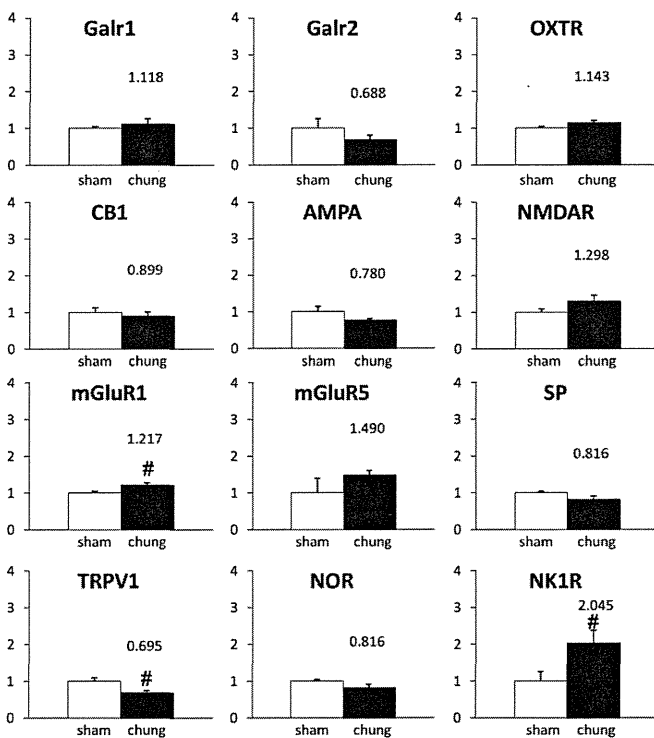


図 5 定量的 RT-PCR 解析結果 (2)  
vBNST において 12 遺伝子に関して発現量変化を解析した。

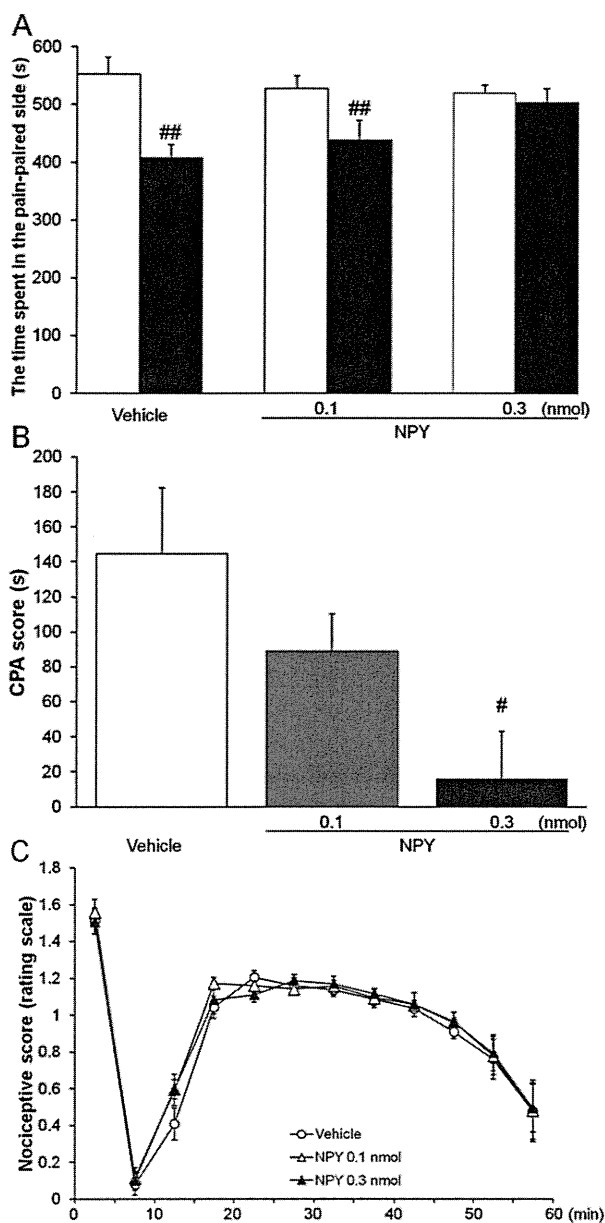


図6 条件付け場所嫌悪性 (CPA) 試験の解析結果 (1) 業績 (論文発表) 1) より転載

(A,B) ホルマリン後肢足底内投与による CPA に対する dIBNST 内 NPY 投与の効果を検査した。(C) dIBNST 内 NPY 投与が痛みの感覚的側面に与える影響をホルマリン試験により検討した。

## 5. 条件付け場所嫌悪性試験 (CRF 条件付け)

侵害刺激により惹起される CPA が、dIBNST 内 NPY 投与により抑制されたことから、侵害刺激の代わりに dIBNST 内 CRF 投与により、直接的に CRF 受容体を活性化させることで惹起

される CPA に対する NPY の効果を検討した (図 7)。その結果、dIBNST 内 CRF 投与により惹起される CPA は、dIBNST への NPY 同時投与によって、有意に抑制された (図 7) また、CRF 誘発嫌悪反応の NPY による抑制は、BIBP3226 (選択的 NPY<sub>1</sub> 受容体アンタゴニスト) ならびに L-152,804 (選択的 NPY<sub>5</sub> 受容体アンタゴニスト) の同時処置により有意に拮抗された。

