

〔総説〕

ストレス誘発鎮痛

高橋正克*

*長崎大学薬学部薬物学教室

(1991年9月18日受理)

要約: ストレス誘発鎮痛 (stress-induced analgesia, SIA) は、各種のストレス、たとえばフットショック、拘束、水浸、強制水泳、寒冷、絶食、闘争などによって鎮痛効果が発現する現象で、痛みを緩解して、環境への適応を図る、生体の内因性防御機構発動の結果と考えられる。ストレス負荷は、脳下垂体から ACTH や β -endorphin を遊離させることも知られており、したがって SIA 発現に内分泌系、内因性オピオイドの関与も示唆されており、ストレスの種類によってこれらの機構が複雑に組み合わされて発現すると考えられる。SIA 研究は、このような生体防御反応機構を解明する上で意義深い。ここでは、身体的ストレスとしてのフットショック (FS) および強制水泳 (SW) ストレスと、情動反応にのみ曝露される心理的 (PSY) ストレスを中心に、SIA 発現機構におけるオピオイド系、内分泌系、不安、恐怖など情動要因の関与や役割を、当研究室の成績を含めて考察する。さらに、ストレスの多様な生理作用のうち morphine 耐性形成抑制作用についての作用機構に関する若干の知見を述べる。

キーワード: 身体的ストレス、心理的ストレス、ストレス誘発鎮痛、オピオイド、morphine 耐性

戦時中にパイロットが、負傷しているのも忘れ、うまく着陸した話や、競技中の選手が負傷している痛みを感じないといった事実を示されるように、特殊な状況下では痛みが抑えられることはよく知られている。動物においても、各種のストレス、たとえばフットショック、拘束、水浸、拘束水浸、強制水泳、闘争などによって鎮痛効果が発現することが知られており、一般にストレス誘発鎮痛 (stress-induced analgesia, SIA) と呼ばれている。ストレス負荷によって、脳下垂体から ACTH や β -endorphin が遊離することも知られており、したがって SIA 発現に内因性オピオイドが関与していることが示唆されている。事実、

麻薬拮抗薬 naloxone (NLX) によってその鎮痛効果が拮抗される報告もなされている。しかし、ストレスの種類によっては他の機構を介することも示唆されている。

痛みは、元来、生体の警告反応であるが、長期にわたる痛みは耐え難い苦痛で、かえって生体に数々の身体的、精神的障害をもたらす。このような痛みを緩解するものとして生体には内因性防御機構が備えられており、SIA はこの防御機構の発動の結果と考えられる。SIA 研究は、このような生体防御反応機構を解明する上で意義深い。

従来、SIA の研究には、いわゆる身体的ストレスが主流であるが、ストレスには不安や恐怖など心理的要因が大きく関与している。したがって、本稿では、身体的ストレスであるフットショック

* 〒852 長崎市文教町 1-14
(別刷請求先: 高橋正克)

略語 ACTH: adrenocorticotrophic hormone, AVP: arginine vasopressin, BZP: benzodiazepine, β -CCE: β -carboline-3-carboxylic acid ethyl ester, CCWS: continuous cold water swim, CLO: clonidine, CIM: cimetidine, CWS: cold water swim, DZP: diazepam, DXM: dexamethasone, FS: footshock, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, ICWS: intermittent cold water swim, IW: immobilization-water immersion, MOR: morphine, NLX: naloxone, nor-BNI: nor-binaltorphimine, NTI: naltrindole, PSY: psychological, PTZ: pentylenetetrazole, SIA: stress-induced analgesia, SW: forced swim, YOH: yohimbine

(footshock, FS) および強制水泳 (forced swim, SW) ストレスと、情動反応にのみ曝露される心理的 (psychological, PSY) ストレスを取り上げ、SIA 発現機構におけるオピオイド系、内分泌系、不安、恐怖など情動要因の関与や役割を、当研究室の成績を含めて考察する。さらに、ストレスの多彩な生理作用のうち morphine (MOR) 耐性形成抑制作用についての作用機構に関する若干の知見を述べる。

SIA 発現機構について

1. SIA とオピオイド受容体 (鎮痛の面から)

1976 年に、三つの研究室から SIA に関する報告がなされた。Akil et al (1976) は FS ストレス (3 mA, 1 s duration, 1 pulse/5 s) を 30 分または 60 分間ラットに負荷すると鎮痛効果がみられ、これに一致して脳内オピオイド様物質が増加すること、また NLX によって鎮痛効果が部分的に拮抗されることを見いだした。さらに、この FS ストレスの連日負荷によって、鎮痛効果やオピオイド様物質の増加が消失することも示した。Rosecrans & Chance (1976) は連日の FS ストレスでの恐怖条件づけによって鎮痛効果 (autoanalgesia) が発現すること、これに伴い Leu-enkephalin 結合量が減少することを報告した (Chance et al, 1978)。Hayes のグループは、FS のほか、遠心回転、高張食塩水投与とストレスによっても鎮痛効果が発現し、その強度や持続性は、ストレスの種類によって異なることを示した。また、ether 吸入や水平振動ストレスでは鎮痛効果を見いだせず、ストレスの種類によっては必ずしも鎮痛効果を伴わないことを示した (Hayes et al, 1976; 1978)。その後、強制寒冷水泳 (Bodnar et al, 1978 b), 2-deoxyglucose 投与 (Bodnar et al, 1978 a), 絶食 (Bodnar et al, 1978 c; McGivern et al, 1979), 性行動 (Crowley et al, 1977; Komisaruk & Wallman, 1977), 拘束 (Amir & Amit, 1978; Bhattacharya et al, 1978), 熱刺激 (Kulkarni, 1980), 闘争 (Miczek et al, 1982) などによる SIA が報告された。

SIA に関する研究はラットを使用したものが多

いが、著者らはマウスで行っている。Fig. 1 に負荷方法を示す。FS では装置 (実際は communication box で、床にプレートを敷かない) にマウスを入れ、床グリッドを通じ、2 mA (初期の実験では 90 V), 1 s duration, 1 pulse/5 s の FS ストレスを 30 分間負荷すると、負荷直後に最も強く、10~15 分で消失する鎮痛効果が検出される。この FS-SIA は NLX 2 mg/kg を 10 分前に処置するとほぼ完全に拮抗された。プラスチック製の小箱に入れて運動を拘束し、25°C の水中に首から上だけを出して 30 分間浸した拘束水浸 (immobilization-water immersion, IW) ストレスによっても鎮痛効果が発現するが、NLX を処置しても鎮痛効果は約 50% しか減弱しなかった (Izumi et al, 1983)。強制水泳 (SW) は 40 (L) × 35 (W) × 20 (H) の水槽を用い、水深 15 cm, 水温 20°C で 3 分間泳がせると、FS とほぼ同程度の強い鎮痛効果が得られる。しかし、SW-SIA は NLX を前処置しても拮抗されなかった (Takahashi et al, 1987)。

ところで、従来の SIA 研究では、ここに述べた FS, IW, SW などいわゆる身体的ストレスが多く用いられているが、ストレスには不安や恐怖など心理的要因が大きく関与している。著者らは communication box (Fig. 2) を用いて、直接的な身体へのストレス負荷を避けて、Fig. 1 に示したように、FS を受けている動物の行動を隣りで見させて、不安や恐怖などを惹起し情動要因を変化させる心理的 (PSY) ストレスをマウスに 5 分間負荷した。PSY-SIA の強度は、身体的ストレスによる SIA と比べ、1/2 程度の鎮痛効果である。しかし、興味深いことに、PSY-SIA は NLX の前処置によって tail pinch 法で測定すると拮抗がみられるが、tail flick 法では NLX の効果はみられなかった (Takahashi et al, 1987)。一方、FS- および SW-SIA に対する NLX の拮抗作用には鎮痛効果測定法による相違は認められない (Fig. 3)。これらの成績は、FS-SIA はオピオイド系、SW-SIA はオピオイド系以外の機構でそれぞれ発現することを示している。また、PSY-SIA はオピオイド受容体を介するものの、FS-SIA 発

