

## 下垂体後葉ホルモン・オキシトシンと疼痛ならびに炎症調節作用との関連

松浦 孝紀<sup>1,2\*</sup>, 元嶋 尉士<sup>1,2</sup>, 川崎 展<sup>1</sup>, 大西 英生<sup>1</sup>, 酒井 昭典<sup>1</sup>, 上田 陽一<sup>2</sup><sup>1</sup>産業医科大学 医学部 整形外科学<sup>2</sup>産業医科大学 医学部 第1生理学

**要 旨:** 下垂体後葉ホルモンの一つであるオキシトシン(oxytocin: OXT)は, 視床下部室傍核(paraventricular nucleus: PVN)および視索上核(supraoptic nucleus: SON)の大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で産生され, 下垂体後葉(posterior pituitary: PP)に投射した軸索終末より血中に分泌される. OXTの生理的役割として子宮収縮, 乳汁分泌が古典的に知られてきたが, 近年では社会性や信頼関係にも関与していることが明らかになってきた. また, 鎮痛, 抗炎症, ストレス緩和ならびに摂食抑制作用なども有することが示唆されている. なお, OXT受容体は侵害受容情報の伝達に重要な脊髄後角にも存在することが報告されている. PVNの大細胞性領域の神経分泌ニューロンで産生されたOXTはPPより血中に分泌される. 一方, PVNの小細胞性領域のOXTニューロンは延髄および脊髄にもその軸索を投射しており, 自律神経系や疼痛調整に関与していると考えられているが, 詳細な機序については不明なところが多い. 本稿では, これまでの臨床研究ならびにOXT-単量体赤色蛍光タンパク1(monomeric red fluorescent protein 1: mRFP1)トランスジェニックラットを用い, 急性ならびに慢性疼痛・炎症モデルラットの視床下部神経核・PP・脊髄におけるOXT-mRFP1融合遺伝子の発現動態を可視化・定量化した自験例(動物研究)を中心に, OXTと疼痛ならびに炎症調節作用との関連について解説する.

**キーワード:** オキシトシン, 疼痛, 炎症, トランスジェニックラット.

(2016年7月19日 受付, 2016年10月7日 受理)

## はじめに

下垂体後葉ホルモンの一つとして知られるオキシトシン(oxytocin: OXT)の歴史は古く, 1906年Daleらによって妊娠と出産のプロセスを促進する物質として発見され, 強い子宮の収縮作用から“oxy(早い) + tocin(出産)”(oxytocin)と命名された. OXTは, Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>の9個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり, アミノ酸配列の第1, 6番目にシステイン(Cys)をもち, ジスルフィド(S-S)結合による環状構造をとっている[1]. OXTは視床下部室傍核(paraventricular nucleus: PVN)と視索上核(supraoptic nucleus: SON)の大細胞性神経分泌ニューロ

ンの細胞体で産生され, 下垂体後葉(posterior pituitary: PP)に軸索輸送・貯蔵され, 血管内に開口分泌され, OXT受容体を有する標的臓器に作用する. OXT受容体は7回膜貫通型Gタンパク共役型受容体であり, 3量体型GタンパクGαq/11とGiに共役している. OXT受容体は, 末梢臓器では子宮筋, 乳腺, 卵巣, 陰茎, 精巣のライデッヒ細胞, 腎臓, 心臓などに存在する. 中枢神経系では, 嗅球, 大脳皮質, 基底核, 辺縁系, 視床, 視床下部, 中心灰白質, 縫線核などに存在する[2].

分娩時の子宮筋収縮・授乳期の射乳反射は主に, 視床下部PVNおよびSONに局在する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で産生されたOXTによって惹起される. OXTは, 視床下部PVNの小細胞性神経分泌

\*対応著者: 松浦 孝紀, 産業医科大学 医学部 整形外科学講座, 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-691-7444, 7258, Fax: 093-692-0184, E-mail: t\_matuntun\_1223@med.uoeh-u.ac.jp  
現在所属先住所: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Medical Science Building, University of Toronto, 1 King's College Circle, Toronto, Ontario M5S1A8, Canada

ニューロンの細胞体でも産生されている。これらのニューロンの軸索は中枢神経系に投射しており、さまざまな生理作用を有することが分かり注目されている。近年、大細胞性神経分泌ニューロンで産生されたOXTがその細胞体および樹状突起からも開口分泌されることが明らかとなった[3]。この分泌を細胞体樹状突起分泌(somatodendritic release)と呼び、脳内での生理作用も注目されている。我々は、OXTが有するさまざまな生理作用のうち、急性および慢性疼痛・炎症ストレスとOXTとの関連について検討してきた。本稿では、臨床研究および動物研究(自験例)をもとに、疼痛ならびに炎症調節作用とOXTとの関連について概説する。

### OXTの生理的役割(古典的役割と最近の知見)

分娩末期や授乳期に末梢からの感覚情報(胎児頭下降による子宮口伸展刺激や乳児の乳頭吸吮刺激)が神経性に入力することにより、OXTニューロンが同期してバースト状に興奮し、PPに投射した軸索終末からOXTが循環血液中に分泌される。末梢の主な生理作用としては、分娩時の子宮筋収縮、授乳期の射乳であり、その他にも黄体機能の調節、卵の輸送、精管の収縮、水電解質代謝調節、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)分泌が知られている。