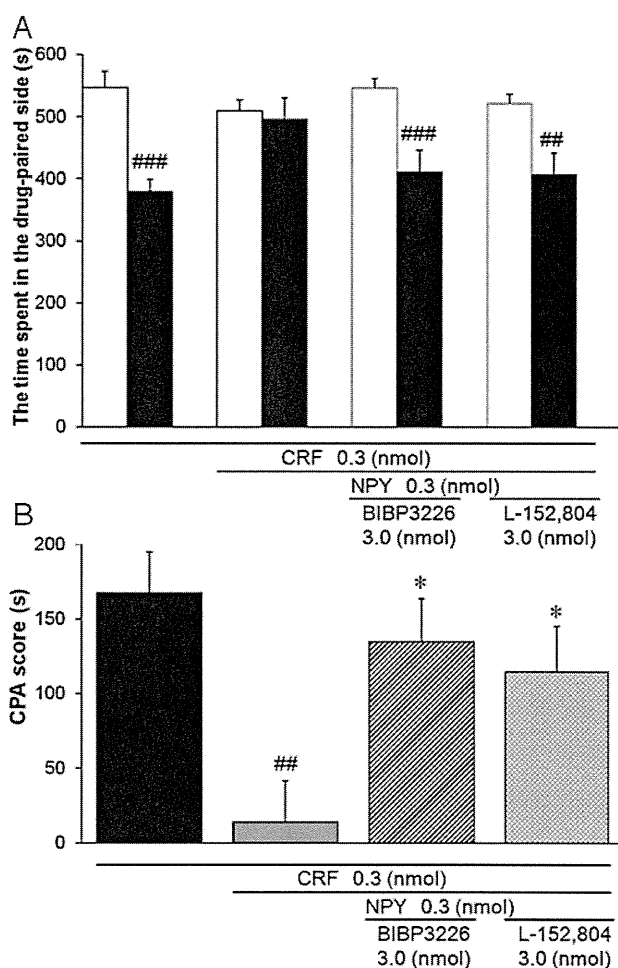


図7 条件付け場所嫌悪性 (CPA) 試験の解析結果 (2) 業績 (論文発表) 1) より転載

dIBNST 内 CRF 投与により惹起される CPA に対する NPY の効果と、関与する NPY 受容体サブタイプの検討を行った。

#### D. 考察

慢性疼痛治療のための創薬標的および PET などによる慢性疼痛評価法の開発に役立つ分子マーカーの同定を目的とし、神経障害性疼痛モデル動物を用いて、慢性疼痛により発現変化する遺伝子の探索を行い、Gene chip assayの結果、ACCで48遺伝子、ICで88遺伝子を、慢性疼痛マーカー候補分子として抽出した。さらに、昨年度のvBNSTおよびdIBNSTにおける検討結果と合わせ、領域間で共通して変動する遺伝子を絞り込むことで、6遺伝子を慢性疼痛マーカー候補分子として抽出した。また、それら6遺伝子に関して定量的RT-PCRを行ったところ、4つの遺伝子、低分子量Gタンパク質Rasファミリー(RASD2)、Orphan核内受容体(NR4A3)、BDNF受容体(NTRK2)、ならびにホーマータンパク質(HOMER1)に関して有意な発現量変化が見られた。今後、さらに特定領域で変動が大きい遺伝子を絞り込んでいき、確認実験を行うことで、慢性疼痛評価に役立つ分子マーカーを同定することが出来ると考えられる。

また、昨年度、パスウェイ解析ならびに定量的RT-PCR解析の結果において変化が見られたCRF神経情報伝達系に着目して、行動薬理的解析ならびにマイクロダイアリスによる神経化学的解析を用いて検討し、CRFおよびその受容体の痛みの情動的側面への関与が示唆された。本年度は、不快情動生成を制御する神経機構を検討するために、NPY神経情報伝達に着目して行動薬理的解析を行い、dIBNSTにおいてNPYはCRF神経情報伝達を介した不快情動生成を抑制することを新たに見出した。既に負情動との関連が報告されている分子に関しては、パスウェイ解析の結果も考慮しつつ、その遺伝子発現変化に関して、引き続き定量的RT-PCRによる検討を行うとともに、発現変化

が見られた遺伝子に関して行動薬理的解析ならびに神経化学的解析手法を用いた検討を行う必要があると考えられる。

一方、Gene chip assayの結果において領域間で共通した変動を示した6つの遺伝子に関して定量的RT-PCRによる確認を行ったところ、おおむねGene chip assayの結果と同様の結果が確認されたものの、一部は結果が異なっていた。結果が異なったものは、昨年度のvBNSTおよびdIBNSTにおける検討結果において変動が見られた遺伝子であった。一方、本年度より、神経障害性疼痛モデルにおいて、機械的痛覚過敏の形成評価のみではなく、不安・抑うつなどの負情動変化の評価も併せて行ったのちに群分けすることで、より精度の向上が見られたと考えられるため、特に今後、BNSTにおける検討結果に関して、追加実験による確認が必要であると考えられる。

#### E. 結論

本年度は、情動調節に関与することが知られている前帯状回(ACC)ならびに島皮質(IC)において、慢性疼痛下での遺伝子発現変動を検討し、複数の慢性疼痛マーカー候補分子を見出した。今後、再現性の確認と、候補分子の絞り込み、行動薬理的解析による当該遺伝子の機能解析を行うことで、慢性疼痛評価に役立つ分子マーカーを同定することができると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ide S, Hara T, Ohno A, Tamano R, Koseki K, Naka T, Maruyama C, Kaneda K, Yoshioka M,

Minami M: Opposing roles of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of pain in rats. *J Neurosci*. **33**: 5881-5894 (2013)

おける役割. 日本薬学会第 133 年会, 横浜, 2013.3.28-30

## 2. 学会および研究会発表

- 1) 小関加奈、原大樹、井手聡一郎、大野篤志、玉野竜太、圓山智嘉史、中誠則、出山論司、金田勝幸、吉岡充弘、南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子の関与役割. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム, 神戸, 2012.9.1
- 2) 原大樹、井手聡一郎、大野篤志、玉野竜太、小関加奈、中誠則、圓山智嘉史、金田勝幸、吉岡充弘、南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子の関与. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012.9.18-21
- 3) 原大樹、井手聡一郎、大野篤志、玉野竜太、小関加奈、圓山智嘉史、中誠則、金田勝幸、吉岡充弘、南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子の役割. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 宇都宮, 2012.10.18-20
- 4) 圓山智嘉史、井手聡一郎、大野篤志、玉野竜太、小関加奈、中誠則、出山論司、吉岡充弘、南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内神経ペプチド作動性情報伝達の役割. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 2013.3.21-23
- 5) 井手聡一郎、大野篤志、玉野竜太、小関加奈、中誠則、圓山智嘉史、出山論司、吉岡充弘、南雅文: 背外側分界条床核内神経ペプチド作動性情報伝達の痛み誘発不快情動生成に