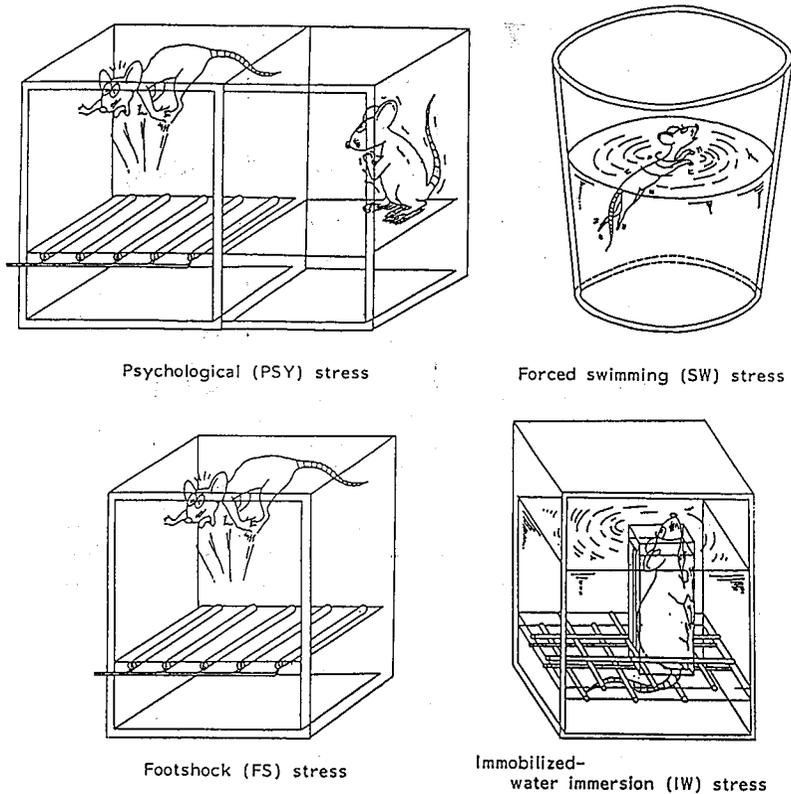


Fig. 1 Method of exposure to various stresses for the production of SIA.

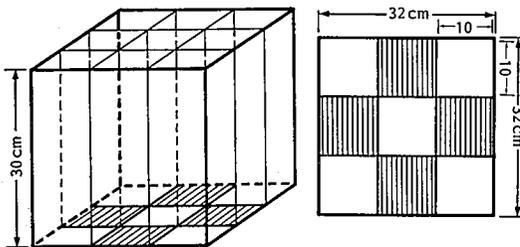


Fig. 2 Communication box to expose the animal to PSY-stress.

現機構とは異なることを示唆しており、この相違はオピオイド受容体の多様性によると考え、PSY-SIA の NLX による拮抗様式が κ 受容体作動薬 U-50,488H のそれと類似することから、PSY-SIA が κ 受容体を介して発現する可能性を見いだしたが、直接的な証明には至らなかった (Takahashi et al, 1987).

しかし最近、オピオイド受容体タイプにそれぞれ

れ選択的な作動薬、拮抗薬が開発され、受容体タイプの研究は著しく進んだ。著者らもこれらの選択的拮抗薬を用い、SIA 発現に關する受容体タイプを検討した。PSY-SIA は選択的 κ 受容体拮抗薬の nor-binaltorphimine (nor-BNI) によって完全に抑制されるが、FS- および SW-SIA は影響を受けなかった (tail pinch 法)。選択的 δ 受容体拮抗薬 naltrindole (NTI) は FS-SIA を一部抑制するものの、PSY-, SW-SIA には影響しないことがわかった (Fig. 4)。これらの成績をまとめると、FS- および PSY-SIA 発現にはオピオイド受容体機構が関与するが、両者の機構は異なり、FS-SIA には主として μ 受容体と一部 δ 受容体が、PSY-SIA には主として κ 受容体機構が関与し、SW-SIA の発現にはオピオイド系以外の機構が関与するものと思われる (Takahashi et al, 1990)。

FS-SIA に関しては、オピオイド系を介して発現するもの (Chesher & Chan 1977; Madden et

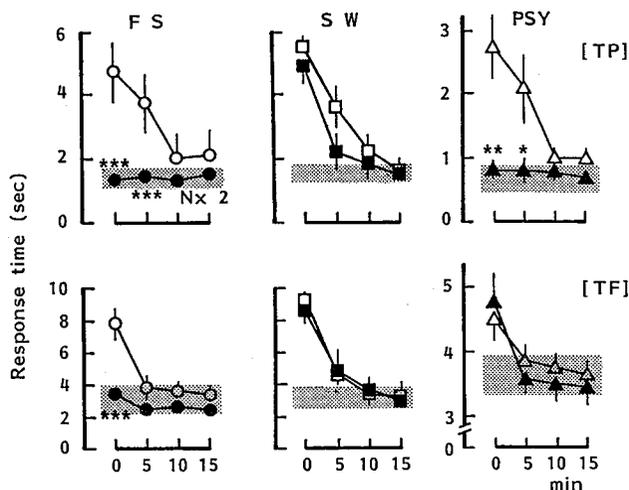


Fig. 3 Comparison of the antagonism by NLX of FS-, SW- and PSY-SIA (Takahashi et al, 1987). TP: tail pinch method, TF: tail flick method. Two mg/kg of NLX was given 10 min before exposure to each stress (closed symbols). *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ vs saline control.

al, 1977; Drugan et al, 1981),あるいは介さないものがみられる (Hayes et al, 1976; 1978). この原因として負荷条件, 刺激部位の相違が考えられるが, これらのわずかな相違が大きく影響する場合もある. たとえば, Lewis et al (1980; 1982; 1983; 1984) は, 関与する機構が FS ストレス負荷時間の相違によるものと考え, FS ストレスの長時間間欠負荷 (3 mA, 1 s pulse/5 s, 30 分間, または 2.5 mA, 20 分間) による鎮痛は NLX で拮抗されるが, 短時間持続負荷 (2.5 mA または 3 mA, 3 分間連続) によるそれは NLX で拮抗されないことを示した. なお, Panerai et al (1984) はこの FS-SIA ('non-opioid' SIA) が κ 受容体を介するとしている.

一方, 電流強度による相違として, Gogas et al (1986) は, 同じ 3 分間の FS 持続負荷で, 3.5 mA による SIA は NLX で拮抗されず, 2.0 mA によるそれは NLX で拮抗されるとしている. また, Lewis et al (1982; 1984) と同様, 2.5 mA による SIA は NLX で拮抗されない.

Terman et al (1983a) は, 2.5 mA の FS を短時間 (3 分間) 連続負荷した時にみられる鎮痛効果が, 一部の個体では naltrexone によって拮抗されることから, 負荷時間の詳細な検討を行い,

3 分間に比べ, 4~5 分間のほうがオピオイド系の関与はさらに小さく, 1~2 分間では逆にオピオイド系のみ関与することを示した.

一方, Grau et al (1981) は, 5 s の FS ストレスの刺激回数が 20 回の時にみられる鎮痛効果は naltrexone で拮抗されないが, 80 回でのそれは拮抗されるなど, 刺激回数の増加に伴いオピオイド系の関与が増大することを示した.

さらに, FS ストレスを負荷した部位に依存して SIA へのオピオイド, 非オピオイド系の関与が相違することを Watkins & Mayer (1982) が報告した. ラット前肢に FS ストレスを負荷した時にみられる鎮痛効果は低用量の NLX で消失し, MOR 耐性動物では鎮痛効果は認められないが, 後肢への刺激によるそれは NLX で拮抗されず, また MOR 耐性動物でも鎮痛効果の減弱はみられない.

強制寒冷水泳ストレス (cold water swim, CWS) でも同様, 間欠的負荷 (intermittent cold water swim, ICWS, 2°C, 10 s 水泳, 10 s 回復を 6 分間, 18 回) によって惹起された鎮痛はオピオイド受容体を介する (Girardot & Holloway, 1984a; 1984b) が, 持続的負荷 (continuous cold water immersion, CCWS, 2°C, 3.5 分間) によるそれ

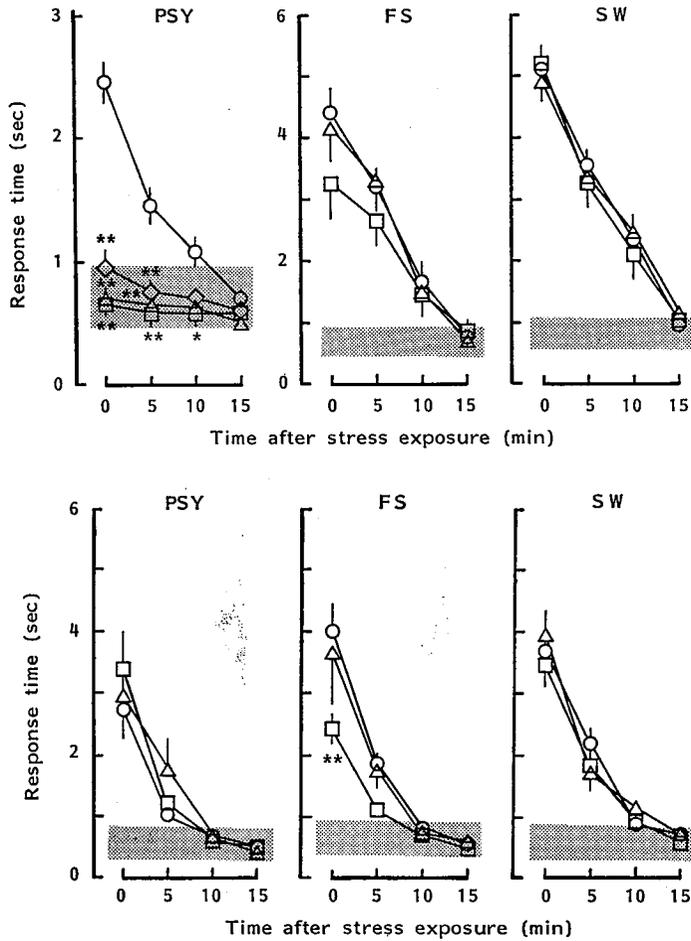


Fig. 4 Comparison of the antagonism by nor-BNI, a κ opioid receptor antagonist (upper panel) and by NTI, a δ opioid receptor antagonist (lower panel) of PSY-, FS- and SW-SIA (Takahashi et al, 1990). nor-BNI (\diamond , 0.5; \triangle , 1; \square , 2 mg/kg), NTI (\triangle , 10; \square , 20 mg/kg), *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ vs saline control.

