

## [総説]

## ストレスにより痛みが増強する脳メカニズム

仙波 恵美子

和歌山県立医科大学医学部第二解剖

(2010年11月19日受理)

**[要旨]** 「ストレス」と「痛み」は密接に関連する。痛みとストレスの中枢回路が互いにオーバーラップしているためと考えられる。脳画像による検討では、ヒトに痛み刺激を与えると、前帯状回、島皮質、前頭前皮質などの活性化がみられ、これらの領域はストレスによる情動反応にも関わっている。これらの領域の興奮は、中脳中心灰白質、吻側延髄腹内側部 (RVM) などの下行性疼痛調節系を介して脊髄に伝わり慢性痛の維持・増強に働く。急性ストレスは一般に鎮痛に働くが、慢性的なストレス負荷は痛覚過敏を起こす。われわれは、ラットを用いて、慢性拘束ストレス負荷が痛覚過敏を起こすことを示し、このとき RVM で ERK の活性化と 5-HT の産生増加が起こることを確認した。さらに、強制水泳ストレス負荷による疼痛反応の増強にも RVM からの下行性入力に関与していることを示した。すなわち、慢性ストレス負荷時の痛覚過敏には、下行性疼痛調節系の賦活が関与していると考えられる。

キーワード：慢性痛、ストレス、吻側延髄腹内側部、セロトニン、前帯状回

## はじめに—がん患者の苦痛

がん患者は、がん性疼痛による身体の痛みに加え、精神的な苦痛、社会的な苦痛、霊的な苦痛など、さまざまな苦痛を抱えている (図1)。慢性痛の治療一般にいえることであるが、特に緩和医療においては、患者が抱えるさまざまな「心の痛み」がさらに身体の痛みを増強させ、疼痛コントロールを困難にしている可能性があることを念頭に置く必要がある。そのメカニズムを説明する根拠として、まず痛みの中枢回路とストレスの中枢回路は互いにオーバーラップしていることが考えられる。身体の痛み以外の苦痛を「心の痛み=ストレス」として、心の痛みが身体の痛みをさらに増強させるメカニズムについて、最近の知見をもとに論じてみたい。

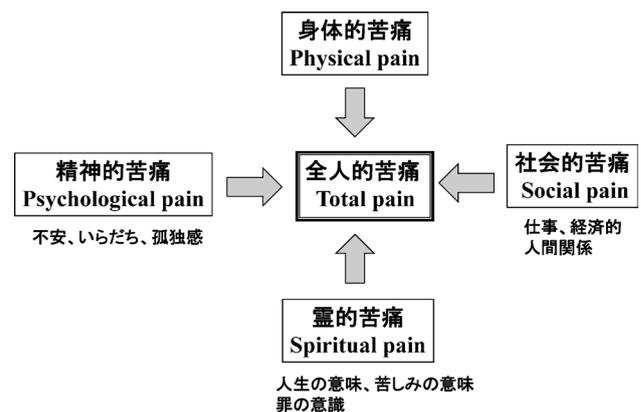


図1 がん患者の苦痛。がん患者は、がん性疼痛による身体の痛みに加え、精神的な苦痛、社会的な苦痛、霊的な苦痛などさまざまな苦痛を抱えていることを示す模式図。

問合先：仙波恵美子 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1 和歌山県立医科大学医学部第二解剖  
E-mail : esenba@wakayama-med.ac.jp

## 略語一覧

5-HT : 5-hydroxy-tryptamine (セロトニン)  
ACC : anterior cingulate cortex (前帯状回)  
Ace : central nucleus of the amygdala (扁桃体中心核)  
Ad : adrenalin (アドレナリン)  
BST : bed nucleus of stria terminalis (分界条床核)  
CRH : corticotropin releasing hormone  
DLPT : dorsolateral pontine tegmentum (背外側橋中脳被蓋)  
ERK : extracellular signal-regulated kinases  
fMRI : functional magnetic resonance imaging  
GC : glucocorticoid  
GR : glucocorticoid receptor

HDAC : histone deacetylase  
HPA axis : hypothalamo-pituitary adrenal axis  
IC : insular cortex (島皮質)  
MAPK : mitogen-activated protein kinases  
MEK : MAPK kinase  
NA : noradrenalin (ノルアドレナリン)  
PAG : periaqueductal grey (中脳中心灰白質)  
PFC : prefrontal cortex (前頭前野)  
PPC : posterior parietal cortex (後部頭頂葉)  
PVN : paraventricular nucleus of hypothalamus (視床下部室傍核)  
RAIC : rostral agranular insular cortex  
RVM : rostral ventromedial medulla (吻側延髄腹内側部)  
SPA : stimulation-produced analgesia  
TPH : tryptophan hydroxylase (トリプトファン水酸化酵素)  
VPM : ventral posteromedial nucleus (後内側腹側核)  
VPL : ventral posterolateral nucleus (後外側腹側核)

1. ストレスによる脳の賦活

(1) ストレスの種類

ストレスを感知するのは脳であるが、脳のどこがそれに関与するかということは、*c-fos* などの遺伝子発現をマーカーとして動物で検討されてきた<sup>1)</sup>。また、これまでの研究から、ストレスの種類により、脳が賦活される経路が違うということが明らかにされている<sup>2)</sup>。精神的ストレスの場合は、大脳皮質や辺縁系がまず興奮し、それが扁桃体中心核 (Ace) や分界条床核 (BST) に伝わり、視床下部室傍核 (PVN) および HPA axis を賦活させる (図 2)。Ace や BST はまた、脳幹の脳神経核・自律神経核とのつながりが深く、ストレスによる種々の身体症状・自律神経症状の発現にも関与している<sup>3)</sup>。

また、末梢での炎症、血圧や浸透圧の変化、手術による侵襲などの身体的ストレスの場合、その変化はまず血行性に脳弓下器官や最後野などから脳に伝えられ、副腎髄質からのノルアドレナリン (NA) やアドレナリン (Ad) の放出を引き起こす。もうひとつの経路は、迷走神経を介して延髄の孤束核に伝えられ、その近傍の NA や Ad を含むニューロンから上行性の投射が起こり、これが PVN を興奮させるというものである。すなわち、生命にとって脅威となり、緊急の対応が要求される身体的ストレスの場合は、上位脳でのプロセッシングを経ることなく直接末梢の情報が脳幹を経て PVN に伝わるという仕組みになっている<sup>2)</sup>。組織の損傷や炎症を伴う疼痛の場合は、精神的ストレスと身体的ストレスの両方の側面をもっていると考えら

れる<sup>1)</sup>。組織の損傷や炎症による痛みは、痛覚伝達系を介して前帯状回 (ACC) や島皮質 (IC) に伝わり情動ストレスとして作用するとともに、身体的ストレスとしても脳幹から PVN に伝わる。また、組織の損傷・炎症により産生されたサイトカインは、① 血行性に正中隆起や終板器官より脳に到達し、あるいは② 迷走神経を介して、PVN および HPA axis を賦活する。

(2) ストレス応答とその影響

精神的・社会的なストレスを感じたとき (例えば、人間関係の軋轢など)、われわれは最初、怒り、イライラし、ストレスの原因となるものと闘おうとする (図 3)<sup>4)</sup>。このときには、交感神経系の賦活と副腎髄質からの NA, Ad の放出による血中のカテコラミン濃度の上昇がみられる。あるいは、ストレスの原因となる状況から逃げようとする (Fight or flight; 闘争か逃走か)。しかし、闘いに負けたり、逃げることもできなかつたりすると、長期間そのストレスに曝され、服従・隷属を強いられることになる。その状態では、HPA axis の亢進により、血中の glucocorticoid (GC; ヒトでは cortisol) が上昇する。血中の GC が高い状態が持続すると、免疫系が抑制されて感染症やがんに罹患しやすくなり、さらに GC, corticotropin releasing hormone (CRH), NA, Ad の影響でヘルパー T 細胞が Th1 から Th2 にシフトすることにより、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の発症や増悪が起こる<sup>5)</sup>。また、高 GC の影響により、脳では海馬歯状回の顆粒細胞の興奮性が高まり、そのグルタミン酸作動性の入力を受け