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 研究協力者

佐藤 薫：国立医薬品食品衛生研究所  
薬理部第一室 室長  
片山敦子：国立医薬品食品衛生研究所  
薬理部第一室

## Pathway解析: ACC

	-log (p- value)	Molecules
Ingenuity Canonical Pathways		
Glycolysis I	7.2E00	Eno1/Eno1-ps1,PGAM1,GAPDH,ALDOA,Tpi1 (includes others),PFKM,ALDOC
Gluconeogenesis I	5.93E00	Eno1/Eno1-ps1,PGAM1,GAPDH,ALDOA,MDH1,ALDOC
mTOR Signaling	3.95E00	RPS29,RPS7,PPP2CB,PPP2CA,RPS2,RPS13,FKBP1A,RPS21,RPS23,RPS14,PRKCG
EIF2 Signaling	3.58E00	RPS29,RPS7,RPS2,RPL10,RPL37,RPS13,RPS21,RPS23,RPL41,RPS14
Regulation of eIF4 and p70S6K Signaling	3.56E00	RPS29,RPS7,PPP2CB,PPP2CA,RPS2,RPS13,RPS21,RPS23,RPS14
Sucrose Degradation V (Mammalian)	3.55E00	ALDOA,Tpi1 (includes others),ALDOC
cAMP-mediated signaling	2.8E00	AKAP5,PDE2A,Calm1 (includes others),LPAR1,DUSP1,GRM3,CNR1,RGS4,RAPGEF4,PPP3CA
Pyruvate Fermentation to Lactate	2.74E00	Ldhb,LDHA
Clathrin-mediated Endocytosis Signaling	2.65E00	APOC1,HSPA8,APOE,ACTB,CLTC,CLU,Ubb,PPP3CA,APOD
Dopamine Degradation	2.31E00	ALDH1A2,SULT1A3/SULT1A4,Sult1d1
Atherosclerosis Signaling	2.3E00	APOC1,COL1A2,APOE,CLU,COL3A1,APOD
Serotonin Degradation	2.25E00	AKR1A1,ALDH1A2,SULT1A3/SULT1A4,Sult1d1
ERK/MAPK Signaling	2.19E00	YWHAQ,PPP2CB,YWHAH,PPP2CA,DUSP1,YWHAZ,RAPGEF4,PRKCG
14-3-3-mediated Signaling	2.17E00	YWHAQ,YWHAH,YWHAZ,GFAP,TUBB,PRKCG
nNOS Signaling in Neurons	2.1E00	Calm1 (includes others),PPP3CA,PFKM,PRKCG
VDR/RXR Activation	2.02E00	KLK6,CST6 (includes EG:1474),KLF4,PSMC5,PRKCG
Guanosine Nucleotides Degradation III	1.99E00	GDA,NT5E
Calcium-induced T Lymphocyte Apoptosis	1.92E00	Calm1 (includes others),ATP2A2,PPP3CA,PRKCG
p70S6K Signaling	1.91E00	YWHAQ,PPP2CB,YWHAH,PPP2CA,YWHAZ,PRKCG
Adenosine Nucleotides Degradation II	1.9E00	NT5E,ADA
Glutamate Receptor Signaling	1.86E00	Calm1 (includes others),GRM3,GRIA2,HOMER1
Cell Cycle Regulation by BTG Family Proteins	1.85E00	PPP2CB,PPP2CA,BTG2
Dopamine-DARPP32 Feedback in cAMP Signaling	1.79E00	PPP2CB,Calm1 (includes others),PPP2CA,KCNJ3,ATP2A2,PPP3CA,PRKCG
Production of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in Macrophages	1.76E00	APOC1,PPP2CB,APOE,PPP2CA,CLU,PRKCG,APOD
Calcium Signaling	1.74E00	AKAP5,Calm1 (includes others),GRIA2,Tpm1,ATP2A2,PPP3CA,Tpm3
Amyotrophic Lateral Sclerosis Signaling	1.7E00	SOD1,NEFM,GRIA2,NEFH,PPP3CA
Neuropathic Pain Signaling In Dorsal Horn Neurons	1.68E00	NTRK2,GPR37,GRM3,GRIA2,PRKCG



## Pathway解析: IC

Ingenuity Canonical Pathways	-log (p-value)	Molecules
EIF2 Signaling	7.96E00	RPS8, EIF2C2, RPS23, RPS12, RPS7, RPS27, RPL28, UBA52, RPS15, GSK3B, RPL18, RPL29 (includes EG:100039782), RPL13, RPS14
Gluconeogenesis I	3.79E00	Eno1/Eno1-ps1, GAPDH, ALDOA, ALDOC
Glycolysis I	3.7E00	Eno1/Eno1-ps1, GAPDH, ALDOA, ALDOC
Regulation of eIF4 and p70S6K Signaling	3.63E00	RPS7, RPS27, RPS15, RPS8, EIF2C2, RPS23, RPS12, RPS14
Sucrose Degradation V (Mammalian)	2.31E00	ALDOA, ALDOC
Glutamate Receptor Signaling	2.24E00	GNB1, Calm1 (includes others), GRM3, HOMER1
mTOR Signaling	2.23E00	RPS7, RPS27, RPS15, RPS8, RPS23, RPS12, RPS14
LXR/RXR Activation	1.93E00	APOE, C3, TF, CLU, PTGS2
Glutamine Biosynthesis I	1.87E00	CCDC92
VDR/RXR Activation	1.74E00	IGFBP6, IGFBP5, HES1 (includes EG:15205), CST6 (includes EG:1474)
Role of NFAT in Cardiac Hypertrophy	1.68E00	GNB1, AKAP5, GNB4, Calm1 (includes others), CAMK2A, GSK3B
Breast Cancer Regulation by Stathmin1	1.62E00	GNB1, GNB4, STMN1, Calm1 (includes others), CAMK2A, TUBB
Thiosulfate Disproportionation III (Rhodanese)	1.57E00	TST