はオピオイド系以外の機構を介するといわれる (Bodnar et al, 1978b).

著者らの SW 負荷条件は冷水ではなく 20°C であるが、3 分の持続的負荷によって誘発される SW-SIA にいずれのオピオイド受容体タイプも介していないとの成績を得たが、Willow et al (1980), Jackson & Kitchen (1989), Kitchen & Pinker (1990) は同じ水温、時間条件で SW-SIA がオピオイド系を介して発現していることをそれぞれマウス、ラットで報告している。Kitchen & Pinker (1990) はそのなかで、20 日齢ラットでの SW-SIA は μ 受容体が、25 日齢や成熟ラット

では δ 受容体がそれぞれ関与していると述べている。しかし、Lal et al (1978) によれば、マウスの 22°C での SW (5 分間)-SIA は NLX 10 mg/kg によっても拮抗されず、ラットでの CWS (5 分間)-SIA も同様の成績であったという。

ラットを金網、ホルダーなどで包み込み、不動状態に保持する拘束 (restraint, immobilization) ストレスでも鎮痛効果が発現する。30 あるいは 60 分間の拘束による SIA は NLX で拮抗されることからオピオイド系を介して発現すると考えられる (Amir & Amit, 1978; Greenberg and O'Keefe, 1982; Kulkarni, 1980)。しかし、

5分間の拘束による SIA は NLX で拮抗されない (Jorgensen et al, 1984). 著者らの IW (25°C, 30 分間)-SIA では, NLX で約 50% しか減弱しなかった (Izumi et al, 1983). このことは, 拘束によるオピオイド系と, 水浸による非オピオイド系の両方が SIA 発現に関与している可能性を示している.

マウス間の闘争による SIA も報告されている. Miczek et al (1982) は, 飼育ケージのなかへ侵入マウス (intruder) を入れると, 居住マウス (resident) の攻撃 (噛みつき) を受けるが, その時負けたマウスに鎮痛効果が発現し (social conflict analgesia, defeat-induced analgesia), この効果は NLX によって用量依存的に拮抗されることを示した. Teskey et al (1984) および Rodgers & Randall (1985) も, 闘争で負けたマウスにみられる鎮痛効果が NLX で拮抗されることを報告している.

一方, いわゆる communication box を用いた PSY-SIA に関する報告は, 著者らが知る限りほとんどないが, Jansen & Smith (1982) は FS ストレス負荷ラットとペアにして情動反応にのみ曝露されたラットに鎮痛効果が発現することを見だし (emotiogenic analgesia), これが NLX で拮抗されることからオピオイド受容体を介していることを示した. PSY-SIA の発現に κ 受容体が重要であることを著者らは示したが, この報告では NLX を 10 mg/kg と高用量を用いているため, κ 受容体に関与していることを否定するものではない.

音刺激による SIA も知られている. ラットへ 2 分間の連続的な音刺激 (96 db, 8 kHz) を負荷した時, 鎮痛効果が発現し (audiogenic analgesia), この効果は NLX で拮抗されない (Jansen & Smith, 1982). また, ストレス負荷ラットから放出されるにわが, ストレスを負荷しないラットに鎮痛効果を発現したとの報告もある (Fanselow, 1985).

一方, 小動物を捕食する習性のある動物 (predator) との遭遇によって, 弱小動物に防御機構として内因性痛覚抑制系が発動するとの興味深い実験

も報告されている. Lester & Fanselow (1985) は, ラットをネコ (natural predator) に曝露させた時, 両者は透明のアクリル板で遮られて直接接触はできないにもかかわらず, ラットに鎮痛効果が発現することを示した. この鎮痛効果は naltrexone によって抑制された. Kavaliers (1988) は, マウスをイタチ (natural predator) から 1 m 離れた直接みえないところにおいても, においや音によってマウスに鎮痛効果が発現することを見だしている. Hendrie (1991) は, マウスに録音したフクロウ数種 (predator) の鳴き声を 2 分間聴かせた時, マウスにオピオイド受容体を介した鎮痛効果が発現することを示した. いずれの実験でも, 対照とした non-predator に対する反応は弱いあるいは認められない.

FS ストレスを負荷した環境へ戻した時に認められる条件自発鎮痛 (autoanalgesia, behaviorally-activated antinociception, conditioned fear-induced antinociception) の発現には, 心理的要因が大きく関与していると思われるが, NLX, diazepam (DZP) で拮抗されず, MOR との交差耐性も成立しない. しかし, オピオイドの作用発現に重要とされる 5-HT 下行性痛覚抑制経路の遮断によって減弱するなど, オピオイド系機構の関与も示唆される (Chance & Rosecrans, 1979 a; 1979 b; Chance, 1980). 最近, Przewlocka et al (1990) は, この鎮痛効果が NLX や 5-HT 系抗不安薬 ipsapirone で拮抗されることを報告している.

一方, ある種のストレス負荷では鎮痛とは逆に痛覚過敏になることも報告されている (Vidal & Jacob, 1982).

各種の SIA が, オピオイド受容体を介するか否かを調べる薬理学的的方法としては, NLX などによる拮抗実験のほか, 交差耐性実験がある.

著者らは, FS ストレスを 1 日 1 回, 3 日間反復負荷して FS-SIA 耐性とした動物を用い, 4 日目に MOR を投与したところ鎮痛効果の減弱がみられ, また, MOR を 3 日間反復投与した MOR 耐性動物においては FS-SIA は有意に減弱され, MOR 鎮痛と FS-SIA 間には交差耐性が成立し

た。さらに、MOR 耐性動物では PSY-SIA は減弱されたが、PSY-SIA 耐性動物では MOR 鎮痛は減弱されず、一方向性の交差耐性がみられた。各 SIA 間では、FS-SIA と IW-SIA 間、FS-SIA と SW-SIA 間に交差耐性はみられず、FS-SIA 耐性動物ではむしろ IW-SIA が著明に増強された (Izumi et al, 1983; Takahashi et al, 1987)。これらの成績は、FS-SIA がオピオイド受容体を介して発現すること、PSY-SIA の発現にもオピオイド機構が関与すること、また SW-SIA と FS-SIA の発現機構が異なることをさらに証明するものである。

ところで、FS-SIA と MOR 鎮痛の交差耐性は多くの報告で認められているが、一方では成立しないとの報告もある。しかし、いずれもオピオイド受容体を介して FS-SIA が発現する条件下では MOR との交差耐性が認められ、非オピオイド性の場合には、交差耐性は成立しないなど、NLX による拮抗の成績と交差耐性の結果はほぼ一致している。さらに、長時間間欠負荷 (2.5 mA, 0.2 Hz, 20 分間) による SIA に対して耐性とした動物に短時間持続負荷 (2.5 mA, 3 分間連続) すると SIA が認められることから、交差耐性はみられないとの成績もある (Terman et al, 1983 b)。しかし、PSY-SIA と SW-SIA 間に交差耐性が成立し、PSY-SIA と FS-SIA 間には、FS-SIA 耐性動物でのみ PSY-SIA の減弱が認められるという著者らの成績もあり (Takahashi et al, 1987)、各 SIA の発現ならびにその耐性形成機構について、単一の機構をもって説明するのは難しい。

2. SIA 発現における情動要因の役割 (情動の面から)

各種の SIA 発現には、このように、内因性オピオイド系が関与する機構と、この機構を介さない機構が考えられるが、このほか、ストレス負荷による不安、恐怖、絶望などの情動反応も重要な要因となる。特に、PSY ストレスによる鎮痛効果発現にはその関与は大きい。