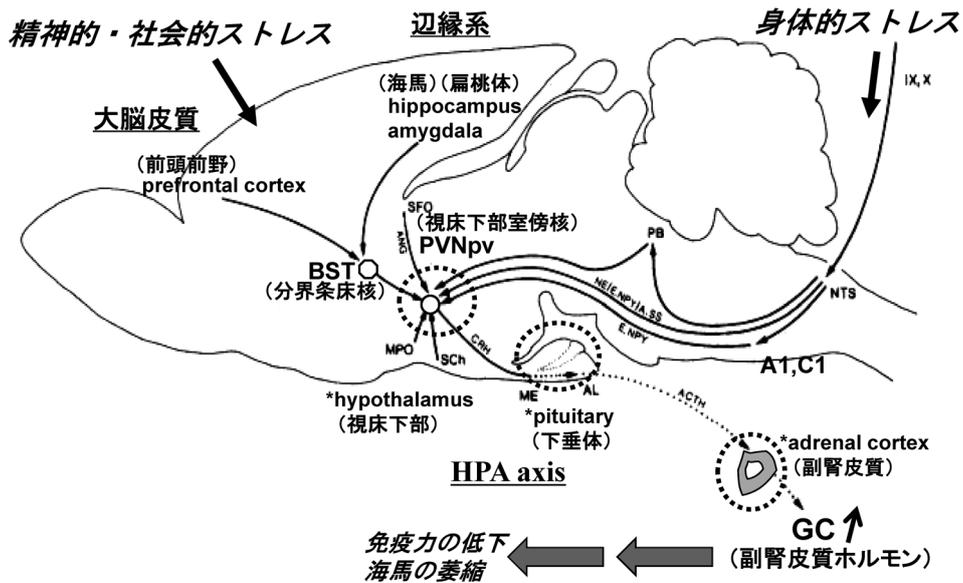


図 2 ストレスによる脳賦活のメカニズム。精神的あるいは情動ストレスは、大脳皮質・辺縁系に働き、それが分界条床核 (BST)、扁桃体中心核 (Ace) を経て視床下部室傍核小細胞性部 (PVNpv) および HPA axis (\*) を賦活させる。BST や Ace は脳幹の自律神経核とのつながりが強く、交感神経系を興奮させる。

る CA3 領域の錐体細胞の樹状突起が退縮する。これには、増加したグルタミン酸の神経毒性と、顆粒細胞や CA3 錐体細胞が産生する脳由来神経栄養因子 (BDNF) の減少が関与している<sup>6)</sup>。さらに、長期にわたる高度のストレス負荷により、CA3 錐体細胞が細胞死を起し海馬が萎縮する。戦場の最前線で戦って帰還し心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の症状に苦しむ兵士、うつ病やクッシング症候群の患者 (高 GC 血症がみられる) では、実際に MRI で海馬容積の減少が認められる。

2. 痛みによる脳の賦活

(1) 痛みの種類

痛みは、“生体警告系”として、われわれの身体を傷害や危害から護るためになくてはならないシステムである。生体警告系としての痛みは「生理的な痛み」であり、一方「病的な痛み (pathological pain)」には、炎症性疼痛 (inflammatory pain) と神経障害性疼痛 (neuropathic pain) がある。生理的な痛みと炎症性疼痛においては、末梢の痛覚受容器は障害されていない (nociceptive)。炎症性疼痛は、組織の炎症や損傷に伴う痛み、関節痛などであり、神経障害性疼痛は末梢あるいは中枢神経系に病変があるための痛みで、ヘルペス後神経痛、糖尿病性末梢神経障害、術後あるいは外傷後神経障害、脳血管障害後の痛みな

どがある。根神経障害を伴う腰痛、がん性疼痛などにおいては、炎症と神経障害が混在するとされている。

痛みはまた、その経過から、「急性痛」と「慢性痛」に分けられる。組織が損傷を受けてしまった場合、損傷や炎症による痛みは持続するが、これは病変の存在を知らせ、それに注意を向けさせ、治療に専念させるために必要な痛みである。一方、「慢性痛」あるいは「慢性痛症」と呼ばれるのは、組織の傷や炎症が治癒したにもかかわらず持続する痛み、あるいは容易に治癒することが望めない神経の損傷による痛みなど、もはや“生体警告系”としての意義を失った、有害無益な痛みである。さらに、「慢性痛」は、単に痛みが長びいているということではなく、長びく痛みのために神経系が可塑的に変化して起こる痛みである。

(2) 痛みの中枢回路

痛みの研究はこれまで、一次知覚伝達系～脊髄に集中する傾向があったが、最近の脳イメージングの発展により、痛みの中枢回路や情動的側面が注目されるようになった<sup>7)</sup>。痛覚伝達系のうち、脊髄後角 V 層の WDR (wide dynamic range) ニューロンから発する脊髄-視床路は、視床後腹側核 (VPL, VPM) でニューロンを替え、体性感覚野 (SI, SII) に投射して痛みの識別に関与する外側系と、視床髄板内核群など、視床の内側核群を経て前帯状

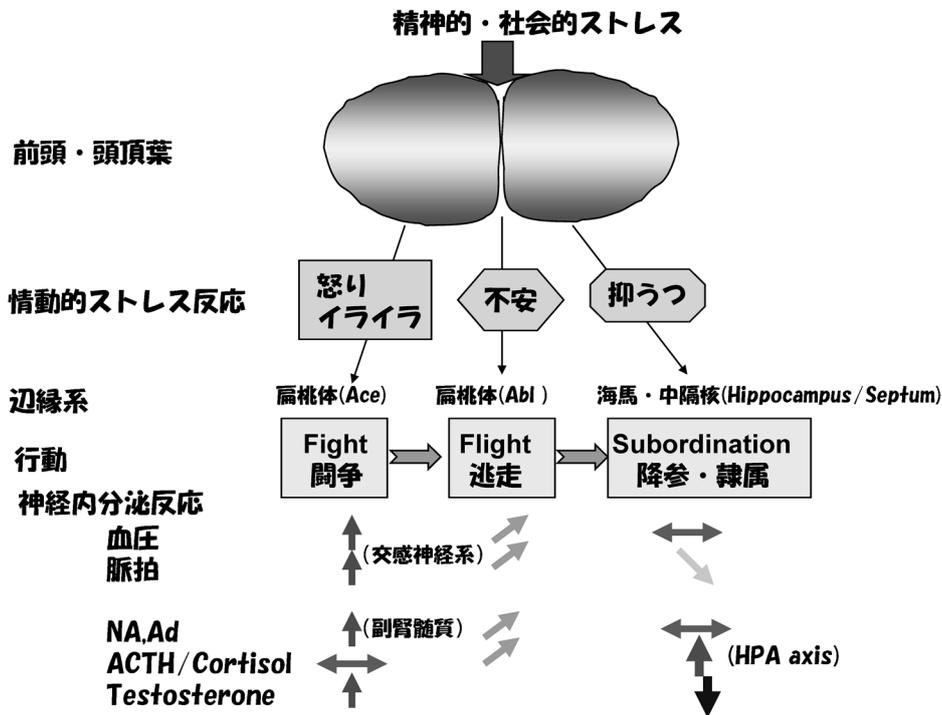


図3 ストレスに対する行動パターンと神経内分泌反応。ストレスを感じたとき、われわれは最初、怒り、イライラし、ストレスの原因となるものと闘おうとする。このときには、交感神経系の興奮により血圧や脈拍が増加すると同時に、副腎髓質から NA, Ad が放出される。手に負えない場合は、ストレスの原因となる状況から逃げようとする。しかし、闘いに負けたり、逃げるができなかった場合は、長期間そのストレスに曝されることになり、HPA axis の亢進により、血中の cortisol が上昇する。Abl: 扁桃体基底外側核。文献4) より改変。