## 神経障害性疼痛により発現増加した遺伝子: ACC

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
1.900	RT1-EC2	RT1 class Ib, locus EC2	other
1.244	HBB	hemoglobin, beta	transporter
0.767	SNCG	synuclein, gamma (breast cancer-specific protein 1)	other
0.733	MOBP	myelin-associated oligodendrocyte basic protein	other
0.667	KLK6	kallikrein-related peptidase 6	peptidase
0.656	Mbp	myelin basic protein	other
0.644	MAG	myelin associated glycoprotein	other
0.644	NT5E	5'-nucleotidase, ecto (CD73)	phosphatase
0.633	UGT8	UDP glycosyltransferase 8	enzyme
0.544	ADA	adenosine deaminase	enzyme
0.522	LUM	lumican	other
0.511	APOD	apolipoprotein D	transporter
0.511	MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein	other
0.511	SULT1A3/SULT1A4	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 3	enzyme
0.489	MAL	mal, T-cell differentiation protein	transporter
0.489	SCN1B	sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit	ion channel
0.489	TPBG	trophoblast glycoprotein	other
0.456	CNP	2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase	enzyme
0.422	MOBP	myelin-associated oligodendrocyte basic protein	other
0.422	WFDC1	WAP four-disulfide core domain 1	other
0.411	COL1A2	collagen, type I, alpha 2	other
0.411	GPR37	G protein-coupled receptor 37 (endothelin receptor type B-like)	G-protein coupled receptor
0.411	NEFH	neurofilament, heavy polypeptide	other
0.411	SLC44A1	solute carrier family 44, member 1	transporter
0.389	OLIG1	oligodendrocyte transcription factor 1	transcription regulator
0.389	RASD2	RASD family, member 2	enzyme
0.378	KCNJ3	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 3	ion channel
0.378	TRAK2	trafficking protein, kinesin binding 2	transporter
0.367	ALDH1A2	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2	enzyme
0.356	ILF3	interleukin enhancer binding factor 3, 90kDa	transcription regulator

# 神経障害性疼痛により発現減少した遺伝子: ACC

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
-1.089	NTRK2	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2	kinase
-0.733	HOMER1	homer homolog 1 (Drosophila)	other
-0.678	BTG2	BTG family, member 2	transcription regulator
-0.622	EGR2	early growth response 2	transcription regulator
-0.600	CDH22	cadherin 22, type 2	other
-0.600	NR4A3	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	ligand-dependent nuclear receptor
-0.600	Tpm3	tropomyosin 3, gamma	other
-0.544	KLF4	Kruppel-like factor 4 (gut)	transcription regulator
-0.511	DUSP1	dual specificity phosphatase 1	phosphatase
-0.444	APOC1	apolipoprotein C-I	transporter
-0.344	CRYM	crystallin, mu	enzyme
-0.333	ITIH3	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3	other
-0.333	SYT4	synaptotagmin IV	transporter
-0.322	AKAP5	A kinase (PRKA) anchor protein 5	other
-0.322	GRIA2	glutamate receptor, ionotropic, AMPA 2	ion channel
-0.322	RGCC	regulator of cell cycle	other
-0.322	SLC6A6	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6	transporter
-0.311	EGR1	early growth response 1	transcription regulator
-0.311	FABP7	fatty acid binding protein 7, brain	transporter
-0.300	ACTB	actin, beta	other
-0.300	MDH1	malate dehydrogenase 1, NAD (soluble)	enzyme

## 神経障害性疼痛により発現増加した遺伝子:IC

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
1.600	HBB	hemoglobin, beta	transporter
1.422	RT1-EC2	RT1 class Ib, locus EC2	other
1.178	SNCG	synuclein, gamma (breast cancer-specific protein 1)	other
0.544	C3	complement component 3	peptidase
0.511	NPPA	natriuretic peptide A	other
0.467	Mbp	myelin basic protein	other
0.456	PPP1R9B	protein phosphatase 1, regulatory subunit 9B	other
0.444	APOE	apolipoprotein E	transporter
0.444	CCDC92	coiled-coil domain containing 92	enzyme
0.433	SV2B	synaptic vesicle glycoprotein 2B	transporter
0.422	DDN	dendrin	other
0.411	HSPA2	heat shock 70kDa protein 2	other
0.411	OLIG1	oligodendrocyte transcription factor 1	transcription regulator
0.411	TF	transferrin	transporter
0.400	ACTB	actin, beta	other
0.400	Eno1/Eno1-ps1	enolase 1, (alpha)	enzyme
0.400	GFAP	glial fibrillary acidic protein	other
0.400	NDRG2	NDRG family member 2	other
0.389	CRYAB	crystallin, alpha B	other
0.389	EEF1D	eukaryotic translation elongation factor 1 delta (guanine nucleotide exchange protein)	translation regulator
0.389	MOBP	myelin-associated oligodendrocyte basic protein	other
0.389	PCSK1N	proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 inhibitor	other
0.389	RPL18	ribosomal protein L18	other
0.389	Tceb2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2	transcription regulator
0.378	CCDC92	coiled-coil domain containing 92	enzyme
0.378	CLU	clusterin	other
0.378	MT1H	metallothionein 1H	other
0.378	RASD2	RASD family, member 2	enzyme
0.378	RETSAT	retinol saturase (all-trans-retinol 13,14-reductase)	enzyme

## 神経障害性疼痛により発現減少した遺伝子: IC

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
-0.978	NTRK2	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2	kinase
-0.811	BMP3	bone morphogenetic protein 3	growth factor
-0.789	GAD2	glutamate decarboxylase 2 (pancreatic islets and brain, 65kDa)	enzyme
-0.778	Nrg1	neuregulin 1	growth factor
-0.733	KCNC3	potassium voltage-gated channel, Shaw-related subfamily, member 3	ion channel
-0.678	CD93	CD93 molecule	other
-0.644	HOMER1	homer homolog 1 (Drosophila)	other
-0.622	SYT6	synaptotagmin VI	transporter
-0.578	HLA-C	major histocompatibility complex, class I, C	other
-0.578	KLF10	Kruppel-like factor 10	transcription regulator
-0.578	NR4A3	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	ligand-dependent nuclear receptor
-0.556	IGFBP5	insulin-like growth factor binding protein 5	other
-0.556	MAP1B	microtubule-associated protein 1B	other
-0.533	KCNJ6	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 6	ion channel
-0.533	KIF1B	kinesin family member 1B	transporter
-0.500	KCNMA1	potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, $\alpha$ member 1	ion channel
-0.478	CAMKK2	calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2, beta	kinase
-0.478	HES1	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	transcription regulator
-0.456	MANEA	mannosidase, endo-alpha	enzyme
-0.444	AKAP5	A kinase (PRKA) anchor protein 5	other
-0.444	KHDRBS2	KH domain containing, RNA binding, signal transduction associated 2	other
-0.422	SLC16A7	solute carrier family 16, member 7 (monocarboxylic acid transporter 2)	transporter
-0.411	EGR2	early growth response 2	transcription regulator
-0.411	PDE1A	phosphodiesterase 1A, calmodulin-dependent	enzyme
-0.411	PLAT	plasminogen activator, tissue	peptidase
-0.400	EIF2C2	eukaryotic translation initiation factor 2C, 2	translation regulator
-0.378	BTG2	BTG family, member 2	transcription regulator
-0.356	DUSP1	dual specificity phosphatase 1	phosphatase
-0.356	TRPC3	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 3	ion channel