これらの古典的な生理作用の他に、学習および記憶過程、社会認識ならびに信頼形成、循環系の調整およびストレス応答に関与することが報告されている[2, 4-7]。新しい生理作用の一つとして、鎮痛・抗炎症効果についても興味もたれている[8, 9]。人およびげっ歯類において、OXTが鎮痛効果を示すことが報告されている[10-12]。OXTニューロンの軸索の投射先は知覚と疼痛閾値に関わる視床下部外の中枢神経(視床、中心灰白質、黒質線条体系、大脳辺縁系、青斑核、孤束核、脊髄など)に広く分布している[13]。視床下部OXT系の活性化は、さまざまな疼痛テストにおいて鎮痛効果をもたらすことが報告されている[14]。また、OXT受容体が視床に局在しており、OXTの免疫調節過程への関与が示唆されている[15]。

### 臨床研究からみた疼痛とOXT

OXTは妊娠・産褥期に主に分泌されるホルモンであり、これまでは産婦人科領域では陣痛促進剤として使用されてきた。妊娠・産褥期における疼痛の閾値について調べた臨床研究によると、妊娠・産褥期の疼痛閾値が高いことが報告されている[16]。また、外科手術後の患者には神経因性要素をもつ慢性疼痛が5-50%で起こるとされているが、女性では帝王切開後の慢性疼

痛の発現率は、開腹子宮切除後(非癌性)と比較すると1/10であると報告されている[17]。この発現率については、手術時間などの要素が含まれていないため、単純には比較できないが、妊娠・産褥期の女性において、OXTが慢性疼痛の発現を抑制している可能性がある。

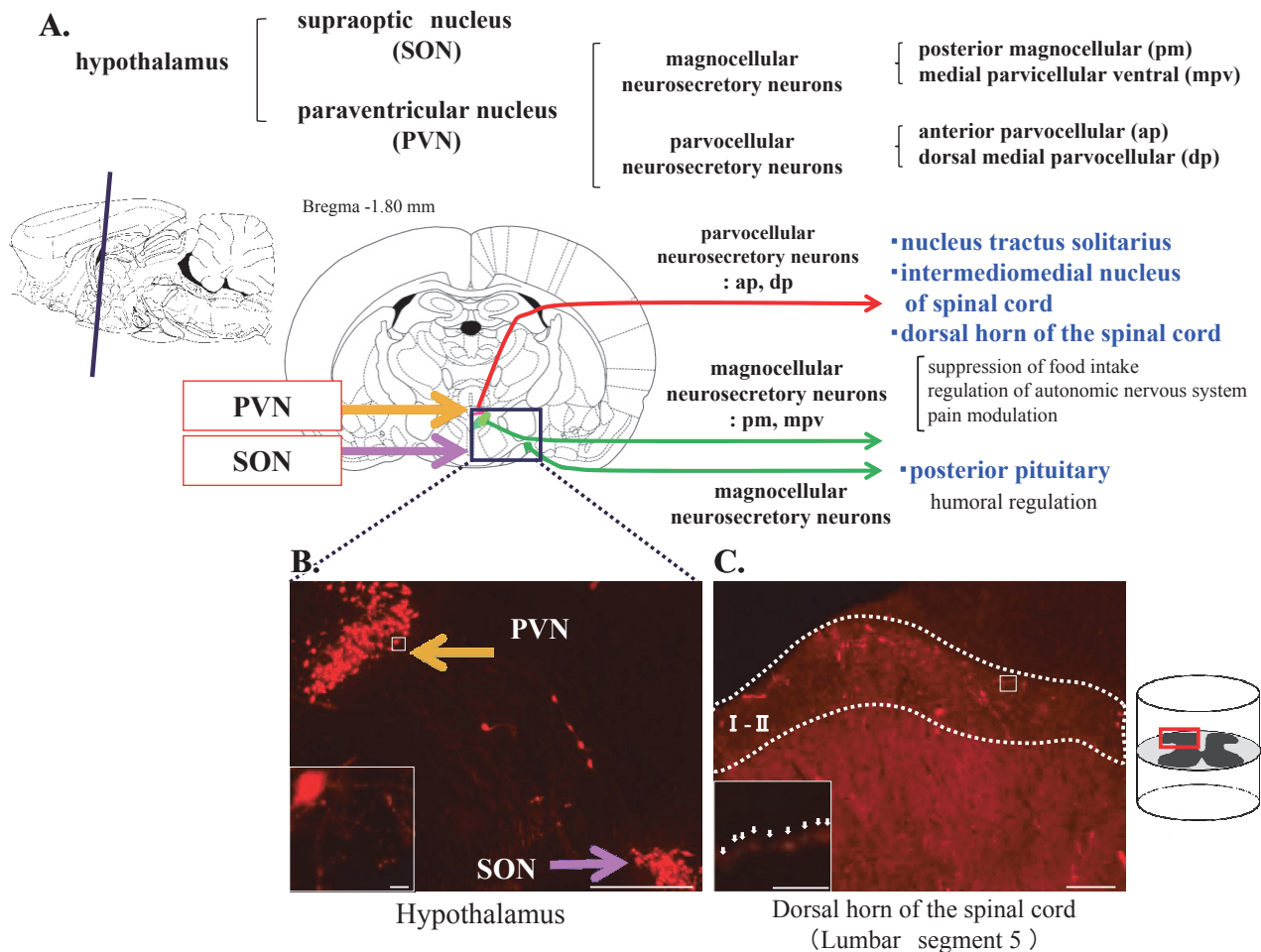
OXTは女性特有のホルモンではなく、男性でも産生・分泌されている。OXTを癌性疼痛患者の脳脊髄液に投与すると鎮痛効果を発揮するとの報告がある[10]。現在、OXTの髄腔内注射による鎮痛効果についての第1相試験がアメリカで行われており、今後、鎮痛薬としての創薬開発の検討もされている[18]。OXTの血中半減期は数分と非常に短いため、効果が持続しにくいという問題点を解決すべく、さまざまなアナログ製剤が開発されており[19]、臨床応用が待たれる。また、OXTは腎臓や心臓などの体内のさまざまな箇所を受容体があり、投与による副作用の面についても十分検討されなければならない。疼痛関連ではないが、OXTの鼻腔内投与が自閉症に対して有効である可能性が注目されており、国内においても治験が行われている[20]。