回 (ACC) の後部 (BA 24) や島皮質 (IC) に至り、痛みの情動や認知に関与する内側系に分けられることはよく知られている<sup>8)</sup>。最近の研究により、痛みの情報は脳皮質に到達した後、S1, S2 から後部頭頂葉 (PPC), IC に投射し、IC からさらに扁桃体 (Amy) に投射すること (serial pathway), これと並行する形で、脊髄後角 I 層の NS (nociceptive specific) ニューロンから発し、脳幹の網様体や脚傍核 (PB), 視床下部、扁桃体を経て IC や ACC に到達するいくつかの経路 (parallel pathways) もあることが明らかになってきた (図 4)<sup>9,10)</sup>。痛みの脳イメージングにおいて、急性痛の場合は、S1, S2, ACC, IC での血流の増加が観察されるのに対し、慢性持続性の神経障害性疼痛の患者の PET 像では、ACC, IC での血流増加が著しい<sup>11)</sup>。さらに興味深いことに、ACC や Amy では、組織の損傷や持続的な疼痛刺激によって神経の可塑的变化が起こり、より興奮しやすい状態になることもわかってきた。

ACC は、運動野に似た層構造を示し、IV 層を欠き V 層が発達した皮質野である。V 層の錐体細胞は、視床下部や扁桃体、PAG に投射する。ACC の後部には、痛み刺激

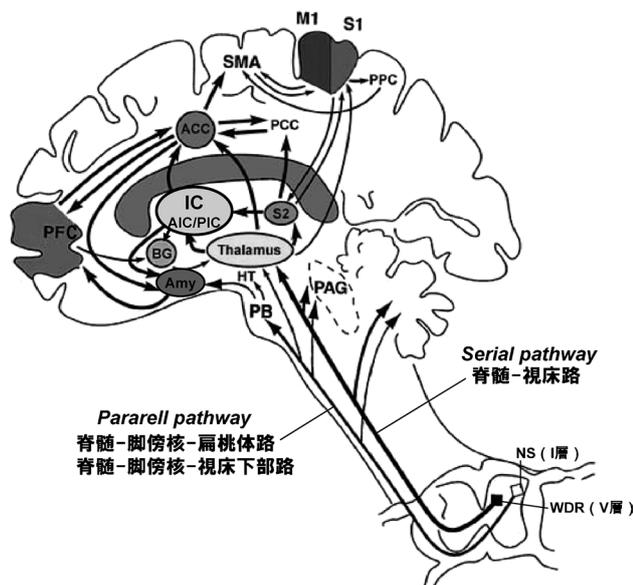


図 4 痛みの中枢回路。脊髄からの上行路と痛みの情報処理に関与する皮質下の核、大脳皮質領野間の関係を模式的に示す。外側脊髄視床路などの serial pathway は、主として脊髄後角の WDR (wide dynamic range) ニューロンに由来し、脊髄-脚傍核-扁桃体路などの parallel pathway は、NS (nociceptive specific) ニューロンより起こる。文献 9) 10) より改変。ACC (anterior cingulate cortex): 前帯状回, Amy (amygdala): 扁桃体, BG (basal ganglia): 大脳基底核, HT (hypothalamus): 視床下部, IC (insular cortex): 島皮質, M1 (primary motor cortex): 一次運動野, PAG (periaqueductal grey): 中脳中心灰白質, PB (parabrachial nucleus): 脚傍核, PCC (posterior cingulate cortex): 後帯状回, PFC (prefrontal cortex): 前頭前野, PPC (posterior parietal cortex): 後頭頂葉, SMA (supplementary motor area): 補足運動野。

に反応するニューロンがあり、ACC に局所麻酔薬を注入すると鎮痛効果がある。ACC を切除した患者では、痛みの不快な情動が消失する。ACC は、前頭前野 (PFC) や補足運動野など motor planning に関連した大脳皮質ともつながりが深く、痛みや情動に伴う適切な行動の選択に関与すると考えられる。ラットで ACC を電気刺激すると、Tail flick テストの潜時が短縮して痛覚過敏になるが、この現象は、吻側延髄腹内側部 (RVM) に局所麻酔薬を注入しておくことによりブロックされる<sup>12)</sup>。すなわち、ACC ニューロンの興奮は、RVM を介して痛みを増強させる方向に働くことを示している。さらに、錐体細胞のシナプスでは、痛み刺激に対して NMDA 受容体をはじめとする種々のグルタミン酸受容体を介した LTP が形成され、慢性痛の維持に働くのではないかと推測されている<sup>13)</sup>。

IC は、体温・空腹・渇き・息苦しさ・痛みなどさまざまな体内の感覚情報を統合し、適切な情動反応に結びつけていくという機能を担っている<sup>14,15)</sup>。痛覚情報は、S2 から後部島皮質 (posterior insular cortex: PIC) へ、さらに前部島皮質 (anterior insular cortex: AIC) へと伝わる。PIC は IV 層を有する顆粒島皮質であり、視床より入力を受けて、痛みの識別に関与すると考えられている。アロディニアなど不快な情動を伴う痛みは、AIC の吻側部に入力する。ラットの AIC は、ACC と似た層構造を示し、IV 層を欠いているため rostral agranular insular cortex (RAIC) と呼ばれる。RAIC における GABA や dopamine レベルが変化すると、痛覚閾値が変化する。RAIC には視床の外側中心核 (CL) 核と後腹側核 (VPL, VPM) から投射があり、PFC・ACC・反対側の RAIC との間に密な双方向性の連絡がある。RAIC からは、扁桃体や側坐核、背外側橋被蓋 (DLPT), RVM に投射する。IC に GABA を注入して IC ニューロンを抑制すると鎮痛が起こるが、このとき髄腔内にフェントラミン ( $\alpha$ -受容体遮断薬) を注入して NA の働きをブロックしておくこと、この鎮痛が起こらない<sup>16)</sup>。すなわち、IC ニューロンは、青斑核を抑制することにより、常に痛みに対する感受性を高める方向に働いているといえる。

扁桃体中心核 (Ace) は、痛覚伝達系の parallel pathways のひとつである脊髄-橋 (脚傍核)-扁桃体路の終点に位置している。Ace の lateral capsular subdivision (CeLC) は、“nociceptive amygdala” と呼ばれている。この領域は脚傍核から興奮性の投射を受けるが、関節炎や内臓痛を起こすと 2~3 時間でこのシナプス伝達の増強 (LTP) が起こることが報告されており<sup>17)</sup>、それが慢性痛に伴う不快な情動の喚起に関与すると考えられている。さらに、頑固な痛みが持続するニューロパシックペインでも、神経障害と反対側の Ace において LTP が形成され、ニューロンの反応が増強していることが示された<sup>18)</sup>。

(3) 脳からのアウトプット—下行性疼痛調節系と 5-HT の役割

これらの領域の興奮は、下行性に PAG や RVM など伝わり、そこからさらに脊髄後角に投射して痛みの増強、慢性痛の維持に関わっている（下行性疼痛調節系：PAG-RVM系）(図5)<sup>19)</sup>。

動物やヒトで脳の特定の領域を刺激すると鎮痛が起こるが、これは stimulation-produced analgesia (SPA) と呼ばれている<sup>20)</sup>。PAG, RVM, DLPT, 視床下部弓状核, 扁桃体など多くの領域が SPA に関与している。PAG は大脳辺縁系・視床下部などから幅広い入力を受け、RVM, DLPT に投射する。PAG から脊髄への直接の投射はなく、RVM に含まれる大縫線核, DLPT に含まれる青斑核から、それぞれ 5-HT 作動性, NA 作動性の投射が脊髄後角に下行し、痛覚を調節する (図4)。これらの系はこれまでもっぱら疼痛抑制系と考えられてきたが、特に RVM の 5-HT ニューロンについては、さまざまな病態において疼痛を強

める方向にも働くことがわかってきた<sup>21-23)</sup>。

電気生理学的には、RVM ニューロンは ON 細胞・OFF 細胞・neutral 細胞の 3 種類に分類される<sup>24)</sup> (図 6B)。OFF 細胞は持続的に活動していて、痛覚刺激に対して動物が足を引く直前にその活動が止まる。ON 細胞は反対に、足を引く直前に活動を開始する。OFF 細胞は、いわゆる下行性痛覚抑制 (descending inhibition) を担い、ON 細胞は下行性痛覚増強 (descending facilitation) に関与するものである。この下行性痛覚増強が、ニューロパシクペインの維持にも働いていることは、アロディニアなどのニューロパシクペインの症状が、脊髄の同側の背側索の切断や RVM へのリドカインの微量注入により消失することからもわかる。これらの ON 細胞には、 $\mu$ -オピオイド受容体が発現しており、モルヒネの鎮痛作用の発現に関与する (図 6B)。5-HT 作動性ニューロンは neutral 細胞に属し、全 RVM ニューロンの約 20% を占める。正常では、末梢の痛み刺激にもほとんど反応せず、さらにオピオイドにも