## 神経障害性疼痛により発現変化した遺伝子

vBNST		dBNST		IC		ACC	
Log Ratio	Symbol	Log Ratio	Symbol	Log Ratio	Symbol	Log Ratio	Symbol
0.825	CDH22	0.850	RASD2	1.600	HBB	1.900	RT1-EC2
0.525	BTG2	0.800	GAL	1.422	RT1-EC2	1.244	HBB
0.500	EPHX2	0.650	KCNC2	1.178	SNCG	0.767	SNCG
0.500	GAL	0.575	PDE1A	0.467	Mbp	0.733	MOBP
0.475	PPARGC1A	0.550	GAD2	0.444	CCDC92	0.656	Mbp
		0.525	TRIM23	0.411	OLIG1	0.633	UGT8
		0.475	ZNF260	0.400	ACTB	0.389	RASD2
		0.450	MAP1B	0.389	MOBP	0.389	OLIG1
		0.425	Tpm3	0.378	RASD2	0.378	TRAK2
		0.425	SYT4	0.378	CCDC92		
		0.400	GREM1	0.344	ACTB		
		0.400	SLC34A1	0.344	TRAK2		
		0.375	KCNC2	0.333	CAMK2N1		
-0.350	CAMK2D	0.375	CAMK2D				
-0.350	ZNF260	0.375	EPHX2				
-0.375	NEXN	0.375	GOSR1				
-0.375	ADORA2A	0.350	PPARGC1A				
-0.375	AKAP5	-0.350	CAMK2N1				
-0.375	GPR88	-0.375	CAMKK2	-0.356	DUSP1		
-0.375	GREM1	-0.375	GPR88	-0.378	BTG2	-0.333	SYT4
-0.375	SLC34A1	-0.375	NFIL3	-0.411	EGR2	-0.344	CRYM
-0.375	TRIM23	-0.425	NR4A3	-0.411	PDE1A	-0.511	DUSP1
-0.475	UGT8	-0.425	PDE10A	-0.444	AKAP5	-0.600	NR4A3
-0.525	CRYM	-0.450	NEXN	-0.478	CAMKK2	-0.600	Tpm3
-0.575	NR4A3	-0.450	ZNF440/ZNF808	-0.556	MAP1B	-0.600	CDH22
-0.625	Tpm3	-0.475	ADORA2A	-0.578	NR4A3	-0.622	EGR2
-0.650	GOSR1	-0.475	PDE10A	-0.644	HOMER1	-0.678	BTG2
-0.650	NFIL3	-0.525	NTRK2	-0.789	GAD2	-0.733	HOMER1
-0.700	ZNF440/ZNF808	-0.575	HOMER1	-0.978	NTRK2	-1.089	NTRK2

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担研究報告書

「情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発（H24-痛み一般-001）」  
情動を指標とした脳機能画像による慢性疼痛評価法の開発

研究分担者：井上 猛（北海道大学医学研究科 准教授）

### 研究要旨

本研究の目的は、「慢性の痛みが腹側線条体の機能に影響し、抑うつ・不安の症状を惹起することにより社会的機能・生活の質(QOL)を低下させる」という仮説を検証し、腹側線条体機能画像の計測により慢性疼痛の情動的側面を評価する手法を開発するための基礎となる知見を得ることである。具体的には、気分と痛み、行動抑制系・賦活系が社会的機能に複合的に及ぼす影響を質問紙によって解析し、腹側線条体の報酬系における神経活動との相関を明らかにする。本年度は、昨年度に続き、健常者群を対象として、腹側線条体の報酬予測課題における神経活動を機能的磁気共鳴画像法(fMRI)によって測定し、方法論の確立の検討を行った。そして実際の慢性疼痛患者においてもfMRIの測定を行った。統計検定が行えるほどの例数ではなかったため、本報告では予備的な検討としてデータを提示する。

#### A. 研究目的

慢性疼痛患者では慢性の疼痛ストレスにさらされることにより、抑うつ・不安症状を合併することが多く、そのためさらなる生活の質(QOL)の低下につながる。不安、抑うつなどの気分の変化が疼痛感受性を亢進させ、疼痛を悪化させるという悪循環を形成していると考えられる。最近脳内の腹側線条体（側坐核）が気分と痛みに関連することが知られるようになってきた。報酬予測課題を遂行しているときの腹側線条体の神経活動亢進はうつ病では低下し、うつ病のアンヘドニア（失楽症）に関連していると考えられる。一方、側坐核は痛みの出現と消失に反応して神経活動が亢進するが、慢性疼痛患者では痛みの消失に対して健常者とは正反対の異常反応を示すことが最近報告された(Baliki et al. Neuron 66:149-160, 2010)。したがって、このような慢性疼痛患者における側坐核の機能異常が抑うつ気分と報酬系機能に影響している可能性が考えられるが、慢性疼痛患者における脳内報酬系の機能に着目した研究はこれまでない。

以上より、「慢性の痛みが腹側線条体の機能に影響し、抑うつ・不安の症状を惹起することにより社会的機能・生活の質を低下させる」という仮説が考えられる。本研究の目的は、この仮説を検証し、腹側線条体機能画像の計測により慢性疼痛の情動的側面を評価する手法を開

発するための基礎となる知見を得ることである。

本研究では、以上の仮説を検証するために、腹側線条体の報酬予測課題における神経活動を機能的磁気共鳴画像法(fMRI)によって測定し、慢性疼痛患者と健常者で比較する。さらに、気分と痛み、報酬系と関連する行動抑制系・賦活系が社会的機能に複合的に及ぼす影響を質問紙によって解析し、腹側線条体の報酬系における神経活動との相関を明らかにする。