### 動物研究からみた疼痛(侵害受容)ならびに炎症反応とOXTの関連

げっ歯類の動物におけるOXTの鎮痛作用ならびに抗炎症作用が示唆されており、特にOXTの髄腔・皮下投与により鎮痛作用を示すこと[11, 12]、OXTの皮下投与により、カラゲニン皮下注射で引き起こされた炎症を抑制することが報告されている[9]。

OXTの侵害受容に対する反応・分泌経路として、2つの経路が示唆されている。その一つは、PVNおよびSONに局在する大細胞性神経分泌ニューロンの軸索がPPに投射し、PPから循環血液中にOXTが分泌され、循環血液中のOXTが後根神経節に作用して侵害受容に影響を与えているという経路(視床下部-神経下垂体系)。もう一つはPVNの小細胞性神経分泌ニューロンで産生されたOXTが、その投射先である中枢神経系へ直接作用する経路である。その投射先および作用部位として、中枢神経系および脊髄の各分節のレベルが示唆されているが、現在のところ詳細は不明である。脊髄では侵害受容に関与する脊髄後角のlaminae I-II層でOXT受容体が存在していることから、脊髄後角部でのOXTが疼痛(侵害受容)に関与することが示唆されている(視床下部-脊髄系)。我々は、視床下部-神経下垂体系ならびに視床下部-脊髄系の二つの経路に注目した(Fig. 1)。

今回著者らが動物研究で主に用いたのは、トランス



**Fig. 1. Localization, projection and function of oxytocin (OXT)-ergic neurons.** Localization, projection and function of oxytocin (OXT)-ergic neurons are shown A. OXT is synthesized in the paraventricular (PVN) and supraoptic (SON) nuclei of the hypothalamus. The magnocellular and parvocellular neurosecretory neurons were distinguished in the PVN. For further details OXT is synthesized, there are posterior magnocellular (pm) and medial parvocellular ventral (mpv) in the magnocellular neurosecretory neurons. While, there are anterior parvocellular (ap) and dorsal medial parvocellular (dp) in the parvocellular neurosecretory neurons. OXT have two regulations. 1st regulation is nerve regulation, which OXT from parvocellular neurosecretory neurons in the PVN directly project to the central nerve system such as nucleus tractus solitaries, intermediomedial nucleus of spinal cord and dorsal horn of the spinal cord. 2nd regulation is humoral regulation, which OXT is delivered to target organs from posterior pituitary via the bloodstream. The nerve regulation has functions such as suppression of food intake, regulation of autonomic nervous system and pain modulation. OXT-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) fluorescence was observed in the hypothalamus B, and dorsal horn of the spinal cord C with fluorescence microscopy. mRFP1 fluorescence was observed in neuronal axons in the paraventricular nucleus (PVN) with high-power fluorescence microscopy (B boxed regions). mRFP1 fluorescence was also present in the dorsal horn of the spinal cords C. Scale bars = 500  $\mu$ m B, 100  $\mu$ m C, and 10  $\mu$ m B, C boxed regions (Reproduced modification from ref. 23. Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H *et al* (2015): Fluorescent visualisation of OXT in the hypothalamo-neurohypophysial/-spinal pathways after chronic inflammation in oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 transgenic rats. *J Neuroendocrinol* 27: 636 – 646, Fig. No.2. OXT-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) fluorescence in the hypothalamus, and lumbar segment 5 of the spinal cord. with permission of the John Wiley and Sons.)

ジェニック技術にて蛍光タンパクによりOXTニューロンの可視化に成功したトランスジェニックラットである。当教室では、これまでにサンゴ系の蛍光タンパクであるDsRedの改変タンパクである単量体赤色蛍光タンパク1(monomeric red fluorescent protein 1: mRFP1)遺伝子をOXT遺伝子に組み込んだ融合遺伝子を用いて、トランスジェニックラットを作出することに成功している[21]。このOXT-mRFP1トランスジェニックラットを用いて、5日間の2%高張食塩水の飲水負荷により、視床下部PVN大細胞性神経分泌ニューロンおよびSONニューロンで*mRFP1* mRNAおよびmRFP1の赤色蛍光が著明に増加すること、およびPPへの投射経路である正中隆起内層を通過する軸索内に著明に増加したmRFP1の赤色蛍光が観察されることを示した、このトランスジェニックラットはOXTニューロンの生理学的研究に非常に有用なツールである[21]。我々は、急性ならびに慢性炎症・疼痛モデルに対するOXTの産生・分泌を、OXT-mRFP1トランスジェニックラットを用い、OXT-mRFP1融合遺伝子の発現を指標に可視化・定量化し、急性ならびに慢性疼痛・炎症モデルラットでのOXTの役割を検討した。

急性疼痛・炎症モデルには、痛みの行動学的研究で用いられるホルマリンテストを行った。方法としては、ラット両後肢足蹠に5%ホルマリンを100  $\mu$ l皮下注入して作製した。ホルマリンテストの疼痛逃避行動は2相性とされており、第1相は投与後0-10分、第2相は投与後10-40または60分である。慢性疼痛・炎症モデルには、関節リウマチの疾患モデルとして汎用されているアジュバント関節炎ラットを作製した。アジュバント関節炎(Adjuvant Arthritis; AA)ラットでは、結核死菌をラット尾根部に皮下接種するとTリンパ球(自己免疫)を介し、抗原接種後10日目頃から多関節炎症状が徐々に発症し、その後多関節の炎症症状が慢性化する。