実験的および臨床的に抗不安作用を示す DZP を、ストレス負荷 60 分前に処置したところ、PSY-SIA は 0.5 mg/kg で完全に拮抗された。一

方、FS-SIA は 2 mg/kg で部分的に抑制されるものの、SW-SIA は 2 mg/kg でも影響を受けなかった。PSY-SIA が DZP で完全に拮抗されたことから、SIA 発現に情動要因が主要な役割を演じることが示唆された (Takahashi et al, 1988 b)。PSY-SIA とは異なり、FS- や SW-SIA では DZP 拮抗がほとんどみられないことから、これらには身体的なストレス要因がより大きく関与するためと思われる。FS-SIA や SW-SIA に比し、PSY-SIA の強度は弱い、0.5 mg/kg の少量で拮抗されることは、DZP による拮抗の相違が各 SIA の量的な相違によるものではなく、むしろ各ストレスの質的な相違、言い換えれば、SIA 発現に関与する情動要因の変化の程度が異なることを示唆している。

PSY-SIA 発現に情動要因の関与が大きいことは、行動薬理学的に動物に不安を誘発する pentylenetetrazole (PTZ) や yohimbine (YOH) によって PSY-SIA が増強されるとの知見からも支持される (金戸・高橋, 1988)。また、benzodiazepine (BZP) 受容体の逆作動薬 (inverse agonist) である β -CCE によっても増強され、拮抗薬 Ro 15-1788 (flumazenil) でこの効果が遮断されることから、不安、恐怖などの情動要因による鎮痛効果は BZP 受容体を介して発現する可能性がある (Tokuyama et al, 1989)。しかし、不安を誘発する PTZ や β -CCE の単独処置では鎮痛効果が得られないことや、5-HT_{1A} 受容体を介する抗不安薬 buspirone によっても PSY-SIA が抑制されるなど、情動要因や BZP 受容体だけで説明つかない成績も得られている (未発表データ)。PSY-SIA が DZP で抑制されたのと同様、DZP 処置によって、健常ヒト被験者における FS ストレスによる条件自発鎮痛効果や、マウスにおける闘争による SIA が減弱され (Willer & Ernst, 1986; Rodgers & Randall, 1987)、また、buspirone, ipsapirone など 5-HT_{1A} 受容体作動薬によってマウス闘争による SIA が減弱されるとの報告 (Rodgers & Shepherd, 1990) もあり、いずれも不安緩解による効果と思われるが、一方、オピオイド系を介さない FS-SIA や、マウス闘争

による SIA が chlordiazepoxide で影響を受けなかったこと (Hayes et al, 1978; Rodgers & Shepherd, 1990), また, 強制寒冷水泳ストレス負荷による鎮痛効果が DZP によって増強されるとの報告もある (Leitner & Kelly, 1984).

著者らの成績からもわかるように, 実験者間のデータの相違はストレスの種類が異なっていることが大きな要因であると思われる。また, いずれの刺激が不安, 恐怖などの情動要因を変化させ, SIA 発現に関与するかも興味深い。たとえば, 間欠的に FS ストレス負荷によるラットの鳴き声 (96 db, 8 kHz, 1 s/5 s, 2 分間) だけを聴かせても鎮痛効果が発現しないという (Jansen & Smith, 1982)。ストレス負荷による BZP 受容体の変化も検討されており, 情動要因発動における BZP 受容体の役割もいずれ解明されるものと思われる。

3. SIA 発現と下垂体-副腎系, 交感神経-副腎系

下垂体-副腎系および交感神経-副腎系はストレスに対する適応反応に重要な役割を果たすことは周知である。SIA 発現がストレス負荷に対する生体の適応反応の一つと考えれば, SIA に内分泌系が関与していることは十分に予想される。

長時間間欠的 FS による SIA ('opioid' FS-SIA) は, dexamethasone (DXM) 処置および下垂体摘出によって消失する。この SIA は副腎摘出によっても消失し, corticosterone 処置によって回復する (MacLennan et al, 1982)。しかし, Marek et al (1983) はマウスで 'opioid' FS-SIA が副腎摘出によって増強され, DXM 処置で増強効果が消失すると述べている。一方, ICWS-SIA ('opioid' form) は DXM で拮抗され, metyrapone 慢性処置で増強される (Mousa et al, 1981; 1983)。

Lewis et al (1982) は, 'opioid' FS-SIA が, 副腎髄質の摘出で消失し, 髄質の enkephalin 類濃度を上昇させる reserpine で増強されたことから, 'opioid' FS-SIA は副腎髄質 enkephalin を介して生じていることを示した。なお, 短時間持続 FS-SIA ('non-opioid' FS-SIA) はいずれの処置によっても影響を受けない。一方, 強制寒冷水泳 SIA は 'opioid' form および 'non-opioid'

form いずれも副腎除神経によって影響されず, これらの SIA には副腎髄質が関与していないとの報告もある (Rochford & Henry, 1988 a)。

4. SIA 発現と神経伝達物質

SIA は, ストレスの種類や負荷条件によってオピオイド系を介して発現するほか, これを介さない他の機構によっても発現するが, いずれも中枢神経系によって調節されていると思われる。

オピオイド受容体を介する熱および拘束 SIA はカテコールアミン枯渇薬 α -methyl-p-tyrosine, reserpine や dopamine 受容体遮断薬 haloperidol, serotonin 受容体拮抗薬 cyproheptadine によって拮抗されることから, SIA 発現において脳内モノアミン神経系が関与していることが示唆される (Kulkarni, 1980)。著者らも reserpine の前処置によって FS-, IW-, PSY- および SW-SIA が消失することを見いだした (Takahashi et al, 1984; 1988 a)。FS ストレスによる 'opioid', 'non-opioid' SIA はいずれも α_2 -受容体拮抗薬 YOH で減弱された (Coderre & Rollman, 1984)。また, Oluyomi & Hart (1990) は, マウスで強制水泳による 'opioid' SIA が prazosin, idazoxan, YOH で減弱, clonidine (CLO), noradrenaline で増強され, 'non-opioid' SIA は YOH で減弱, noradrenaline で増強されることを示した。我々の成績も CLO が SW-SIA ('non-opioid' form) を増強したが, FS-SIA には無効で, PSY-SIA に対してはむしろ減弱した (Tokuyama et al, 1991 a; 1991 b)。一方, CCWS-SIA ('non-opioid' form) が CLO のみならず (Bodnar et al, 1983), YOH でも増強されたとの報告もある (Kepler & Bodnar, 1988)。Snow et al (1982) は FS (0.8~1 mA, 20 s) 負荷による SIA を CLO が減弱し, α_1 -受容体拮抗薬 phenoxybenzamine が増強することを示した。

また, Tricklebank et al (1984) は dopamine 受容体拮抗薬 pimozone が 30 秒間の FS による SIA ('non-opioid' form) を増強するが, 30 分間の FS-SIA ('opioid' form) を逆に減弱させ, SIA における dopamine 作動性神経系の生理学的役割がストレスの種類によって異なることを報

告した。

脊髄腔内 phentolamine 処置は, ICWS ('opioid' form) のみならず, CCWS, 短時間持続 FS (いれずも 'non-opioid' form) による SIA を減弱する (Rochford & Henry, 1988 b).

Hutson et al (1982; 1983) は, 30 秒間の FS による SIA ('non-opioid' form) が, 5, 7-dihydroxytryptamine を脊髄腔内に投与すると増強され, 一方, 大縫線核への投与では無影響であることから脊髄 5-HT 作動性神経が関与していることを報告した。しかし, 5-HT 遊離薬 (releaser) である fenfluramine や 5-HT 受容体作動薬 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine による抑制効果を cyproheptadine は消失させるが, cyproheptadine それ自身では増強の効果がなくことから, この SIA 発現に 5-HT 機構は関与しないと結論づけた。一方, マウス尾根部皮下への電気刺激による鎮痛効果 ('opioid' form) は 5-HT の前駆物質 5-HTP で増強, 5-HT 受容体遮断薬 methysergide で拮抗される (Shimizu et al, 1981)。また, p-chlorophenylalanine は 'non-opioid' FS-SIA を増強するが, 'opioid' FS-SIA には影響しない (Coderre & Rollman, 1984), CCWS-SIA, FS (1 mA, 20 s)-SIA にも影響しない (Bodnar et al, 1981)。一方, FS (0.8~1 mA, 20 s)-SIA が 5-HT 受容体作動薬 quipazine で増強, 拮抗薬 BC105 で抑制されるとの報告もある (Snow et al, 1982)。脊髄腔内へ methysergide を投与すると ICWS-SIA は減弱する (Rochford & Henry, 1988 b)。