本年度は、昨年度に引き続き健常者における報酬予測課題時の腹側線条体神経活動をfMRIによって測定し、その後慢性疼痛患者における研究を開始した。

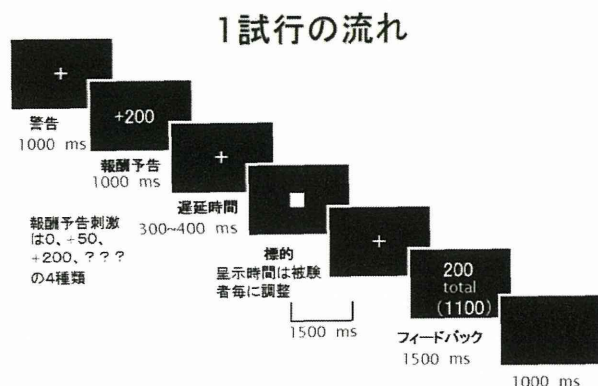
#### B. 研究方法

1) 報酬予測課題時の腹側線条体神経活動のfMRIによる測定

##### ①課題

先行研究を元に独自に作成した Monetary incentive delay 課題を用いた。標的刺激に対してボタン押しをさせる課題を行うが、標的刺激呈示前にその試行で正答した場合の報酬が予告される。先行研究では報酬予告刺激に対して報酬量によって腹側線条体の反応が増大することが知られている。本研究では、報酬量を

「0」、「50」、「200」、「???」の4条件設けた。「???」は報酬量が明示されずに、フィードバック時に呈示される条件である。1試行における刺激呈示の流れは以下の図の通りである。



## ②装置と機能画像計測の手続き

GE社製 1.5 T scanner を用いた。機能画像として T2\*-weighted gradient echo echo-planar imaging (EPI) を撮像した。撮像パラメータは下記の通りである。TR = 2980 msec; TE = 40 msec; flip angle = 90°; FOV = 24 x 24 cm; matrix = 64 x 64; slice thickness = 4 mm; gap = 1 mm; 22 axial slices. 94 volumes per a session. SPM8 を用いて解析した。左右の腹側線条体を ROI として設定した。ROI 解析には Marsbar を用いた。

### 2) 慢性疼痛患者における気分、痛み、社会的機能・生活の質の評価

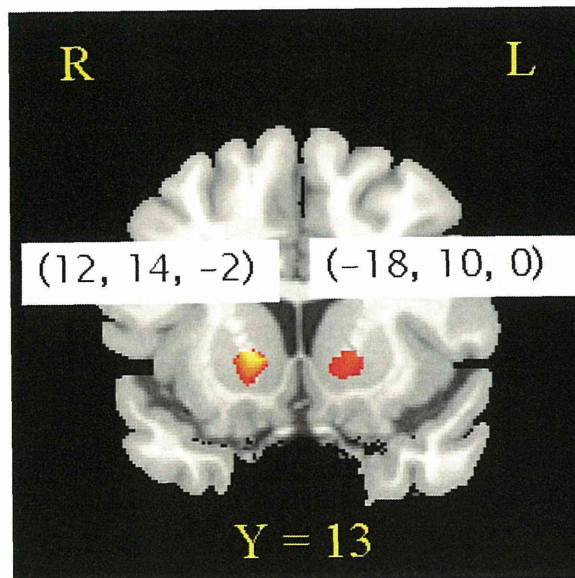
慢性疼痛患者において、不安 (HAD)、抑うつ (HAD, PHQ-9)、行動抑制系・行動賦活系尺度 (BIS/BAS 尺度)、疼痛と疼痛による生活障害 (BPI, PDAS, SF-MPQ-JV)、健康関連の生活の質 (SF8) を質問紙により評価した。

## C. 研究結果

### 1) 報酬予測課題時の腹側線条体神経活動の fMRI による測定：健常者での検討

現在のところ、健常者 15 名 [女性 5 人 男性 10 人、平均年齢 30.8 歳 (±12.1)] を対象に基本データを収集している。下記は「200」ポイント条件と「0」ポイント条件のコントラスト画像で、両側腹側線条体で、報酬獲得が予測される「200」ポイント条件で両側腹側線条体の活性化が認められることが明らかになった。

## 健常者



$P < 0.05$  FDR corrected

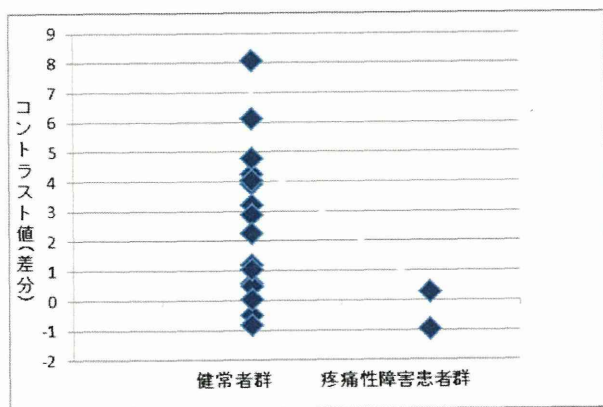
### 2) 慢性疼痛患者における気分、痛み、社会的機能・生活の質の評価と報酬予測課題時の腹側線条体神経活動 (fMRI) の予備的検討

慢性疼痛性患者について、本年度まで 5 名が本研究に参加した。うち、2 名は高齢のため MRI 装置内で報酬予測課題を適切に遂行することが困難であった。また 1 名も課題の理解と遂行が困難であったため、2 名だけが適切に参加することができた。慢性疼痛性患者 2 名 [女性 2 名、平均年齢 26.5 歳] を対象に各種評価尺度、報酬予測課題遂行時の fMRI を計測した。

2 名とも気分障害を併存しており、疼痛の評価尺度では共に腰部、腹部の慢性的痛みを訴え、社会生活機能の阻害要因であると見なせた。また主観的 QOL が著しく低かった。

fMRI 計測について右腹側線条体に注目して、200 ポイント獲得条件から無報酬条件 (ゼロポイント条件) の差分コントラスト画像を求め、そのコントラスト値について健常者群と慢性疼痛患者 2 名を比較した。統計的比較は行っていないが、健常者群よりもコントラスト値が低いことから、報酬獲得条件において右腹側線条体での賦活が小さかったと見なせる。