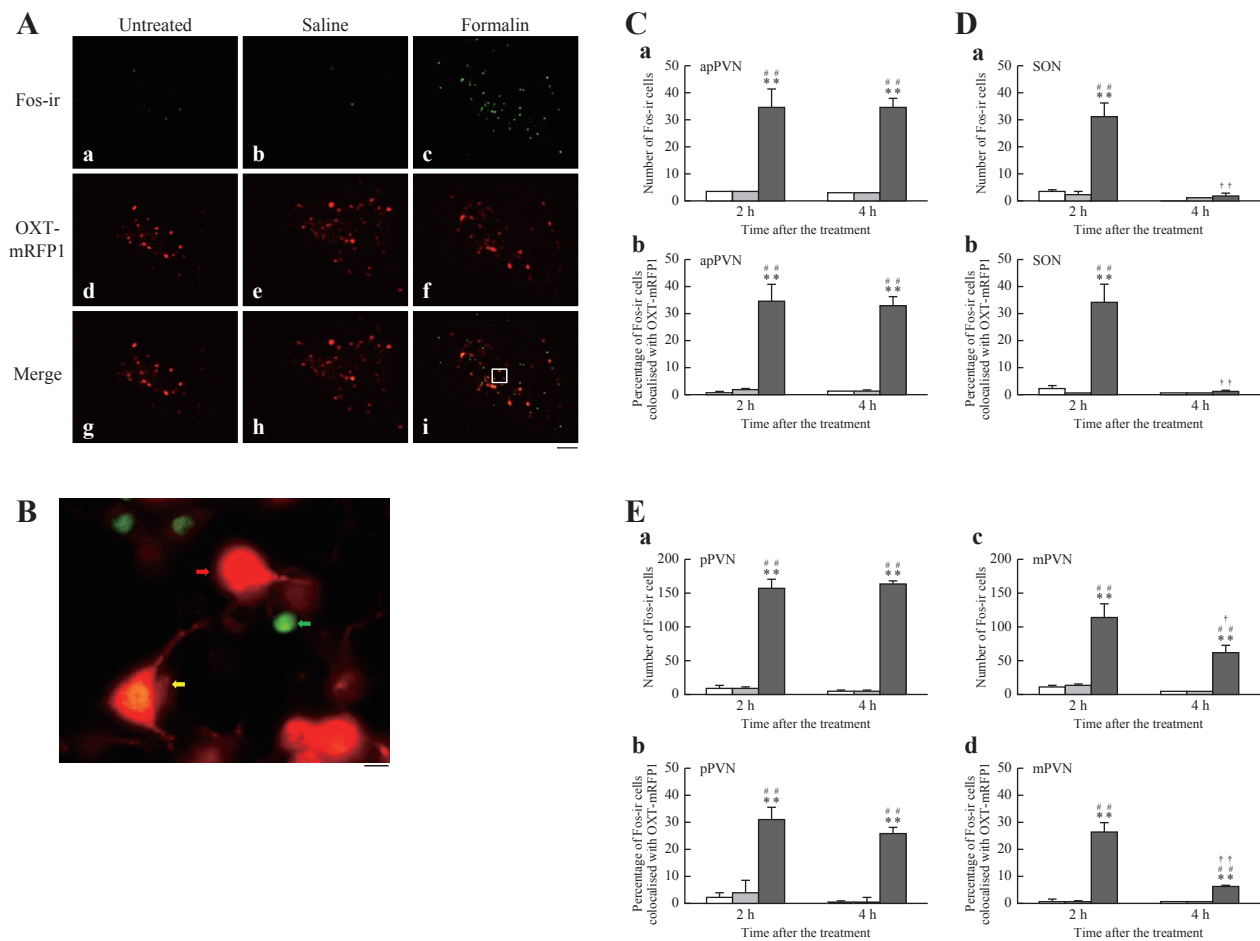
急性疼痛・炎症モデルでは、視床下部OXTの大細胞性ならびに小細胞性領域のニューロンでの*mRFP1* mRNAおよびmRFP1の赤色蛍光が対照群と比較すると著明に増加することが分かった。また、有意に血中のOXT濃度と、脊髄後角部mRFP1の赤色蛍光についても検討し、いずれも有意に増加していることが分かった。OXTを産生する大細胞性神経分泌ニューロンならびに小細胞性神経分泌ニューロンの反応性の相違について検討するために、神経活動の指標として汎用されるFosタンパクで免疫染色を行った。その結果、ホルマリン足部皮下注射刺激後、小細胞性ならびに大細胞性領域のOXTニューロンのいずれにおいても約30%でFosタンパクとの共存がみられ、小細胞性

領域のOXTニューロンの活動時間は、大細胞性領域のOXTのニューロンと比べて有意に長くみられることが分かった[22](Fig. 2)。小細胞性領域のOXTニューロンは急性疼痛・炎症モデルにおいて大細胞性領域のニューロンと比較し、より長期に関与している可能性がある。