Lewis et al (1983) は scopolamine が長時間間欠 FS-SIA ('opioid' form) を抑制するが, 短時間持続 FS-SIA ('non-opioid' form) には影響しないこと, また中枢作用のない methylscopolamine は無影響であることから, オピオイド系を介する痛覚遮断経路におけるムスカリン作動性神経の存在を示した。同様に, 80 回の間欠的 FS による SIA ('opioid' form) も scopolamine によって阻害される (MacLennan et al, 1983)。一方, Sperber et al (1986) は, CCWS-SIA ('non-opioid' form) が scopolamine, methylscopol-

amine によって減弱されることを示した。

いわゆる古典的神経伝達物質に加え, 近年 histamine 神経系の関与が報告されつつある。Hough et al (1985; 1986) は, NLX で拮抗されないラット後肢への FS-SIA が H₂ 受容体拮抗薬 cimetidine (CIM) などで抑制されることから, オピオイド系を介さない内在性痛覚抑制機構のメディエーターとして脳内の histamine と H₂ 受容体の役割について報告した。さらに, Gogas et al (1986) は, 電流強度の異なる 2 種の FS (3.5 mA, 3 分間, 'non-opioid' form と 2.0 mA, 3 分間, 'opioid' form) による SIA に対しても, CIM がそれぞれ抑制および増強させることを示した。しかし, 血液脳関門透過性が低く, 末梢作用も無視できない CIM の代わりに, 脳透過性が高い zolantidine を使用したところ, いずれのタイプの FS-SIA も抑制した (Gogas & Hough, 1988; Gogas et al, 1989)。一方, Lewis et al (1984) によれば, 短時間持続 FS-SIA (2.5 mA, 3 分間, 'non-opioid' form) は CIM の脳室内投与によっても影響を受けず, むしろ diphenhydramine で減弱されるという。間欠強制寒冷水泳 ('non-opioid' form) および持続強制寒冷水泳 ('opioid' form) による SIA はいずれも CIM で増強される (Robertson et al, 1988)。

このように, SIA 発現機構における各種神経系の役割に一定した成績は得られていないが, これはストレスの負荷条件によって, SIA が神経性, 体液性, またオピオイド系, 非オピオイド系の複雑な組合せ (Watkins & Mayer, 1982) によって発現していることによると思われる。

ストレス負荷による MOR 耐性形成の抑制

1. MOR, CLO 鎮痛に対するストレス負荷の影響

麻薬性鎮痛薬 MOR は, その連用による副作用としての耐性, 依存形成のため使用が制限されているが, 末期ガンの疼痛に対しては MOR 以外これを緩和するものはない。長期にわたる過酷なガン治療の性質上, 患者へのストレスは著しいものと考えられ, ストレスが MOR 鎮痛効果へ影響をおよぼす可能性がある。

μ 受容体タイプに選択的な MOR の鎮痛作用に対するストレス負荷の効果についてはいくつか報告がなされている。一般的にストレス負荷は MOR 鎮痛効果を増強すると成績が多い (Appelbaum & Holtzman, 1984; 1985; Dymshitz & Amir, 1988; Schlen & Bentley, 1980; Kelly & Franklin, 1984). 我々は MOR (10 mg/kg, sc) 投与による鎮痛効果に対する 3 種のストレスの併用負荷の影響を検討したが, FS および PSY ストレスは MOR の鎮痛効果には影響せず, SW ストレスではむしろ MOR 鎮痛を有意に減弱させるとの成績を得た (Takahashi et al, 1988a). このように, MOR 鎮痛効果に対する影響はストレスの種類によって異なるものと思われる。このことから, 我々と上記研究者との MOR 鎮痛に対する効果が相違した理由として, 上記研究者が用いたストレスが拘束または寒冷 (低温環境) であり, 我々のストレスの種類と異なることが考えられる。

一方, CLO の鎮痛効果は, MOR とは異なり NLX によって全く拮抗されず, オピオイド受容体を介さない機構によるとされるが, FS および PSY ストレスはこの CLO 鎮痛に影響しない (Tokuyama et al, 1991 b) が, SW ストレスは増強した (Tokuyama et al, 1991 a; 1991 b). このように, FS および PSY ストレスは MOR,

CLO いずれの鎮痛効果にも影響しないが, SW ストレスは各鎮痛薬によって相反する効果を示した。これが鎮痛薬のオピオイド, 非オピオイド性によるものかどうかは興味深い問題である。

2. ストレス負荷による MOR 耐性形成の抑制

耐性は, 初回摂取時と同等の薬効を得るためには用量の著明な増加を要する現象で, MOR の連用によって, その主作用である鎮痛作用に対して耐性が形成されることは周知である。臨床的見地からは, MOR に代わる耐性, 依存性をもたない鎮痛薬の創製, 投与法の工夫が試みられているが, 他薬の併用による MOR 耐性形成の抑制もいくつか報告されている。ところで, ガン末期の患者に MOR を連用した場合, 耐性ができにくいとされている。これは, ガンによる持続痛, 不安, 恐怖などのストレスに曝露されていることによるのかもしれない。そこで我々は MOR 連日投与によって形成される耐性へのストレス負荷の効果を調べた。

連日の MOR 投与 5 分後に各ストレスを負荷すると, FS および PSY ストレスでは, 前述のように MOR 鎮痛効果には影響しないが, ストレス負荷の期間を通じて耐性形成を抑制した。ストレス負荷を中止し, MOR のみを投与すると耐性が形成された。一方, SW ストレスは MOR 鎮痛効果を初日では減弱したが, 耐性形成には影響がみられなかった (Fig. 5). このように MOR 耐性形

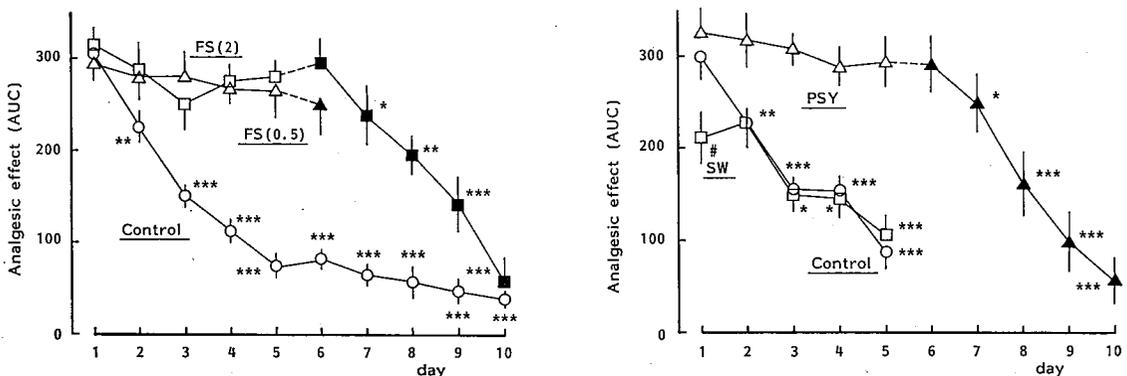


Fig. 5 Effect of concurrent exposure to FS- (left panel), PSY- and SW-stress (right panel) on the development of antinociceptive tolerance to daily morphine (Takahashi et al, 1988a). Figures in parentheses indicate the intensity of FS (mA). The application of stress was withdrawn from the 6th day (closed symbols). *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ vs corresponding value on the 1st day. #: $P < 0.05$ vs effect of morphine in naive control animals.

成に対してストレス負荷はその種類に応じた抑制効果を発現した (Takahashi et al, 1988 a). なお、それ自身では鎮痛効果を発現しない緩和な条件での FS ストレス (0.5 mA) の負荷によっても耐性形成が抑制されたこと、強い鎮痛効果を発現する SW ストレスが耐性形成を抑制しないことは、FS および PSY ストレスによる耐性形成抑制効果が、ストレス負荷によって発現する鎮痛効果そのものと直接関連するものではないことを示している。したがって、各ストレスの種類に依存して生じる生体防御機構 (鎮痛) 以外の反応が MOR に対する生体反応を調節するものと思われる。一方、MOR に対し耐性となった動物へストレスを負荷しても MOR 鎮痛効果の回復はみられず、耐性動物ではストレスに対する反応が変化している可能性が示唆される。

3. ストレスによる MOR 耐性形成抑制の作用機構

副腎摘出マウス: ストレス負荷による MOR 耐性形成抑制機構は不明であるが、ストレス負荷によって脳下垂体から ACTH, 成長ホルモンなどが放出され、体液性に糖質コルチコイドが副腎皮質から放出される、いわゆる下垂体-副腎系の活性化が認められることなど、ストレスと内分泌系との密接な関連については周知である。

副腎摘出マウスに MOR を投与すると鎮痛効果の増強がみられるが、FS ストレスの負荷によってさらに効果は増強された (Takahashi et al, 1989). FS ストレスによる MOR 鎮痛増強効果は正常動物ではみられない。副腎摘出による MOR 鎮痛の増強は、オピオイド受容体の感受性の上昇によっていることが考えられているが (Marek et al, 1983), FS ストレス負荷によるそれ以上の鎮痛効果の増強にも、この機構が関与しているものと考えられる。SW ストレスによる MOR 鎮痛効果の減弱が副腎摘出によっても影響を受けないことはこれを支持するものであろう。

一方、FS ストレスによる MOR 耐性形成抑制効果は、副腎摘出マウスでは認められなかった。また、副腎摘出動物に糖質ホルモンを投与しておけば、正常マウスと同様に抑制効果が認められ

た。なお、ACTH が MOR 耐性形成を抑制するとの報告があり (Hendrie, 1988), FS ストレス負荷が ACTH を遊離させることから (Rossier et al, 1977), FS ストレスによる耐性形成抑制に下垂体-副腎系の活性化など内分泌系が密接に関連していることを示している (Takahashi et al, 1989).