#### D. 考察

予備的検討であるが、慢性疼痛患者は報酬予測による動機付け処理に寄与する腹側線条体の賦活が弱い傾向が見られた。これは疼痛の発現に寄与する神経基盤が腹側線条体での特にドパミン神経伝達に対して抑制的に影響することを示唆する結果である。痛みの重篤度との関連は、さらなる例数が必要であり、本検討では不明である。

今回の報告では症例数が少ないため、統計解析することはできないが、今後症例数が集積した後に、腹側線条体の神経活動と不安・抑うつ・痛み・生活の質・生活の障害との相関を検討する予定である。それにより、腹側線条体の神経活動が慢性疼痛患者の症状・生活の質にどのような影響を与えているのかが明らかになることが期待される。

#### E. 結論

健常者において、報酬予測課題時の腹側線条体神経活動を fMRI によって測定する方法論を確立した。さらに、慢性疼痛患者における fMRI、気分・痛み・生活の質についても測定を始めている。今後症例の集積後に統計解析することにより、慢性疼痛患者の腹側線条体機能と症状・QOL との関連が明らかになることが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takamura N, Masuda T, Inoue T, Nakagawa S, Koyama T: The effects of the co-administration of the  $\alpha$  1-adrenoreceptor antagonist prazosin on the anxiolytic effect of citalopram in conditioned fear stress in the rat. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 39:107-111, 2012.

2) Tha KK, Terae S, Nakagawa S, Inoue T, Kitagawa N, Kako Y, Nakato Y, Popy KA, N, Zaitzu Y, Yoshida D, Ito YM, Miyamoto T, Koyama T, Shirato H: Impaired integrity of the brain parenchyma in non-geriatric patients with major depressive disorder revealed by diffusion tensor imaging. Psychiatry Research: Neuroimaging [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23149032.

3) Inoue T, Tanaka T, Nakagawa S, Nakato Y, Kameyama R, Boku S, Toda H, Kurita T, Koyama T: Utility and limitations of PHQ-9 in a clinic specializing in psychiatric care. BMC Psychiatry 12(1):73, 2012.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

豊巻敦人：北海道大学医学研究科 特任助教

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担研究報告書

「情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発（H23-痛み一般-001）」  
**養育環境に関連した情動を指標とした慢性疼痛評価法の開発**

研究分担者：細井 昌子 九州大学病院 診療講師（助教） / 九州大学医学研究院 講師

研究要旨

慢性疼痛と人生早期の事故や病気、虐待などの嫌悪的体験との関連が報告されている。しかし、両親の養育態度と成人後の慢性疼痛発症のリスクについては十分に検討されていない。今回我々は、一般住民における人生早期の被養育体験と慢性疼痛の関連を検討した。方法としては、福岡県久山町の40歳以上を対象とした健康診断でストレス健診を希望した760人を解析した。6か月以上持続する疼痛を有する者を慢性疼痛ありとし、被養育体験については、16歳までの親の養育態度を主観的に評価する質問紙であるParental Bonding Instrument (PBI)を用いて調査した。PBIの2つの因子である「ケア」と「過干渉」を説明変数、慢性疼痛の有無を目的変数とし、男女別にロジスティック回帰分析を行った。父親および母親ともに、ケアスコアが低いほど、また、過干渉スコアが高いほど、慢性疼痛を有する割合（有症率）が高かった。適切な養育とされている“ケアあり／過干渉なし”を基準として、年齢、教育歴、婚姻・経済的状況で調整した養育スタイルの各カテゴリーのオッズ比を検討した。男性においてはPBIのカテゴリーの違いによる有意なリスクの増減は認められなかった。女性において、有意なオッズ比の上昇を認めた養育スタイルは、父親の“ケアなし／過干渉あり”（オッズ比2.1）であった。一般住民の慢性疼痛の発症において、女性は被養育体験の影響を受けやすく、父親の娘本人の気持ちへの関心の低さと過干渉が重要な要因であることが示唆された。少子化時代を迎えている日本の養育環境では失敗を恐れる親の観点が優先され、こどもの希望に沿わない過干渉に陥りやすい。本研究で有意に慢性疼痛の有症率を上げていた“ケアなし／過干渉あり”の養育スタイルは、本研究の対象集団が養育を受けていた40年以上前の日本よりも、現代ではより広く一般化していると考えられる。将来を見据えた国民医療の観点で、慢性疼痛症状に対する医療への依存度に影響を与える自覚的重症感を減少させQOLを上げていくために、情動の安定性に影響を与える両親の養育スタイルと慢性疼痛との関連についてさらなる研究が望まれる。

A. 研究目的

成人の慢性疼痛は、先行研究では幼少期の事故や病気、虐待などの外傷的体験と関連することが報告されている。しかし、幼少期の両親の養育スタイルによって体験される個人の人生早期の被養育体験（本人から見た両親の養育スタイル）と成人後の慢性疼痛発症のリスクについては、ほとんど検討されていない。

成人後の慢性疼痛の発症は、身体的・心

理的・性的虐待などの特異的な外傷的体験のみでなく、より一般的な幼少期の両親からの被養育体験によっても影響を受けている可能性がある。

心療内科の臨床では、生活歴とともに生育歴を聴取しているが、慢性疼痛発症の準備因子として、生育の過程の被養育体験に起因する情動の不安定性や対人過敏が存在することが経験されている。さらに難治の慢性疼痛例では、情動の不安定性、対人過

敏に加えて、虐待歴に伴う敵意・人間不信により現在の生活環境での交流不全が惹起され、症状の持続増悪因子となっていることがある。

2011年度の我々の研究では、久山町一般住民において慢性疼痛を有しない群、慢性疼痛を有する群、九州大学病院心療内科において慢性疼痛の治療を希望した外来群、入院群の4群の女性において、両親の養育スタイルと慢性疼痛の自覚的重症感について調査した。その結果、過干渉で冷淡な両親の養育スタイルが慢性疼痛の自覚的重症感に関連している可能性が示唆された。