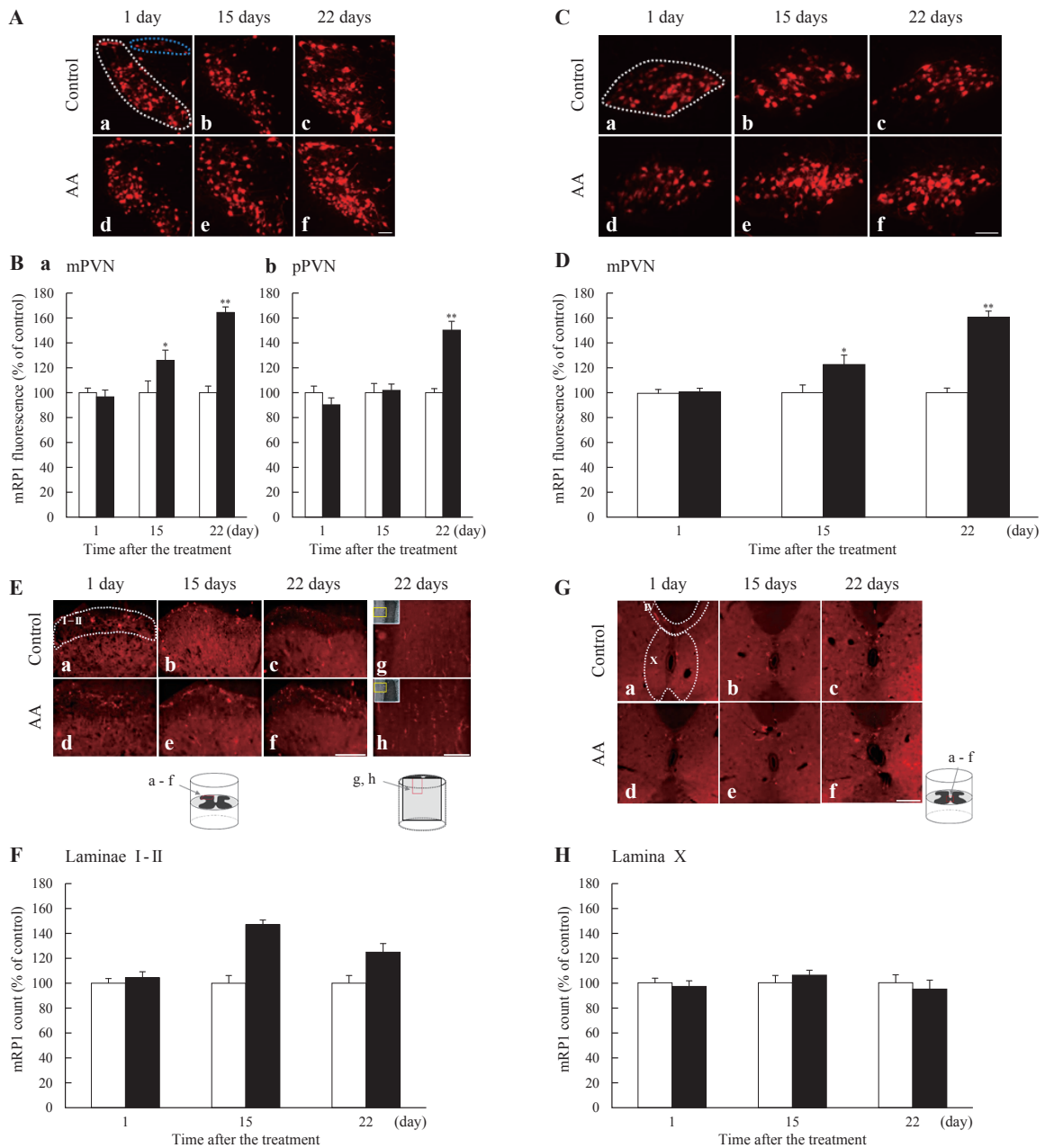
慢性疼痛・炎症モデルでは、関節炎が発症していない抗原接種1日後には、視床下部大細胞ならびに小細胞領域の*mRFP1* mRNAおよびmRFP1の赤色蛍光が対照群と比較しても有意な増加は認めなかったが、関節炎が発症した抗原接種15日後、22日後では、*mRFP1* mRNAおよびmRFP1の赤色蛍光が対照群と比較すると著明に増加することが分かった。血中のOXT濃度と脊髄後角部mRFP1の赤色蛍光についても調べたところ、いずれも増加している結果から[23, 24]、急性ならびに慢性疼痛・炎症モデルでは、ラット下垂体後葉系におけるOXTの産生・分泌の亢進および視床下部-中枢系(特に脊髄系)におけるOXT系が活性化していることが分かった。また、侵害受容に関与する脊髄内のOXTは、末梢からの侵害受容情報に関与していることが示唆された(Fig. 3)。

OXTが脊髄で鎮痛作用を引き起こすメカニズムは、抑制系脊髄介在ニューロンを前シナプス性に活性化し、ホスホリパーゼC $\beta$ (PLC $\beta$ )信号伝達経路の活性化が示唆されている。OXTの脊髄の選択的興奮性抑制は、抑制系のgamma aminobutyric acid (GABA)作動性ニューロンを増幅する作用により、末梢から脊髄後角へ伝えられた痛みは脊髄レベルで減弱している可能性がある[25]。OXTと強力な鎮痛物質として知られるオピオイドの関連性についても言及されており、OXTによって惹起された鎮痛効果がナロキソンによって抑制されることや、妊娠後期ではOXTが、内因性オピオイドによってその分泌が抑制されることが報告されている[26]。OXTを産生する大細胞性神経分泌ニューロンにはダイノルフィン( $\kappa$ 受容体に結合)が共存しており、PPの神経終末にもOXTとともにエンケファリン( $\delta$ 受容体に結合)が含まれている。OXTと共存しているオピオイドペプチドがPPおよび中枢神経系で同時に分泌されている可能性もある。

OXTの炎症調整メカニズムは、OXT受容体が炎症急性期の反応物質であるTリンパ球やマクロファージにも局在し[27]、免疫系を介して抗炎症効果を引き起こすことが示唆されている。*in vitro*の実験ではOXTがインターロイキンの分泌を減少させる[28]。また、ストレスに対する内分泌反応の主軸をなす視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸にも、OXTが関与している報告も