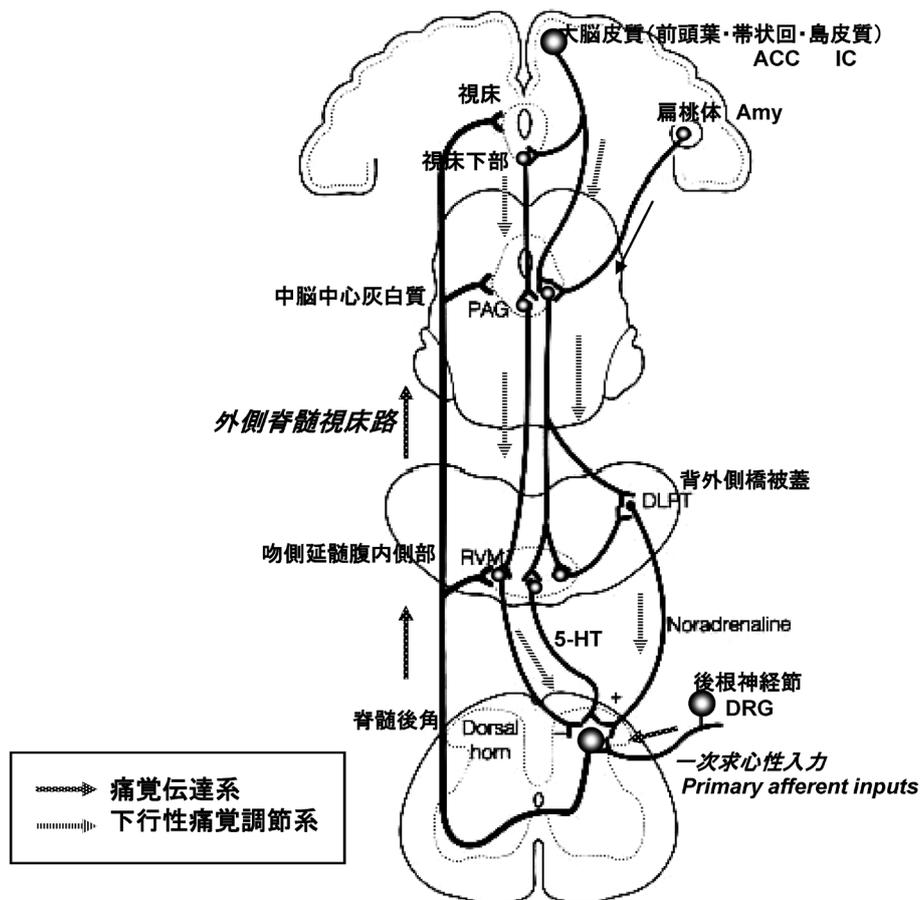


図5 下行性疼痛調節系。痛み刺激は、DRGの小型ニューロンと外側脊髄視床路などの痛覚伝達系により上位脳に伝達される。前帯状回 (ACC)・島皮質 (IC)・扁桃体 (Amy) などの興奮は、視床下部や中脳中心灰白質 (PAG)、背外側橋被蓋 (DLPT)、吻側延髄腹内側部 (RVM) などに伝わる。DLPTからはNA作動性の投射が、RVMからは5-HT作動性および非5-HT作動性の投射が脊髄後角に至り、疼痛の抑制あるいは増強に働く (下行性疼痛調節系)。文献19)より改変。

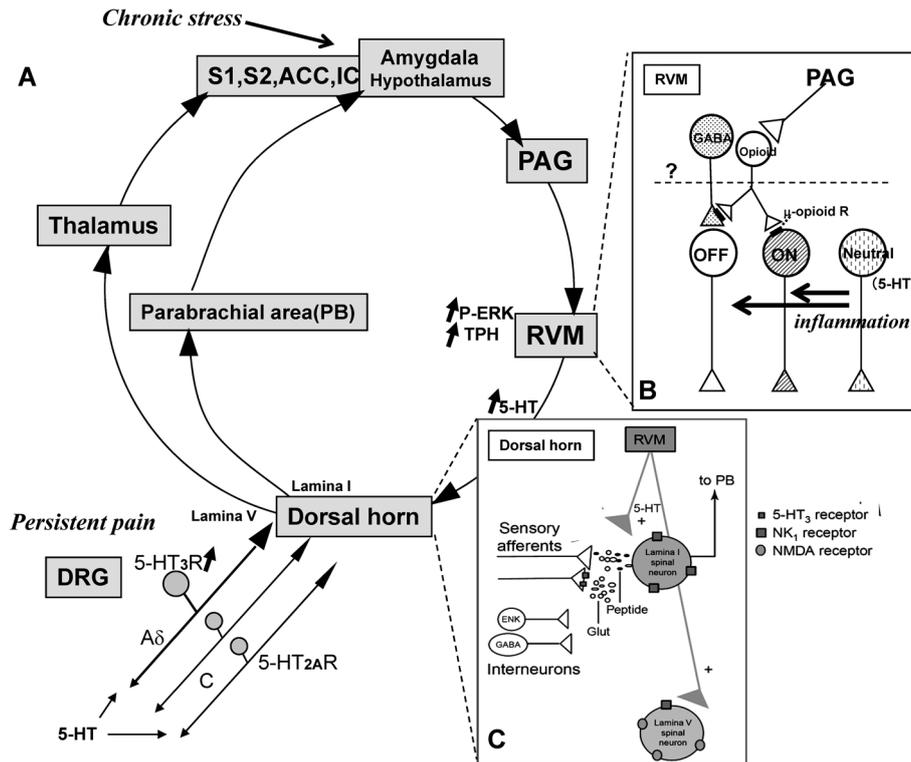


図6 5-HTが5-HT<sub>3</sub>Rを介して慢性痛の増強に働くメカニズム。A:末梢組織に炎症や損傷などがあるとして、血小板などに由来する5-HTは知覚神経終末に発現する5-HT<sub>2A</sub>受容体(R), 5-HT<sub>3</sub>Rを介して脊髄後角に痛みを伝える。I層, V層の視床投射ニューロンは、脊髄-視床路, 脊髄-脚傍核-扁桃体路などを介して皮質領域を興奮させる。その興奮はPAG-RVM系により脊髄後角に至り, 5-HT<sub>3</sub>Rを介して痛みの増強に働き(C参照), さらに脳を興奮させるという悪循環回路(vicious cycle)を形成する。ストレスは上位脳を興奮させることにより, この回路を促進すると考えられる。B: PAGからの入力によりopioid作動性ニューロンが興奮し,  $\mu$ 受容体を発現するRVMのON細胞が抑制され, OFF細胞はGABAニューロンからの入力抑制されるので, 脱抑制により興奮する。正常ではneutral細胞(5-HTニューロンを含む)は影響を受けないが, 炎症が持続するとON細胞, OFF細胞に変化する可能性がある<sup>26)</sup>。文献19)より改変。C: 脊髄後角においてRVMから投射した5-HT終末から放出される5-HTは, 一次知覚終末に発現する5-HT<sub>3</sub>Rに働いてSPなどの放出を増やし, NK1を発現するI層の視床投射ニューロンを興奮させ, 疼痛を増強させる。文献33)より改変。

PAGの電気刺激にも反応しない<sup>25)</sup>(図6B)。一方, 持続的な炎症によりON細胞やOFF細胞の比率が増えることが報告されており, 病態によっては, neutral細胞がそのフェノタイプを変化させる可能性が考えられる<sup>26)</sup>。ON細胞, OFF細胞は密な5-HT陽性終末により囲まれていることから, RVMの5-HTニューロンは, 直接脊髄に投射して働くとともに, ON細胞, OFF細胞を介して間接的にも影響を与える<sup>27)</sup>。