ところで、 α -交感神経遮断薬 phentolamine あるいは β -交感神経遮断薬 propranolol によっても、MOR の鎮痛効果それ自体に影響することなく、耐性形成を抑制することが当研究室から報告されている (Kihara & Kaneto, 1986; Kihara et al, 1989) が、副腎摘出マウスについても α - および β -交感神経遮断薬の影響を調べたところ、 α -交感神経遮断薬は正常動物と同様、MOR 耐性形成を抑制したが、 β -交感神経遮断薬の抑制効果は認められなかった。しかし、副腎摘出マウスへ副腎皮質糖質ホルモンを負荷しても、消失した β -交感神経遮断薬の抑制効果は回復せず、FS ストレスの場合とは異なっていた (Takahashi et al, 1991 a).

脳内 arginine vasopressin (AVP) の役割: 耐性形成は、生体の適応反応であり、学習・記憶と類似した現象と考えられる。事実、MOR 鎮痛効果に対する耐性と学習・記憶の形成が、電撃痙れんショック (Kesner et al, 1976; Quartermain et al, 1970) や cycloheximide (Quartermain et al, 1970; Cox & Osman, 1970) のようなタンパク合成阻害薬によって阻害されることから、耐性や学習・記憶の形成の過程に一部共通の機構が存在することが示唆されている。脳内 AVP が、学習・記憶の過程に重要な役割を果たしていることは周知であり、耐性形成にも関与する可能性もある。抗 AVP 抗血清を脳室内投与すると受動的回避学習行動の獲得が阻害されるとの報告があり (van Wimersma Greidanus et al, 1975), 抗 AVP 抗血清が耐性形成を抑制するとの著者らの実験成績 (Yamashiro et al, 1990) はこの仮説を支持する。一方、FS, 拘束などのストレス負荷が、血中や脳内の AVP 含量に影響をおよぼすことが知られている (Onaka et al, 1986). FS あるいは PSY ストレス負荷直後の脳内 AVP 含量は、その産生

部位である視床下部において低下がみられ、特に FS ストレス群では顕著で、5 日間 MOR と併用負荷した際にもその効果は持続した (Yamashiro et al, 1990). 一方、SW ストレス負荷は MOR 耐性形成に影響しなかったが、その負荷直後の脳内 AVP 含量にも影響を与えなかった。これらの成績は、ストレス負荷による MOR 耐性形成抑制機構に脳内 AVP が関与する可能性を示している。事実、FS および PSY ストレスによる MOR 耐性形成抑制効果は、AVP の前処置によって消失した。MOR 投与時に脳内 AVP 含量が正常値にあることが、生体の適応性としての耐性の形成に必要で、ストレス負荷はこの脳内 AVP バランスを障害するものと思われる。なお、AVP V_1 受容体および V_2 受容体それぞれの拮抗薬によっても MOR 耐性形成は抑制されるが、このことは、上述の結論を支持するものである (未発表データ)。

オピオイド受容体タイプ間の相互作用: 異なるオピオイド受容体タイプの作動薬間に相互作用があることが報告されている。Yamamoto et al (1988) は、 μ 受容体作動薬である MOR の耐性形成が、鎮痛効果を発現しない用量の κ 受容体作動薬 U-50,488H の併用によって抑制されることを見いだした。前述のように、PSY ストレスは、その鎮痛効果発現に κ 受容体を介した機構の関与が考えられている。PSY ストレス負荷による MOR 耐性形成抑制も、PSY ストレス効果発現に κ 受容体が関与することを考えれば、Yamamoto et al の成績と同様、 μ 受容体と κ 受容体の相互作用の結果であると思われる。このことは、PSY ストレスあるいは U-50,488H の MOR 耐性形成抑制効果が κ 受容体拮抗薬の nor-BNI 前処置でいずれも消失すること、また U-50,488H 投与から PSY ストレス負荷への交換、あるいはその逆の処置によって、いずれも MOR 耐性形成抑制効果が保持されることから支持される (Takahashi et al, 1990). なお、FS ストレスによる耐性形成の抑制は、nor-BNI 前処置によっても影響を受けず、PSY ストレスとは異なり κ 受容体が関与していないと思われる。

情動要因: PSY-SIA 発現に、恐怖、不安とい

った情動要因の関与が大きいことはすでに述べたが、PSY ストレスによる耐性形成抑制作用にも情動要因が関与する。実験的不安誘発薬である β -CCE 1 mg/kg を前処置すると PSY ストレスと同様、MOR の耐性形成を抑制し、DZP および BZP 受容体拮抗薬 Ro 15-1788 (flumazenil) は β -CCE や PSY ストレスの抑制効果を消失させた (Tokuyama et al, 1989).

中枢上位と脊髄: 中枢神経系における MOR 作用部位として、脳幹における痛覚伝導路の遮断、あるいは脳幹からの脊髄への下行性抑制系の賦活など脊髄より上位と、脊髄後角における痛覚伝導路を遮断する脊髄への直接作用が考えられている (高木, 1989). したがって、脳室内あるいは脊髄腔内への MOR の反復投与によって、それぞれの部位で耐性が形成される (Yaksh et al, 1977; Siuciak & Advokat, 1987; Kaneto & Inoue, 1990). これまでストレスが MOR 耐性形成を抑制することを述べてきたが、その抑制に関与する部位を、同じく MOR 耐性形成を抑制する U-50,488H, α - および β -遮断薬と比較した。 α - および β -交感神経遮断薬は末梢からの投与のほか、脳室内に投与した場合のみ耐性形成が抑制され、脊髄内へ投与した時には無効であるが (Kaneto & Inoue, 1990), U-50,488H は末梢投与のほか、遮断薬とは逆に脊髄内に投与した場合のみ抑制する。このことは、 α - および β -遮断薬の抑制効果が中枢、特に上位中枢への直接作用によるものであるのに対し、U-50,488H のそれは脊髄への作用であることを示唆している。一方、脊髄で形成される MOR の耐性は両交感神経遮断薬および U-50,488H の腹腔内投与で抑制されるが、中枢上位で形成される MOR の耐性はこれらの薬物によって抑制されない (Kaneto & Inoue, 1990; Takahashi et al, 1991 b). FS および PSY ストレスは、脊髄で形成される MOR の耐性を抑制し、上位中枢での形成には影響しない (Takahashi & Kaneto, 1991). しかし、ストレスが直接脊髄に作用するとは考えにくいので、著者らは、ストレスによる刺激が上位中枢に作用し、二次的に下行性神経系を介して脊髄に影響するものと考えて

いる。

まとめ

生体は、ストレスを負荷されると、ストレスの種類に応じて、オピオイド系、非オピオイド系、神経系、内分泌系を介する多様な防衛機構を発動する。ストレス負荷は、自律神経系（交感神経）や内分泌系を介して、免疫系を賦活、あるいは抑制することも近年わかってきたが、この免疫系の調節もストレスの種類に依存する。一方、ストレス負荷は、生体の適応反応である薬物に対する耐性形成を制御するなど、反適応現象も示す。しかし、臨床的には、最適で安全な刺激条件を選びFS負荷することによって生体内防御機構を活性化すれば、従来からの副作用が心配される薬物併用法とは異なり、全く副作用の心配なくMORの耐性ひいては依存形成をも抑制できる可能性があり、きわめて興味深い現象と思われる。