**Fig. 2.** The experiments of acute nociceptive model are shown, using oxytocin (OXT)-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) transgenic rats. Fos-ir cells (green) A-a-c, endogenous OXT-mRFP1 (red) A-d-f, and the merged image A-g-i of the anterior parvocellular paraventricular nucleus (apPVN) A-a-i shown. Sections were obtained A-a-i in untreated rats A-a, d, g, saline-injected rats A-b, e, h, and formalin-injected rats A-c, f, i 2 hours after the subcutaneous (s.c.) injection. The merged view was observed by high-power fluorescence microscopy B in A-i boxed regions. The green arrow indicates that the cell exhibits nuclear Fos-ir only, the red arrow indicates that the cell exhibits cytoplasmic OXT-mRFP1 only, and the yellow arrow indicates that cell expresses both nuclear Fos-ir and cytoplasmic OXT-mRFP1. The observed sites are shown in B. The number of Fos-ir cells C-a, D-a, E-a, c and the percentage of Fos-ir cells colocalised with OXT-mRFP1 C-b, D-b, E-b, d in the apPVN C-a, b, supraoptic nucleus (SON) D-a, b and PVN E-a-d in untreated, saline-injected, and formalin-injected rats 2 hours and 4 hours after the subcutaneous (s.c.) injection. The parvocellular (p) E-a, b and magnocellular (m) divisions E-c, d of the PVN were observed separately. Values are presented as means  $\pm$  SE ( $n = 6-7$  per group at each point). \*\*:  $P < 0.01$  compared with each untreated rats. #:  $P < 0.01$  compared with saline-injected rats. ††:  $P < 0.01$  compared with formalin-injected rats 2 hours after the injection. †:  $P < 0.05$  compared with formalin-injected rats 2 hours after the injection. Scale bars = 100  $\mu$ m A and 10  $\mu$ m B, □: Untreated, ■: Saline, ■: Formalin. (Reproduced modification from ref. 22. Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H *et al* (2016): Possible involvement of the rat hypothalamo-neurohypophysial/-spinal oxytocinergic pathways in acute nociceptive responses. *J Neuroendocrinol*. 28. doi: 10.1111/jne.12396, Fig. No.1 and 2. with permission of the John Wiley and Sons.)



**Fig. 3. The experiments of chronic nociceptive model are shown, using oxytocin (OXT)-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) transgenic rats.** OXT-mRFP1 fluorescence in the paraventricular nucleus (PVN) A-a-f, supraoptic nucleus (SON) C-a-f and the lumbar (L) segment 5 of the dorsal horn E-a-h and central canal area of the spinal cord G-a-f. Sections were obtained on days 1 (A-a, d, C-a, d, E-a, d, G-a, d), 15 (A-b, e, C-b, e, E-b, e, G-b, e), and 22 (A-c, f, C-c, f, E-c, f, g, h, G-c, f) in control (A-a, b, c, C-a, b, c, E-a, b, c, g, G-a, b, c) and AA (A-d, e, f, C-d, e, f, E-d, e, f, h, G-d, e, f) rats. In order to confirm the direction of the nerve fibers of mRFP1 fluorescence-positive granules, the dorsal horn of fixed spines were cut coronally E-g, h. The magonocellular (m) and parvocellular divisions (p) of the PVN were observed separately. The mPVN and SON are surrounded with white dotted lines and the pPVN is surrounded with a blue dotted line A-a, C-a. The average mRFP1 fluorescence intensities are shown for mPVN B-a, pPVN B-b and SON D. The numbers of mRFP1 fluorescence-positive granule in laminae I - II F, and lamina X G. Values are presented as means  $\pm$  SE ( $n = 6-8$  per group at each point). \*\*:  $P < 0.01$  compared with each untreated. \*:  $P < 0.05$  compared with each untreated. Scale bar (A, C, E, G) = 100  $\mu$ m.  $\square$ : Control,  $\blacksquare$ : AA. (Reproduced modification from ref. 23. Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H *et al* (2015): Fluorescent visualisation of Oxytocin in the Hypothalamo-neurohypophysial/spinal pathways after chronic inflammation in Oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 transgenic rats. *J Neuroendocrinol* 27: 636-646, Fig. No.3 and 4. with permission of the John Wiley and Sons.)

あり[29] OXTはストレス刺激により分泌され、そのストレス反応を軽減させることが示唆されている[30, 31]. OXT欠損マウスでは野生型マウスと比較して、急性ストレス負荷後の血中コルチコステロンレベルが高値を示す報告がされている[32]. OXTは血中のストレス誘導性副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)や視床下部の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)の遺伝子発現を減少させる報告がされている[29].

我々は末梢ならびに中枢のOXTの生理作用を検討するため、OXT受容体のターゲット・トキシンであるOXT-サポリンならびにOXT受容体拮抗薬(L-368, 899)を使用して、急性ならびに慢性疼痛・炎症モデルでの鎮痛・抗炎症作用およびAAラットでみられる摂食抑制などにOXT-OXT受容体シグナルが関与するかどうか検討した結果、OXT-サポリン髄腔内投与ラットでは、投与3週後にvon Freyテスト、Hot plateテストおよびホルマリンテスト(第1, 2相共に)、いずれにおいても知覚過敏性を示し、脊髄内のOXTは末梢からの温痛覚情報の抑制に関与していることが示唆された[22]. OXT-サポリンを第4脳室内に投与したラットではAAの関節炎症状には有意な増強は認めなかったが、OXT-サポリンを髄腔内に投与したラットではAAを引き起こした際に関節炎症状が有意に増強した。また、第4脳室内に投与したラットでは、AAで引き起こされる摂食抑制作用が有意に減弱した[33]. 以上より、AAラットではOXTは脊髄レベルにおいて抗炎症作用を有すること、後脳レベルにおいて摂食抑制作用を有することが示唆された。