以前よりRVMからの下行性5-HT入力は鎮痛・発痛という相反する作用を示すこと<sup>28)</sup>が知られていたが, その後, 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) 髄腔内投与による脊髄5-HT神経線維の変性除去や5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の髄腔内投与は, ホルマリンによる疼痛反応を減弱させること<sup>29)</sup>, 末梢神経損傷モデルで機械・冷刺激に対する感覚過敏を抑制すること<sup>30)</sup>, がん骨転移モデルで機械・熱刺激

に対する脊髄後角ニューロンの電気生理学的反応を減少させること<sup>31)</sup>, が相次いで示された。さらにRVMから脊髄後角への5-HT入力は, 一次知覚神経終末の5-HT<sub>3</sub>受容体に作用して神経伝達物質の放出を増加させ, 痛みを増強させることも報告されている<sup>32, 33)</sup>(図6C)。

最近Weiら<sup>34)</sup>は, RVMの5-HTニューロンが持続的・病的な疼痛の増強に関与するか否かを明らかにするため, tryptophan hydroxylase (TPH)のsiRNAをRVM領域に注入したところ, 注入後3日目に5-HTの産生は著明に減少し, ホルマリンテスト, 炎症性疼痛モデル, 神経障害性モデルの疼痛反応が減弱したことから, 病的な状態においてはRVMの5-HTニューロンはその疼痛を強める方向に働くことがわかった。このように, 病的な状態で疼痛増強に働く下行性の5-HT系は, 慢性痛の治療標的として注目されている。

神経系の可塑的変化の基盤となるのは、受容体とその下流のシグナル伝達系の活性化、遺伝子発現を介した新たな蛋白合成であるが、なかでも MAP キナーゼ (MAPK) の活性化が重要な役割を演じている。われわれは、動物実験により、さまざまな病態においてこの脳からの下行性投射が疼痛の増強と維持に働く可能性を、MAPK, 特に extracellular signal-regulated kinase (ERK) の活性化を指標として示してきた。例えば、末梢組織の炎症モデルでは、RVM の 5-HT ニューロンの中でリン酸化 ERK (pERK) に陽性のものは、非炎症時に比べ 2 倍に増加し (29.7%→61.7%), pERK 陽性ニューロンの中で 5-HT を含有するものは約 8 倍に増加した (2.7%→20.5%)<sup>35)</sup>。MAPK の活性化は、5-HT 産生の律速酵素である TPH の産生を増加させる。後角における 5-HT 遊離の増加は、5-HT<sub>3</sub> 受容体を介して痛みを増強させる<sup>29, 32)</sup>。さらに、MEK (MAPK kinase) inhibitor により ERK の活性化を阻害すると、炎症による痛覚過敏が抑制されたことから<sup>36)</sup>、RVM における ERK の活性化が痛覚過敏の発症に関与していると思われる。図 6 に、RVM における ERK の活性化と 5-HT の産生増加による慢性痛の悪循環回路を示す。

### 3. ストレスにより痛みが増強するメカニズム

#### (1) 「ストレス」と「痛み」と「うつ」

「ストレス」と「痛み」および「うつ」が密接な関係にあることは、臨床的にも明らかである。「痛み」そのものが生体にはストレスラーとして働くと考えられ、ストレスにより慢性痛の症状が悪化することはよく知られている。また、「うつ」の患者では、痛覚の閾値が低下しているといわれ、さらに腰痛などの慢性痛症の患者では「うつ」を伴う割合がコントロールの 3~4 倍といわれている (図 7)。

そのメカニズムについては未解明な点が多いが、「ストレス」による「うつ」の発症については、遺伝子発現制御が経験や種々の環境要因により影響を受け、それが長期間維持されること、すなわちエピジェネティックな変化が関与していることが示唆され、あるいは証明されている<sup>37)</sup>。エピジェネティックな変化には、① DNA メチル化のような DNA の共有結合の変化と、② ヒストンの N 末端や C 末端の翻訳後の修飾 (アセチル化やメチル化など)、③ microRNA による遺伝子発現の抑制、などがある。いずれも塩基配列の変化や異常によらない遺伝子発現の制御であり、環境や経験による遺伝子の働き方の変化が細胞の記憶として伝えられるという特徴がある。

エピジェネティックな変化は、多くの精神疾患の原因となっていると考えられるが、うつ病との関連では、幼若時のストレスや母親による世話の欠如による DNA のメチル化が注目されている。遺伝子のプロモーター領域の CpG islands のシトシンがメチル化されると、SIN3A, MeCP2,

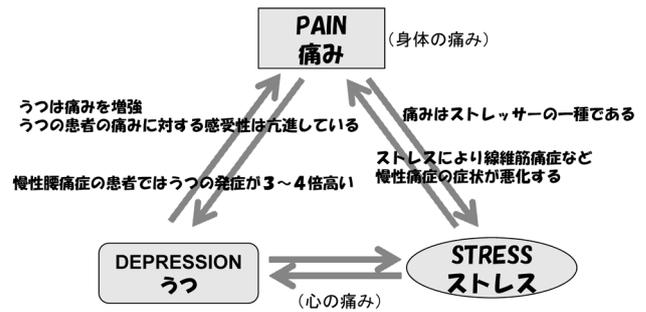


図 7 「痛み」「ストレス」「うつ」のトライアングル。「痛み」「ストレス」「うつ」がそれぞれ影響を与え合い、密接に関連していることを示す模式図。

HDACs などの転写抑制因子を引き寄せることにより、遺伝子の発現が抑制される。例えば、母親が世話をしないと、仔ラットの GC 受容体 (GR) のプロモーター領域のメチル化が増加することにより海馬での GR の発現が減少し、成熟したとき、不安が強くとストレスに対して脆弱となることが報告されている<sup>38)</sup>。また、生直後から 10 日間、1 日 3 時間の母仔分離を行うと、視床下部室傍核の arginine vasopressin (AVP) 遺伝子のエンハンサー領域の CpG islands での DNA メチル化が減少し、MeCP2 の結合が障害されて AVP の発現が増強する。AVP の増加は CRH の増加を引き起こし、成熟後も持続的な HPA axis の亢進とストレスに対する過剰反応が認められるという<sup>39)</sup>。生後の生育環境が、エピジェネティックな変化を介して生涯にわたって影響を与えるということである。メチル化の消去や脱メチル化のメカニズムについてはまだ不明な点が多いが、生母ではなく継母に育てさせたり (cross-fostering), histone deacetylase (HDAC) の阻害剤である trichostatin A を投与することでエピジェネティックな変化による影響を弱めることができるという。

ゲノムの DNA は、コアヒストンに 147 塩基対の DNA が 1.75 回巻きついたもの (ヌクレオソームと呼ばれる) が数珠状につながったものである (図 8)。ヒストン H2A, H2B, H3, H4 は、コア領域からはみ出したヒストン蛋白の N 末端、C 末端で、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化などさまざまな修飾を受けることにより、クロマチン構造を変化させ、ゲノムからの遺伝情報の読み取りを制御している。ヒストンのアセチル化は、ひとつの酵素 (histone acetyltransferase) が、さまざまな部位の K (リジン) を同時にアセチル化し、遺伝情報の発現を正の方向に制御している。メチル化は、特定の酵素が特定のアミノ酸残基を修飾する。これらの修飾と、そのまわりのアミノ酸配列を認識する因子群により、クロマチン構造の変化が起こり、遺伝情報が制御される。これらの因子の特定のドメイン構造が、標的のヒストン修飾を認識する。例え