2012年度の本研究では、サンプル数を多くとれる久山町成人一般住民の健診において、幼少期の両親の養育態度と現在の慢性疼痛の有無について解析し、養育スタイルごとに慢性疼痛を有するオッズ比を算出し、検討した。

## B. 研究方法

福岡県久山町の40歳以上を対象とした2011年の健康診断でストレス健診を希望した840名のうち、質問紙を中断した56名と片親または両親の記憶がない24名の計80名を除外し、養育に関する質問紙の結果が両親ともに得られた760名を解析した。760名(範囲：39～92歳、平均年齢59.3歳)の内訳は、男性286名(37.6%)、女性474名(62.4%)であった。

質問の内容は以下の3種類であった。

### 1) 人口統計学的データ

年齢、性別、  
婚姻状況(パートナー：有/無)、  
教育年数  
主観的経済状況  
(ゆとりあり/普通/厳しい)

### 2) 疼痛関連データ

(1) 現在の疼痛の有無

(2) 疼痛の強さ

(1週間平均 Visual Analogue Scale :  
VAS, mm)

(3) 主要な疼痛部位

(4) 疼痛持続期間6か月以上か未満か

### 3) 養育関連質問紙

Parental Bonding Instrument : PBI

16歳までの両親の養育態度を被験者の記憶をもとに回答する自記式質問紙で、父・母それぞれ、ケア：12項目、過干渉：13項目(計25項目)を各0～3点で評価する内容となっており、以下の2つの尺度のスコアが得られた。

(ケア尺度：高いほど良い養育)

(過干渉尺度：低いほど良い養育)

回収されたデータはSPSS 14.0を使用して、解析した。結果は平均で記載し、適宜中央値を示した。

## C. 研究結果

### 1) 慢性疼痛を有する一般住民の割合

6ヶ月以上の慢性疼痛を有する一般住民は有効サンプル数760名のうち353名で、46.4%であった。

### 2) 慢性疼痛群における主要な疼痛部位と痛みの強さ

慢性疼痛群では、腰部25.8%、下肢25.5%、上肢24.9%、頭頸部12.5%、全身6.5%、胸腹部・上背部4.8%の順に多かった。

図1に主要な疼痛部位と痛みの強さ(VAS)の分布を示した。

### 3) 慢性疼痛有無別に見た背景因子とPBIスコア

表1に慢性疼痛有無別に見た背景因子とPBIスコアを示した。2群間で有意な差が認められたのは、以下の通りであった。

①慢性疼痛あり群で経済的な苦境をより感じていた。

②父親の養育に関する PBI スコアで慢性疼痛あり群で父親のケアスコアが低く、過干渉スコアが高かった。

③母親の養育に関する PBI スコアで慢性疼痛あり群で過干渉スコアが高かった。

#### 4) PBI スコア 3 分位別にみた慢性疼痛の頻度

図 2 に PBI スコア 3 分位別にみた慢性疼痛の頻度を示した。

慢性疼痛の有症率は、父親のケア尺度が 32 点以上の高い群 (39%) に比べて、23 点以下の低い群では有意に高かった

(53.4%) ( $p<0.01$ )。父親の過干渉尺度が 5 点以下の低い群 (37.5%) に比べて、6 点-10 点 (50.0%)、および 11 点以上の群(52.2%)では有意に慢性疼痛の有症率が高かった ( $p<0.01$ )。

母親の養育では、慢性疼痛の有症率は過干渉スコアが 4 点以下の低い群 (40.1%) に比べて、12 点以上の高い群 (51.0%) では有意に高かった ( $p<0.05$ )。

#### 5) PBI スコア 3 分位別にみた慢性疼痛有症のオッズ比

図 3 に PBI スコア 3 分位別にみた慢性疼痛のオッズ比を示した。

父親の養育では、良い養育とされるケア尺度が 32 点以上を 1 とすると、23 点以下の群では、1.8 と慢性疼痛を有するオッズ比が有意に高かった ( $p<0.01$ )。悪い養育とされる過干渉尺度では、5 点以下の群を 1 とすると、6-10 点、11 点以上の群ではそれぞれ 1.7、1.8 と慢性疼痛を有するオッズ比が有意に高かった ( $p<0.01$ )。

母親の養育では、悪い養育とされる過干渉尺度で、4 点以下の群を 1 とすると 12 点以上の群では 1.6 と慢性疼痛を有するオッズ比が有意に高かった ( $p<0.05$ )。

#### 6) PBI スコアによる養育スタイルの 4 分類と 4 分類別に見た慢性疼痛の頻度

上記の結果から、久山町一般住民の PBI スコアの 3 分位を参考にして、養育スタイルを図 4 に示すように 4 つに分類した。

図 5 には、その養育スタイル別の慢性疼痛の有症率を示した。

父親では、ケアと自律、無関心、ケアと過干渉、冷淡と過干渉の順に慢性疼痛の有症率が高く、最も悪いとされる冷淡と過干渉(52.7%)の養育スタイルでは、最も良いとされるケアと自律 (34.4%) の養育スタイルと比較して、有意に慢性疼痛の有症率が高かった ( $p<0.001$ )。母親でもケアと自律、無関心、ケアと過干渉、冷淡と過干渉の順に慢性疼痛の有症率が高く、父親の養育スタイルと慢性疼痛の有症率の関係と同様の傾向が得られたが、有意差はなかった。

#### 7) 養育スタイルの 4 分類別にみた慢性疼痛のオッズ比

図 6 に父親および母親の養育スタイル別に見た慢性疼痛のオッズ比を示した。

父親では、ケアと自律の望ましい養育スタイルを 1 とすると、冷淡と過干渉の最も悪い養育スタイルでは 2.1 と有意にオッズ比が高かった ( $p<0.001$ )。

母親では、父親と同様の傾向はあったが、有意差はなかった。

## D. 考察

本研究は、日本人の一般住民において、養育と慢性疼痛の関連について検討した最初の報告である。2011 年度の分担研究者らの研究では、本研究の被験者である久山町一般住民の痛みのない群および慢性疼痛のある群と、九州大学病院心療内科を受診した慢性疼痛のある群 (外来群、入院群) の女性のみを対象とした比較を行い、一般住民と比べて、心療内科の慢性疼痛患者は、被養育体験で望ましい養育スタイルが有意に少ないという知見を具体的な調査として