脊髄レベルでの抗炎症作用のメカニズムについて我々は検討していないが、OXTが脊髄レベルにおいて交感神経調節作用を有することから[34]、交感神経系を介して抗炎症効果を引き起こすことや、OXT-サポリンにより脊髄のOXT受容体を有する細胞がアポトーシスを引き起こすことにより、周囲のグリア細胞が増加して炎症の増悪をもたらした可能性もある。

AA発症時の摂食抑制が後脳レベルのOXT受容体が関与することも自験例で示した。OXTは脳室内に投与すると、摂食抑制作用をもたらすことが報告されており[35]、この作用メカニズムには、迷走神経の入力を介して、視床下部-延髄の孤束核OXT下行系が活性化し、摂食抑制作用を引き起こす[36]. AAラットでは、増加した内因性のOXTが、OXT-サポリンにより後脳レベルにおけるOXTシグナルが阻害され、摂食抑制作用が減弱したと考えられる。自験例では、AA発症時の摂食抑制に、後脳レベルのOXTが関与していることを示した。

今後さらに中枢神経系のOXTの作用について注目が集まると考えられる。

## おわりに

下垂体後葉ホルモンであるOXTの分泌調節および抗侵害受容・抗炎症作用に対して基礎的な知見をもとに概説した。発見から100年以上経過しているが、現在でもさまざまな分野で盛んに研究が行われている。今後も、疼痛・炎症メカニズムを含め、生理的役割の分子基盤についてのさらなる解明が行われ、新たな鎮痛・抗炎症薬の創薬へ結びつくことを期待したい。

## 今後の展望

現在、疼痛分野では難治性疼痛の分野が注目されている。このメカニズムの一つとして、長期増強作用というシステムがある。これは、疼痛を記憶し、シナプスの伝導効率を変化させるシステムである。疼痛は、海馬や前部帯状回、小脳、脊髄後角などに情報として記憶され、シナプスの伝導効率を増強し、感覚情報をさらに増強(知覚過敏を引き起こす)するとされている。このシステムには、恐怖や不安という感情も関与しており、恐怖や不安はこのシステムを増強することが知られている。視床下部OXT系は、ストレスに対して抗不安作用を有し、脊髄レベルの疼痛調節作用の他に、中枢神経系を介した抗不安作用にて鎮痛作用を発揮する可能性がある。我々は今後も中枢神経系のOXTに着目したい。

## 謝辞

本論文は、日本学術振興会科学研究費補助金(新学術領域研究25113721、基盤研究(B)26860164、(B)25293055、(C)15K10500、(C)24592289、(C)25462391、若手研究(B)25293055)、ならびに平成26年度産業医学・産業保健重点研究の研究助成によって得られた研究成果の一部である。また、野中有紀氏ならびに將口加奈子氏の技術支援に深謝する。

## 引用文献

1. Young W Sr & Gainer H (2003): Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. *Neuroendocrinology* 78: 185-203

2. Striepens N, Kendrick KM, Maier W & Hurlmann R (2011): Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol* 32: 426–450
3. Ludwig M & Leng G (2006): Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci* 7: 126–136
4. Tobin VA, Hashimoto H, Wacker DW *et al* (2010): An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition. *Nature* 464: 413–417
5. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U & Fehr E (2005): Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435: 673–676
6. Gutkowska J, Jankowski M & Antunes-Rodrigues J (2014): The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res* 47: 206–214
7. Onaka T, Takayanagi Y & Yoshida M (2012): Roles of oxytocin neurones in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *J Neuroendocrinol* 24: 587–598
8. Lund I, Ge Y, Yu LC *et al* (2002): Repeated massage-like stimulation induces long-term effects on nociception: contribution of oxytocinergic mechanisms. *Eur J Neurosci* 16: 330–338
9. Petersson M, Wiberg U, Lundeberg T & Uvnas-Moberg K (2001): Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides* 22: 1479–1484
10. Madrazo I, Francobourland RE, Leonmeza VM & Mena I (1987): Intraventricular Somatostatin-14, Arginine Vasopressin, and Oxytocin - Analgesic Effect in a Patient with Intractable Cancer Pain. *Appl Neurophysiol* 50: 427–431
11. DeLaTorre S, Rojas-Piloni G, Martinez-Lorenzana G, Rodriguez-Jimenez J, Villanueva L & Condes-Lara M (2009): Paraventricular oxytocinergic hypothalamic prevention or interruption of long-term potentiation in dorsal horn nociceptive neurons: electrophysiological and behavioral evidence. *Pain* 144: 320–328
12. Gutierrez S, Liu B, Hayashida K, Houle TT & Eisenach JC (2013): Reversal of peripheral nerve injury-induced hypersensitivity in the postpartum period: role of spinal oxytocin. *Anesthesiology* 118: 152–159
13. Gimpl G & Fahrenholz F (2001): The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81: 629–683
14. Condes-Lara M, Martinez-Lorenzana G, Rodriguez-Jimenez J & Rojas-Piloni G (2008): Paraventricular hypothalamic nucleus stimulation modulates nociceptive responses in dorsal horn wide dynamic range neurons. *Neurosci Lett* 444: 199–202
15. Geenen V, Legros JJ, Franchimont P, Baudrihay M, Defresne MP & Boniver J (1986): The neuroendocrine thymus: coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus. *Science* 232: 508–511
16. Goolkasian P & Rimer BA (1984): Pain reactions in pregnant women. *Pain* 20: 87–95
17. Brandsborg B (2012): Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan Med J* 59: B4374
18. Eisenach JC, Tong C & Curry R (2015): Phase I safety assessment of intrathecal oxytocin. *Anesthesiology* 122: 407–413
19. de Araujo AD, Mobli M, Castro J *et al* (2014): Selenoether oxytocin analogues have analgesic properties in a mouse model of chronic abdominal pain. *Nat Commun* 5: 3165
20. Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H *et al* (2015): Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain* 138: 3400–3412
21. Katoh A, Fujihara H, Ohbuchi T, Onaka T, Hashimoto T, Kawata M, Suzuki H & Ueta Y (2011): Highly visible expression of an oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 fusion gene in the hypothalamus and posterior pituitary of transgenic rats. *Endocrinology* 152: 2768–2774
22. Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H *et al* (2016): Possible involvement of the rat hypothalamo-neurohypophysial/-spinal oxytocinergic pathways in acute nociceptive responses. *J Neuroendocrinol* 28. doi: 10.1111/jne.12396
23. Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H *et al* (2015): Fluorescent visualisation of Oxytocin in the hypothalamo-neurohypophysial/-spinal pathways after chronic inflammation in Oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 transgenic rats. *J Neuroendocrinol* 27: 636–646
24. Suzuki H, Onaka T, Kasai M *et al* (2009): Response of arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein fusion gene in the hypothalamus of adjuvant-induced arthritic rats. *J Neuroendocrinol* 21: 183–190
25. Ku CY, Qian A, Wen Y, Anwer K & Sanborn BM