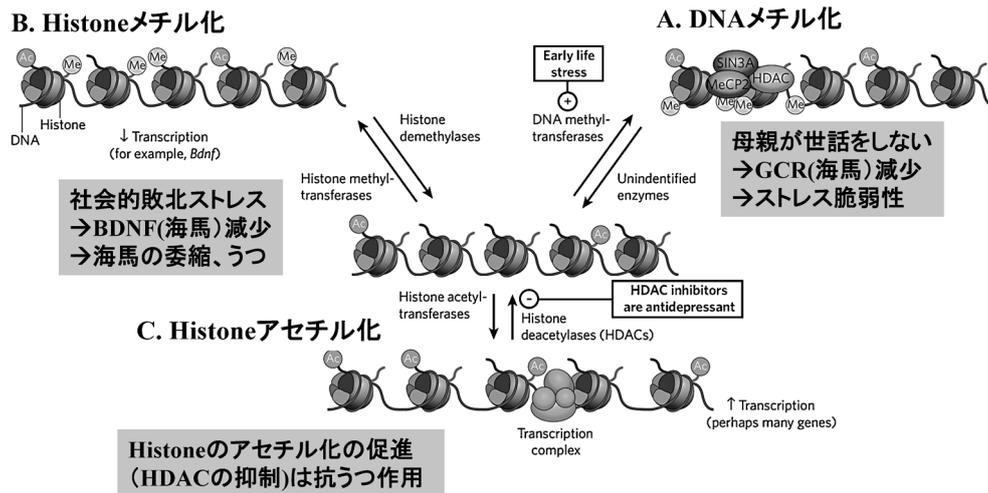


図8 遺伝子発現のエピジェネティックな変化と「うつ」の発症。A：生後早期のストレスは DNA methyltransferase の活性に影響を与え、DNA のメチル化が増えると MeCP2 などの結合が促進されて遺伝子発現が抑制されることにより、生涯にわたってストレスに対して脆弱となり「うつ」が発症しやすくなる。B：ヒストンのメチル化は、クロマチンを凝集させ遺伝子発現を抑制する。社会的敗北ストレスによる BDNF 産生の減少はその例。C：ヒストンのアセチル化は、クロマチンの撚りを緩くさせるので、遺伝子発現は増加する。histone deacetylase (HDAC) の阻害剤は脱アセチル化を抑えて種々の遺伝子の発現を増加させるので、抗うつ作用につながる。文献 37) より改変。

ば、CBP/P300 がもつプロモドメインはアセチル化修飾を、HP1 がもつクロモドメインはメチル化修飾を認識して結合する。ヒストンのメチル化は、社会的敗北 (social defeat) ストレスによっても起こり、クロマチン構造の凝縮 (ヘテロクロマチン化) により、例えば海馬では、BDNF 発現が抑制される<sup>40)</sup>。反対に、ヒストンのアセチル化では、クロマチン構造がほどけて (ユークロマチン化)、多くの遺伝子の転写が活性化されやすくなる。ヒストンのアセチル化を消去する酵素 (HDACs) の阻害剤は、ユークロマチン化させることにより抗うつ作用を発揮する。

## (2) 「身体の痛み」と「心の痛み」

「身体の痛み」と「心の痛み」は互いに連動し、影響を及ぼし合っていることは経験からもわかる (図7)。身体のどこかに慢性痛を抱えていると、気分的に滅入ってくるし、ストレスに曝されているときやうつ状態のときには、痛みもより強く感じる。これは、「身体の痛み」と「心の痛み」を感じる脳領域が一部オーバーラップしているためではないかと考えられる。

「心の痛み」により賦活される脳領域が、fMRI などの脳イメージング法によりヒトで検討されている。例えば、嫌な出来事を想起したときに、内側前頭前野や前帯状回の情動に関連した領域 (BA 32)、大脳基底核、海馬などの血流が増えることが報告されている<sup>41)</sup>。精神的・情動的ストレス (=心の痛み) の中でも、最も耐えがたいストレスは、社会から疎外され、社会的敗者になること (social

defeat) かもしれない。仲間はずれにされたとき、疎外されたときに感じる心の痛み (social pain) によって ACC と PFC が賦活されることが示されている (図9)<sup>42)</sup>。

身体の痛みにより賦活される脳領域は、痛みの識別に関与する領域 (S1, S2 など) と、痛みの情動・認知に関与する領域 (ACC・IC など) に分けられるが、後者の領域はまた、他人の痛みにも共感するときにも賦活される<sup>43)</sup>。自分の身近な人が痛みを感じているのを見て、あたかも自分が痛みを感じているかのように、脳が興奮するのである。共感の能力には個人差があり、他人の痛みにも共感しやすい人ほど、ACC や IC での脳血流が増えやすいという。他人の身体の痛みが、自分の心の痛みとなる、自分の身体の痛みで反応する領域が、心の痛みでも反応する。ということは、まさに「心の痛み」と「身体の痛み」は同じシステムを使っているということになる。さらに、自己の身体の痛みを感じる仕組み (身体的生命監視機構) が、他人の心や身体の痛みを感じる共感の仕組み (社会的生命監視機構) としても使われている、ともいえる<sup>44)</sup>。そのため、戦争や災害で傷つき苦しんでいる人たちをニュースでみて、私たちの心が痛むのである。

反対に、痛みや苦しみをあまり感じない病態というのがある。最近、心療内科の領域で、心身症の患者に alexithymia (失感情症)<sup>45)</sup> の傾向があるということが問題になっている。alexithymia というのは、自分の感情や身体感覚に鈍感であり、感情を表現したり、自己の内面に眼を向けたりすることが苦手で、精神活動と情動の機能的解

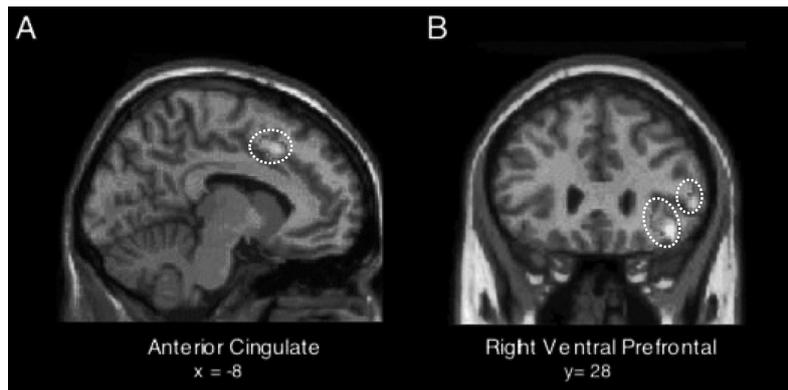


図9 社会的痛み (social pain) により活性化する脳領域. バーチャルに「仲間はずれ」を体験させたときのfMRIの画像を示す. ACCの後部と前頭前野の腹側部の脳血流が増加している. 文献42)より改変.

離がみられ、心身の活動のアンバランスから心身症を起こしやすい症状と考えられている。失感情症の傾向のある人は、他人の痛みに共感する能力が低く、fMRIでは、前頭葉とACCの機能低下とともにICの機能亢進がみられるという<sup>46)</sup>。

(3) 慢性ストレス負荷による痛覚過敏の発症

ストレスが痛覚閾値に影響を与えることはよく知られている<sup>47)</sup>。急性ストレス負荷の多くは鎮痛に働くが、慢性負荷では逆に痛覚過敏になる。例えば、4～-3℃の低温環境に繰り返し曝露すると疼痛刺激に対する閾値が低下するが、これには、不安によるμ-オピオイド受容体の機能低下が関与するようである。diazepamやα-helical CRHにより不安が解消すると、痛覚過敏も消失する。また、1日に10分の強制水泳を数日間繰り返しても、痛覚過敏となる。これは、SSRIやトリプトファンの投与で改善するため、中枢の5-HTの低下が関与しているという。しかし、脳の部位により、5-HTの遊離が増加するところ(中位縫線核・扁桃核・線条体)と減少するところ(腹側海馬・内側前頭前野・外側中隔核)がある。慢性拘束ストレス負荷では、長期に持続する痛覚過敏がみられる。アデノシンA1-受容体の機能低下、あるいは脊髄や前頭葉・海馬のオピオイド受容体の減少が原因ではないかとの報告がある。

ストレスにより痛みが増強するメカニズムとして、①末梢、②脊髄、③脳の各レベルでの変化が考えられる。例えば、ラットに5～10秒間続く20～110dBの音を3～4日にわたって聞かせると、その28日後に血中のAdの濃度の上昇とともに痛覚閾値の低下が認められたが、14日後に副腎髓質を摘出しておくと28日後の痛覚過敏は消失したことから、ストレスによる副腎髓質からのAdの放出の増加が痛覚過敏に働くことが示唆される<sup>48)</sup>。また、3日間の強制水泳(1日目:10分, 2・3日目:20分)を