文献

- Akil, H., Madden, J., Patrick, R. L. and Barchas, J. D. (1976) Stress-induced increase in endogenous opiate peptides: concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone. In H. W. Kosterlitz (Ed) *Opiate and Endogenous Opiate Peptides*. Elsevier, Amsterdam, pp 63-70.
- Amir, S. and Amit, Z. (1978) Endogenous opioid ligands may mediate stress-induced changes in the affective properties of pain related behavior in rats. *Life Sciences*, 23: 1143-1152.
- Appelbaum, B. D. and Holtzman, S. G. (1984) Characterization of stress-induced potentiation of opioid effects in the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 231: 555-565.
- Appelbaum, B. D. and Holtzman, S. G. (1985) Restraint stress enhances morphine-induced analgesia in the rat without changing apparent affinity of receptor. *Life Sciences*, 36: 1069-1074.
- Bhattacharya, S. K., Keshary, P. R. and Sanyal, A. K. (1978) Immobilization stress-induced antinociception in rats: Possible role of serotonin and prostaglandins. *European Journal of Pharmacology*, 50: 83-85.
- Bodnar, R. J., Kelly, D. D., Brutus, M., Mansour, A. and Glusman, M. (1978a) 2-Deoxy-D-glucose-induced decrements in operant and reflex pain thresholds. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 9: 543-549.
- Bodnar, R. J., Kelly, D. D., Spiaggia, A., Ehrenberg, F. and Glusman, M. (1978b) Dose-dependent reductions by naloxone of analgesia induced by cold-water stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 8: 667-672.
- Bodnar, R. J., Kelly, D. D., Spiaggia, A. and Glusman, M. (1978c) Biphasic alterations of nociceptive thresholds induced by food deprivation. *Physiological Psychology*, 6: 391-395.
- Bodnar, R. J., Kordower, J. H., Wallace, M. M. and Tamir, H. (1981) Stress and morphine analgesia: alterations following p-chlorophenylalanine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 11: 303-307.
- Bodnar, R. J., Merrigan, K. P. and Sperber, E. (1983) Potentiation of cold-water swim analgesia and hypothermia by clonidine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 19: 447-451.
- Chance, W. T., White, A. C., Krynock, G. M. and Rosecrans, J. A. (1978) Conditional fear-induced antinociception and decreased binding of [³H]N-Leu-enkephalin to rat brain. *Brain Research*, 141: 371-374.
- Chance, W. T. and Rosecrans, J. A. (1979a) Lack of cross-tolerance between morphine and autoanalgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 11: 639-642.
- Chance, W. T. and Rosecrans, J. A. (1979b) Lack of effect of naloxone on autoanalgesia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 11: 643-646.
- Chance, W. T. (1980) Autoanalgesia: opiate and non-opiate mechanism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4: 55-67.
- Chesher, G. B. and Chan, B. (1977) Footshock induced analgesia in mice: its reversal by naloxone and cross tolerance with morphine. *Life Sciences*, 21: 1569-1574.
- Coderre, T. J. and Rollman, G. B. (1984) Stress analgesia: effect of PCPA, yohimbine, and naloxone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21: 681-686.
- Cox, B. M. and Osman, O. H. (1970) Inhibition of the development of tolerance to morphine in rats by drugs which inhibit ribonucleic acid or protein synthesis. *British Journal of Pharmacology*, 38: 157-170.
- Crowley, W. R., Rodriguez-Sierra, J. F. and Komisaruk, B. R. (1977) Analgesia induced by vaginal stimulation in rats is apparently independent of a morphine-sensitive process. *Psychopharmacology*, 54: 223-225.
- Drugan, R. C., Grau, J. W., Maier, S. F., Madden, J. and Barchas, J. D. (1981) Cross-tolerance between morphine and the long-term reaction to inescapable shock. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*

- havior, 14: 677-682.
- Dymshitz, J. and Amir, S. (1988) Opposite effect of restraint on morphine analgesia and naloxone-induced jumping. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30: 905-910.
- Fanselow, M. S. (1985) Odors released by stressed rats produce opioid analgesia in unstressed rats. *Behavioral Neuroscience*, 99: 589-592.
- Girardot, M.-N. and Holloway, F. A. (1984a) Intermittent cold water stress-analgesia in rats: cross-tolerance to morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 20: 631-633.
- Girardot, M.-N. and Holloway, F. A. (1984b) Cold water stress-analgesia in rats: differential effects of naltrexone. *Physiology and Behavior*, 32: 547-555.
- Gogas, K. R., Hough, L. B., Glick, S. D. and Su, K. (1986) Opposing actions of cimetidine on naloxone-sensitive and naloxone-insensitive forms of footshock-induced analgesia. *Brain Research*, 370: 370-374.
- Gogas, K. R. and Hough, L. B. (1988) Effects of zolantidine, a brain-penetrating H_2 -receptor antagonist, on naloxone-sensitive and naloxone-resistant analgesia. *Neuropharmacology*, 27: 357-362.
- Gogas, K. R., Hough, L. B., Eberle, N. B., Lyon, R. A., Glick, S. D., Ward, S. J., Young, R. C. and Parsons, M. E. (1989) A role for histamine and H_2 -receptors in opioid antinociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 250: 476-484.
- Grau, J. W., Hyson, R. L., Maier, S. F., Madden IV, J. and Barchas, J. D. (1981) Long-term stress-induced analgesia and activation of the opiate system. *Science*, 213: 1409-1411.
- Greenberg, R. and O'Keefe, E. H. (1982) Thiorphan potentiation of stress-induced analgesia in the mouse. *Life Sciences*, 31: 1185-1188.
- Hayes, R. L., Bennett, G. J., Newlon, P. G. and Mayer, D. J. (1976) Analgesic effects of certain noxious and stressful manipulations in the rat. *Society for Neuroscience Abstracts*, 2: 939.
- Hayes, R. L., Bennett, G. J., Newlon, P. G. and Mayer, D. J. (1978) Behavioral and physiological studies of non-narcotic analgesia in the rat elicited by certain environmental stimuli. *Brain Research*, 155: 69-90.
- Hendrie, C. A. (1988) ACTH: a single pretreatment enhances the analgesic efficacy of and prevents the development of tolerance to morphine. *Physiology and Behavior*, 42: 41-45.
- Hendrie, C. A. (1991) The calls of murine predators activate endogenous analgesia mechanisms in laboratory mice. *Physiology and Behavior*, 49: 569-573.
- Hough, L. B., Glick, S. D. and Su, K. (1985) A role for histamine and histamine H_2 -receptor in non-opiate footshock-induced analgesia. *Life Sciences*, 36: 859-866.
- Hough, L. B., Glick, S. D. and Su, K. (1986) Cimetidine penetrates brain and inhibits non-opiate footshock-induced analgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24: 1257-1261.
- Hutson, P. H., Tricklebank, M. D. and Curzon, G. (1982) Enhancement of footshock-induced analgesia by spinal 5,7-dihydrotryptamine lesions. *Brain Research*, 237: 367-372.
- Hutson, P. H., Tricklebank, M. D. and Curzon, G. (1983) Analgesia induced by brief footshock: blockade by fenfluramine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine and prevention of blockade by 5-HT antagonists. *Brain Research*, 279: 105-110.
- Izumi, R., Takahashi, M. and Kaneto, H. (1983) Involvement of different mechanisms, opioid and non-opioid forms, in the analgesia induced by footshock (FS) and immobilized-water immersion (IW) stress. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 33: 1104-1106.
- Jackson, H. C. and Kitchen, I. (1989) Swim-stress-induced antinociception in young rats. *British Journal of Pharmacology*, 96: 617-622.
- Jansen, T. S. and Smith, D. F. (1982) Effect of emotions on nociceptive threshold in rats. *Physiology and Behavior*, 28: 597-599.
- Jorgensen, H. A., Fasmer, O. B., Berge, O.-G., Tveiten, L. and Hole, K. (1984) Immobilization-induced analgesia: possible involvement of a non-opioid circulating substance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 20: 289-292.
- 金戸 洋・高橋正克 (1988) 心理的ストレス誘発鎮痛発現における情動要因およびオピオイド κ -受容体の関与. 内藤記念科学振興財団研究報告集. pp 4-7.
- Kaneto, H. and Inoue, M. (1990) Action site of adrenergic blockers to suppress the development of tolerance to morphine analgesia. *Brain Research*, 507: 35-39.
- Kavaliers, M. (1988) Brief exposure to a natural predator, the short-tailed weasel, induces benzodiazepine-sensitive analgesia in white-footed mice. *Physiology and Behavior*, 43: 187-193.
- Kelly, S. J. and Franklin, K. B. J. (1984) Evidence that stress augments morphine analgesia by increasing brain tryptophan. *Neuroscience Letters*, 44: 305-310.
- Kepler, K. L. and Bodnar, R. J. (1988) Yohimbine potentiates cold-water swim analgesia: re-evaluation of a noradrenergic role. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29: 83-88.
- Kesner, R. P., Priano, D. T. and DeWitt, J. R. (1976) Time-dependent disruption of morphine tolerance