- (1995): Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase-C activities via coupling to G alpha q/11. *Endocrinology* 136: 1509-1515
26. Russo R, D'Agostino G, Mattace Raso G, Avagliano C, Cristiano C, Meli R & Calignano A (2012): Central administration of oxytocin reduces hyperalgesia in mice: implication for cannabinoid and opioid systems. *Peptides* 38: 81-88
  27. Kimura T (1995): Investigation of the oxytocin receptor at the molecular level. *Adv Exp Med Biol* 395: 259-268
  28. Spangelo BL, deHoll PD, Kalabay L, Bond BR & Arnaud P (1994): Neurointermediate pituitary lobe cells synthesize and release interleukin-6 in vitro: effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Endocrinology* 135: 556-563
  29. Ochedalski T, Subburaju S, Wynn PC & Aguilera G (2007): Interaction between oestrogen and oxytocin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *J Neuroendocrinol* 19: 189-197
  30. Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, Wood SA, Lightman SL & Ingram CD (2004): Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity. *J Neurosci* 24: 2974-2982
  31. Neumann ID (2002): Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Prog Brain Res* 139: 147-162
  32. Amico JA, Miedlar JA, Cai HM & Vollmer RR (2008): Oxytocin knockout mice: a model for studying stress-related and ingestive behaviours. *Prog Brain Res* 170: 53-64
  33. Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H *et al* (2016): Effects of central administration of oxytocin-saporin cytotoxin on chronic inflammation and feeding/drinking behaviors in adjuvant arthritic rats. *Neurosci Lett* 621: 104-110
  34. Sansone GR & Komisaruk BR (2001): Evidence that oxytocin is an endogenous stimulator of autonomic sympathetic preganglionics: the pupillary dilatation response to vaginocervical stimulation in the rat. *Brain Res* 898: 265-271
  35. Arletti R, Benelli A & Bertolini A (1989): Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 10: 89-93
  36. Sawchenko PE & Swanson LW (1982): Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 205: 260-272
-

## Relationship Between Oxytocin and Pain Modulation and Inflammation

Takanori MATSUURA<sup>1,2</sup>, Yasuhito MOTOJIMA<sup>1,2</sup>, Makoto KAWASAKI<sup>1</sup>, Hideo OHNISHI<sup>1</sup>, Akinori SAKAI<sup>1</sup> and Yoichi UETA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555

<sup>2</sup>Department of Physiology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

**Abstract :** Oxytocin (OXT), which is a well-known neurohypophysial hormone that is synthesized in the paraventricular (PVN) and supraoptic nuclei (SON) of the hypothalamus, is secreted from the posterior pituitary (PP) into the systemic circulation, where it plays an essential role in reproduction, especially during and after childbirth. Many recent studies have shown that OXT contributes to the modulation of several functions, such as social recognition, trust building, anti-nociception, anti-inflammation, stress relief and suppression of feeding. However, little is known about the neuronal networks responsible for OXT effects. Endogenous OXT has two regulations: the 1st regulation is humoral regulation, in which OXT is delivered to target organs from PP via the bloodstream; the 2nd regulation is nerve regulations, in which OXT from parvocellular neurosecretory neurons in the PVN directly project to the central nerve system (CNS). OXT binding sites, as well as OXT receptor expression, are located in various regions of the CNS, including the dorsal horn of spinal cord in rats, where it plays an important role in nociception. We examined the response to acute and chronic nociception/-inflammation in rat models using OXT-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) transgenic rats. We used formalin test as acute nociceptive/-inflammatory rat models and adjuvant arthritis as chronic nociceptive/-inflammatory rat models. We studied the effects of acute and chronic nociception/-inflammation on OXT-mRFP1 expression in the hypothalamus, posterior pituitary and spinal cord, and examined the role that OXT plays in acute and chronic nociceptive responses in rats. This review focuses on pain modulation and anti-inflammation by OXT according to previous clinical and animal research.

**Key words:** oxytocin, pain modulation, inflammation, transgenic rats.