負荷したラットでは、負荷後2日目の脊髄でのGABAの放出が低下しており、痛覚過敏とホルマリンテストでの疼痛行動の増強が認められるが、強制水泳負荷の1時間前にdiazepamを腹腔内投与しておく、それがブロックされたことから、ストレスによる不安とGABA-A受容体の機能低下が痛覚過敏に関与している可能性が示唆されている<sup>49)</sup>。

(4) ストレスによる疼痛増強と下行性疼痛調節系の役割  
末梢や脊髄レベルでの変化に加え、第3の可能性として、脳の活性化と5-HTによる下行性疼痛増強メカニズムが、ストレスによる疼痛増強に重要な役割を果たしているのではないかと考えられる。われわれは、ラットに慢性拘束ストレス(1日6時間の拘束を3週間)を負荷すると痛覚過敏になることを示し、その分子基盤として、RVMの5-HTニューロンでのERKの活性化が関与している可能性を示した<sup>50)</sup>。3週間の慢性拘束ストレス負荷により、RVMにおけるpERK陽性ニューロン数は2倍に増加し、5-HTニューロンにおけるpERK陽性細胞の割合も14%から30%に増加した。RVM領域におけるTPHも30%の増加を示した。このことから、RVMにおける5-HTの産生が増加し、後角において5-HTの放出が増加することが推測される。下行性疼痛調節系に由来する5-HTは、脊髄後角の介在ニューロンあるいは一次知覚終末の5-HT<sub>3R</sub>に作用して痛みの増強に関与する<sup>29,32)</sup>。さらに、これらの慢性拘束ストレスを負荷したラットでは、青斑核においてpERKは逆に減少していた<sup>50)</sup>。NA作動性の下行性抑制の減弱も、痛覚過敏の原因となっている可能性を示している。

3日間の強制水泳ストレスを負荷したラットでは、痛覚過敏に加え、足底へのホルマリン注入に対する疼痛反応の増強が認められたが、この増強はイボテン酸によるRVMの破壊によりブロックされた(図10)。すなわち、強制水

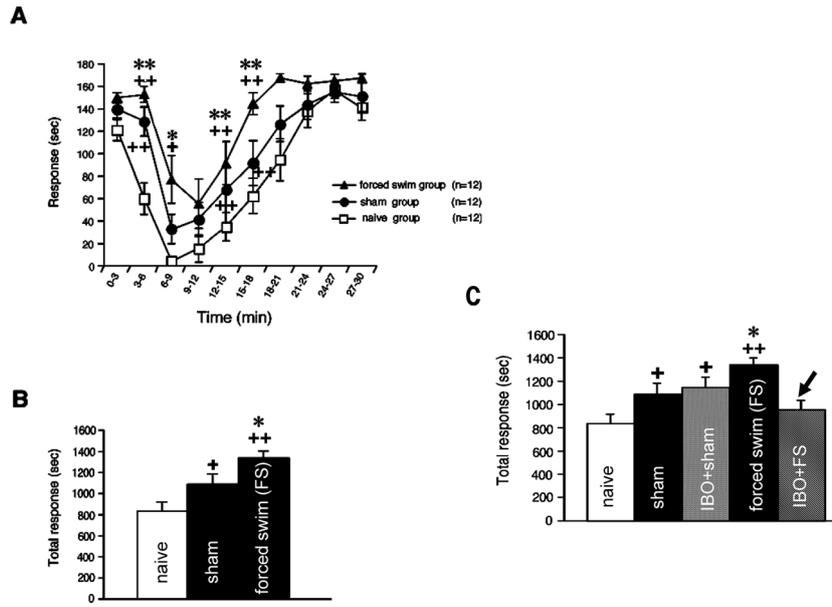


図10 強制水泳ストレス負荷による疼痛行動の変化. A: 3日間の強制水泳 (forced swim) を負荷した群では, 1%ホルマリンを足に注射したときの疼痛行動が, sham stress 群や naive 群に比べて有意に増加している (naive 群に対して<sup>++</sup>:  $p < 0.01$ , <sup>+</sup>:  $p < 0.05$ , sham stress 群に対して<sup>\*\*</sup>:  $p < 0.01$ , <sup>\*</sup>:  $p < 0.05$ ). B: それを定量的に示したもの. C: RVMにイボテン酸を注入して破壊しておく, 強制水泳による疼痛行動の増加がブロックされることを示す (矢印: 強制水泳負荷群に対し  $p < 0.01$ , 文献51) より改変.

泳ストレス負荷による疼痛反応の増強にも RVM からの下行性入力に関与している可能性が示唆された<sup>51)</sup>.

おわりに

身体の痛み, 例えば炎症性疼痛によっても, RVMでの5-HTニューロンの活性化がみられることは前に述べたとおりである. 上位脳の活性化がPAG-RVM系を介して慢性痛の増強に働くように, 心の痛み (=ストレス) も同じメカニズムを使って慢性痛を増強するのではないかと考えられる (図11). さらに, 慢性ストレスと同様, 慢性痛の患者でも不眠, 食欲不振, 不安, 抑うつなどの症状を呈することが多いが, やはり, 何らかの共通のメカニズムが働いているものと思われる. ストレスの原因を排除し心の痛みを和らげることが, 慢性痛の治療においても, 緩和医療においても重要であることはいままでの間. どのようにしたら, ストレスの影響を緩和できるか, その方法論の科学的な解明が今後の課題であると思われる. さらにストレスに対する脆弱性や耐性がどのように形成されるのか, そのジェネティック, エピジェネティックなメカニズムを一つひとつ明らかにしていくことが, 個々人に適したストレス対処法を確立していくために必要なプロセスであると思われる.

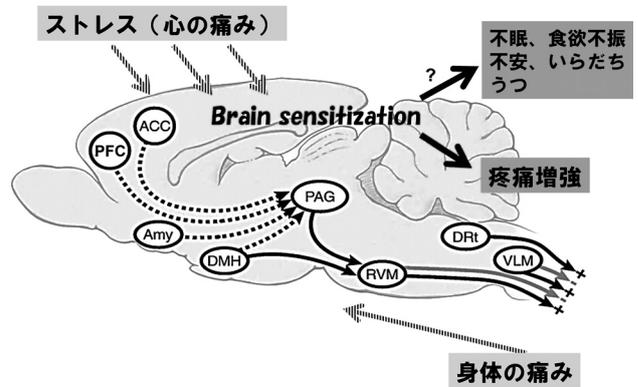


図11 「身体の痛み」と「心の痛み」による疼痛増強のメカニズム. 「身体の痛み」と「心の痛み」はともに, 上位の脳の興奮・感作→PAG-RVM系を介して痛みを増強させることを模式的に示す. また, 慢性痛や慢性ストレス負荷時には不眠や不安などよく似た症状がみられるが, これも共通のメカニズムが働いていると思われる. DMH (hypothalamic dorsomedial nucleus): 視床下部背内側核, DRt (dorsal reticular nucleus): 背側網様核, VLM (ventrolateral medulla): 延髄腹外側部.

文 献

- 1) Senba E and Ueyama T. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. *Neurosci. Res.* 1997; 29: 183-207.
- 2) Herman JP and Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocorti-

- cal axis. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 78-84.
- 3) 上山敬司, 仙波恵美子. 中枢の自律神経回路. *神経内科* 2008; 68: 235-244.
  - 4) **Henry JP. Mechanisms by which stress can lead to coronary heart disease.** *Postgrad. Med. J.* 1986; 62: 687-693.
  - 5) 仙波恵美子. アレルギー疾患の難治化に関与する心因ストレスと免疫応答. *アレルギーの臨床* 2003; 23: 283-288.
  - 6) Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci. Res.* 2005; 53: 129-139.
  - 7) 仙波恵美子. 痛みの識別・情動・認知に関わる神経回路. *ペインクリニック* 2003; 24: 1381-1388.
  - 8) Treede R-D, Kenshalo DR, Gracely RH, et al. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79: 105-111.
  - 9) Price DD, Verne GN, and Schwartz JM. Plasticity in brain processing and modulation of pain. *Prog. Brain Res.* 2006; 157: 333-352.
  - 10) Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 2005; 9: 463-484.
  - 11) Hsieh J-C, Belfrage M, Stone-Elander S, et al. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995; 63: 225-236.
  - 12) **Calejesan AA, Kim SJ, and Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex.** *Eur. J. Neurosci.* 2000; 4: 83-96.
  - 13) **Descalzi G, Kim S, and Zhuo M. Presynaptic and postsynaptic cortical mechanisms of chronic pain.** *Mol. Neurobiol.* 2009; 40: 253-259.
  - 14) Brooks JC and Tracey I. The insula: A multidimensional integration site for pain. *Pain* 2007; 128: 1-2.
  - 15) 仙波恵美子. 島皮質と神経障害性疼痛. *Clin. Neurosci.* 2010; 28: 437-440.
  - 16) **Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, et al. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex.** *Nature* 2003; 424: 316-320.
  - 17) Neugebauer V and Li W. Differential sensitization of amygdala neurons to afferent inputs in a model of arthritic pain. *J. Neurophysiol.* 2003; 89: 716-727.
  - 18) **Ikeda R, Takahashi Y, Inoue K, et al. NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain.** *Pain* 2007; 127: 161-172.
  - 19) **Fields HL, Basbaum AI, and Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation.** *In* McMahon SB and Koltzenburg M (ed.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed., Elsevier, Philadelphia, 2005; p. 125-142.
  - 20) **Mayer DJ and Price DD. Central nervous system mechanisms of analgesia.** *Pain* 1976; 2: 379-404.
  - 21) Porreca F, Ossipov MH, and Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002; 25: 319-325.
  - 22) **Burgess SE, Gardell LR, Ossipov MH, et al. Time-dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain.** *J. Neurosci.* 2002; 22: 5129-5136.
  - 23) **Sugiyo S, Takemura M, Dubner R, et al. Trigeminal transition zone/rostral ventromedial medulla connections and facilitation of orofacial hyperalgesia after masseter inflammation in rats.** *J. Comp. Neurol.* 2005; 493: 510-523.
  - 24) **Heinricher MM, Barbaro NM, and Fields HL. Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: Firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness.** *Somatosens. Mot. Res.* 1989; 6: 427-439.
  - 25) Gao K and Mason P. Serotonergic raphe magnus cells that respond to noxious tail heat are not on or off cells. *J. Neurophysiol.* 2000; 84: 1719-1725.
  - 26) **Miki K, Zhou QQ, Guo W, et al. Changes in gene expression and neuronal phenotype in brain stem pain modulatory circuitry after inflammation.** *J. Neurophysiol.* 2002; 87: 750-760.
  - 27) Braz JM and Basbaum AI. Genetically expressed transneuronal tracer reveals direct and indirect serotonergic descending control circuits. *J. Comp. Neurol.* 2008; 507: 1990-2003.
  - 28) **Oyama T, Ueda M, Kuraishi Y, et al. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord.** *Neurosci. Res.* 1996; 25: 129-135.
  - 29) Okamoto K, Kimura A, Donishi T, et al. Central serotonin 3 receptors play an important role in the modulation of nociceptive neural activity of trigeminal subnucleus caudalis and nocifensive orofacial behavior in rats with persistent temporomandibular joint inflammation. *Neuroscience* 2005; 135: 569-581.
  - 30) **Rahman W, Suzuki R, Webber M, et al. Depletion of endogenous spinal 5-HT attenuates the behavioural hypersensitivity to mechanical and cooling stimuli induced by spinal nerve ligation.** *Pain* 2006; 123: 264-274.
  - 31) **Donovan-Rodriguez T, Urch CE, and Dickenson AH. Evidence of a role for descending serotonergic facilitation in a rat model of cancer-induced bone pain.** *Neurosci. Lett.* 2006; 393: 237-242.
  - 32) Suzuki R, Morcuende S, Webber M, et al. Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nat. Neurosci.* 2002; 5: 1319-1326.
  - 33) Suzuki R, Rygh LJ, and Dickenson AH. Bad news from the brain: Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; 25: 613-617.
  - 34) **Wei F, Dubner R, Zou S, et al. Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain.** *J. Neurosci.* 2010; 30: 8624-8636.
  - 35) **Imbe H, Okamoto K, Okamura T, et al. Effects of peripheral inflammation on activation of ERK in the rostral ventromedial medulla.** *Brain Res.* 2005; 1063: 151-158.
  - 36) Imbe H, Kimura A, Okamoto K, et al. Activation of ERK in the rostral ventromedial medulla is involved in hyperalgesia during peripheral inflammation. *Brain Res.* 2008; 1187: 103-110.
  - 37) Krishnan V and Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455 (7215): 894-902.
  - 38) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 847-854.
  - 39) Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat. Neurosci.* 2009; 12: 1559-1566.
  - 40) **Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action.** *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 519-525.
  - 41) Sinha R, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Neural circuits underlying emotional distress in humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1032: 254-257.
  - 42) Eisenberger NI, Lieberman MD, and Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 302 (5643): 290-292.
  - 43) Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empathy for

- pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004; 303 (5661): 1157-1162.
- 44) 納富 貴, 納富 壽, 入江慎一郎, 他. 思春期男子の性教育 新しい理論と実践戦略に向けて 痛みと共感. *思春期学* 2009; 27: 45-52.
- 45) Sifneos PE. *Alexithymia: Past and present. Am. J. Psychiat.* 1996; 153 (7 Suppl): 137-142.
- 46) Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, et al. Empathy and judging other's pain: An fMRI study of alexithymia. *Cereb. Cortex* 2007; 17: 2223-2234.
- 47) Imbe H, Iwai-Liao Y, and Senba E. *Stress and hyperalgesia: Animal models and putative mechanisms. Front. Biosci.* 2006; 11: 2179-2192.
- 48) Khasar SG, Kina OA, Green PG, et al. *Sound stress-induced long-term enhancement of mechanical hyperalgesia in rats is maintained by sympathoadrenal catecholamines. J. Pain* 2009; 10: 1073-1077.
- 49) Suarez-Rosa H, Leal L, Silva JA, et al. *Reduced GABA neurotransmission underlies hyperalgesia induced by repeated forced swimming stress. Behav. Brain Res.* 2008; 189: 159-169.
- 50) Imbe H, Murakami S, Okamoto K, et al. *The effect of acute and chronic restraint stress on activation of ERK in the rostral ventromedial medulla and locus coeruleus. Pain* 2004; 112: 361-371.
- 51) Imbe H, Okamoto K, Donishi T, et al. *Involvement of descending facilitation from the rostral ventromedial medulla in the enhancement of formalin-evoked nocifensive behavior following repeated forced swim stress. Brain Res.* 2010; 1329: 103-112.

## Brain Mechanisms of Stress-induced Hyperalgesia

Emiko SENBA

Department of Anatomy and Neurobiology, Wakayama Medical University,  
811-1 Kimiidera, Wakayama 641-8509, Japan

**Abstract:** Repeated exposure to non-noxious situations, such as chronic restraint stress, forced swimming stress, cold environment and social defeat stress, can elicit hyperalgesia and allodynia in experimental animals. Clinically, stress markedly exacerbates pain in numerous painful pathologies, such as fibromyalgia, and low back pain. The mechanisms how stress exacerbates pain are still unknown, although supraspinal, spinal and peripheral mechanisms are implicated. We previously reported that chronic restraint stress induced thermal hyperalgesia in rats, in which phosphorylated ERK and levels of tryptophan hydroxylase, a key enzyme of 5-HT production, were increased in the rostral ventromedial medulla (RVM). 5-HT released from the bulbospinal neurons may exert facilitatory effects on spinal nociceptive processing probably through 5-HT<sub>3</sub> receptors. We also demonstrated that descending facilitation from the RVM is required for the enhancement of formalin-evoked nocifensive behavior following repeated forced swim stress, since the destruction of the RVM with ibotenic acid led to prevent the enhancement of formalin-evoked nocifensive behavior in the forced swim group. Therefore, we speculate that certain brain areas, which are involved in both stress response and central pain circuitry, could be sensitized by chronic stress condition and show exaggerated response to pain stimulation, leading to hyperalgesia via descending facilitation. Stress-induced sensitization based on the morphological changes has been reported in neurons in the anterior cingulate cortex and amygdala, which are implicated in the emotional aspects of pain.

**Key words:** chronic pain, stress, RVM, 5-HT, ACC