- by electroconvulsive shock and frontal cortical stimulation. *Science*, 194: 1079-1081.
- Kihara, T. and Kaneto, H. (1986) Important role of adrenergic function in the development of analgesic tolerance to morphine in mice. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 42: 419-423.
- Kihara, T., Inoue, M. and Kaneto, H. (1989) Adrenergic function and the development of analgesic tolerance to morphine. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 50: 397-401.
- Kitchen, I. and Pinker, S. R. (1990) Antagonism of swim-stress-induced antinociception by the δ -opioid receptor antagonist naltrindole in adult and young rats. *British Journal of Pharmacology*, 100: 685-688.
- Komisaruk, B. R. and Wallman, J. (1977) Antinociceptive effects of vaginal stimulation in rats: neurophysiological and behavioral studies. *Brain Research*, 137: 85-107.
- Kulkarni, S. K. (1980) Heat and other physiological stress-induced analgesia: catecholamine mediated and naloxone reversible response. *Life Sciences*, 27: 185-188.
- Lal, H., Spaulding, T. and Fielding, S. (1978) Swim-stress induced analgesia and lack of its naloxone antagonism. *Communications in Psychopharmacology*, 2: 263-266.
- Leitner, D. S. and Kelly, D. D. (1984) Potentiation of cold swim stress analgesia in rats by diazepam. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21: 813-816.
- Lester, L. S. and Fanselow, M. S. (1985) Exposure to a cat produces opioid analgesia in rats. *Behavioral Neuroscience*, 99: 756-759.
- Lewis, J. W., Cannon, J. T. and Liebeskind, J. C. (1980) Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science*, 208: 623-625.
- Lewis, J. W., Tordoff, M. G., Sherman, J. E. and Liebeskind, J. C. (1982) Adrenal medullary enkephalin-like peptides may mediate opioid stress analgesia. *Science*, 217: 557-559.
- Lewis, J. W., Cannon, J. T. and Liebeskind, J. C. (1983) Involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms in opioid stress analgesia. *Brain Research*, 270: 289-293.
- Lewis, J. W., Terman, G. W., Nelson, L. R. and Liebeskind, J. C. (1984) Opioid and non-opioid stress analgesia. In M. D. Tricklebank and G. Curzon (Eds) *Stress-induced Analgesia*. John Wiley & Sons, Chichester, pp 103-133.
- MacLennan, A. J., Drugan, R. C., Hyson, R. L., Maier, S. F., Madden, J. and Barchas, J. D. (1982) Corticosterone: a critical factor in an opioid form of stress-induced analgesia. *Science*, 215: 1530-1532.
- MacLennan, A. J., Drugan, R. C. and Maier, S. F. (1983) Long-term stress-induced analgesia blocked by scopolamine. *Psychopharmacology*, 80: 267-268.
- Madden, J., Akil, H., Patrick, R. L. and Barchas, J. D. (1977) Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature*, 265: 358-360.
- Marek, P., Panocka, I. and Sadowski, B. (1983) Dexamethasone reverses adrenalectomy enhancement of footshock induced analgesia in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 18: 167-169.
- McGivern, R. F., Berka, C., Berntson, G. G., Walker, J. M. and Sandman, C. A. (1979) Effect of naloxone on analgesia induced by food deprivation. *Life Sciences*, 25: 885-888.
- Miczek, K. A., Thompson, M. L. and Shuster, L. (1982) Opioid-like analgesia in defeated mice. *Science*, 215: 1520-1522.
- Mousa, S., Miller, C. H., Jr. and Couri, D. (1981) Corticosteroid modulation and stress-induced analgesia in rats. *Neuroendocrinology*, 33: 317-319.
- Mousa, S., Miller, C. H., Jr. and Couri, D. (1983) Dexamethasone and stress-induced analgesia. *Psychopharmacology*, 79: 199-202.
- Oluyomi, A. O. and Hart, S. L. (1990) α -Adrenoceptor involvement in swim stress-induced antinociception in the mouse. *Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 42: 778-784.
- Onaka, T., Hamamura, M. and Yagi, K. (1986) Potentiation of vasopressin secretion by footshocks in rats. *Japanese Journal of Physiology*, 36: 1253-1260.
- Panerai, A., Martini, A., Sacerdote, P. and Mantegazza, P. (1984) κ -Receptor antagonist reverse 'non-opioid' stress-induced analgesia. *Brain Research*, 304: 153-156.
- Przewlocka, B., Sumova, A. and Lason, W. (1990) The influence of conditioned fear-induced stress on the opioid systems in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 37: 661-666.
- Quartermain, D., McEwen, B. S. and Azmitia, E. C., Jr. (1970) Amnesia produced by electroconvulsive shock or cycloheximide: conditions for recovery. *Science*, 169: 683-686.
- Robertson, J. A., Hough, L. B. and Bodnar, R. J. (1988) Potentiation of opioid and nonopioid forms of swim analgesia by cimetidine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31: 107-112.
- Rochford, J. and Henry, J. L. (1988a) Lack of effect of adrenal denervation on analgesia elicited by continuous and intermittent cold water swim in the rat. *Brain Research*, 445: 404-406.
- Rochford, J. and Henry, J. L. (1988b) Analgesia

- induced by continuous versus intermittent cold water swim in the rat: differential effects of intrathecal administration of phentolamine and methysergide. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31: 27-31.
- Rodgers, R. J. and Randall, J. I. (1985) Social conflict analgesia: studies on naloxone antagonism and morphine cross-tolerance in male DBA/2 mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 23: 883-887.
- Rodgers, R. J. and Randall, J. I. (1987) Benzodiazepine ligands, nociception and 'defeat' analgesia. *Psychopharmacology*, 91: 305-315.
- Rodgers, R. J. and Shepherd, J. K. (1990) Stereospecific inhibition of non-opioid defeat analgesia in male mice by MDL 72832, a selective 5-HT_{1A} receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 182: 581-585.
- Rosecrans, J. A. and Chance, W. T. (1976) Emotionality-induced antinociception. *Society for Neuroscience Abstracts*, 2: 919.
- Rossier, J., French, E. D., Rivier, C., Ling, N., Guillemin, R. and Bloom, F. (1977) Foot-shock induced stress increases β -endorphin levels in blood but not brain. *Nature*, 270: 618-620.
- Schlen, H. and Bentley, G. A. (1980) The possibility that a component of morphine-induced analgesia is contributed indirectly via the release of endogenous opioids. *Pain*, 9: 73-84.
- Shimizu, T., Kojima, T., Fujisaki, T. and Fukuda, T. (1981) Effects of methysergide and naloxone on analgesia induced by the peripheral electric stimulation in mice. *Brain Research*, 208: 463-467.
- Suciak, J. A. and Advokat, C. (1987) Tolerance to morphine microinjections in the periaqueductal gray (PAG) induces tolerance to systemic, but not intrathecal morphine. *Brain Research*, 424: 311-319.
- Snow, A. E., Tucker, S. M. and Dewey, W. (1982) The role of neurotransmitters in stress-induced antinociception (SIA). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 16: 47-50.
- Sperber, E. S., Kramer, E. and Bodnar, R. J. (1986) Effects of muscarinic receptor antagonism upon two forms of stress-induced analgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25: 171-179.
- 高木博司 (1989) 鎮痛の発現機序—モルヒネを中心に. *Clinical Neuroscience*, 7: 954-957.
- Takahashi, M., Izumi, R. and Kaneto, H. (1984) The role of the catecholaminergic mechanism in foot shock (FS) stress- and immobilized-water immersion (IW) stress-induced analgesia in mice. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 35: 175-179.
- Takahashi, M., Tokuyama, S. and Kaneto, H. (1987) Implication of endogenous opioid mechanism in the production of the antinociceptive effect induced by psychological stress in mice. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 44: 283-291.
- Takahashi, M., Deguchi, Y. and Kaneto, H. (1988a) Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by concurrent treatment with opioid- but not non-opioid-mediated stress in mice. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 46: 1-5.
- Takahashi, M., Tokuyama, S. and Kaneto, H. (1988b) Distinctive implication of emotional factors in various types of stress-induced analgesia. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 46: 418-420.
- Takahashi, M., Sugimachi, K. and Kaneto, H. (1989) Role of adrenal glucocorticoids in the blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by footshock stress exposure in mice. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 51: 329-336.
- Takahashi, M., Senda, T., Tokuyama, S. and Kaneto, H. (1990) Further evidence for the implication of a κ -opioid receptor mechanism in the production of psychological stress-induced analgesia. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 53: 487-494.
- Takahashi, M. and Kaneto, H. (1991) Footshock- and psychological-stress prevent the development of tolerance to spinal but not supraspinal morphine. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 56: 121-126.
- Takahashi, M., Okada, T. and Kaneto, H. (1991a) Differential roles of the adrenal gland in the suppression of morphine antinociceptive tolerance development by α - and β -adrenergic blockers. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 55: 555-558.
- Takahashi, M., Senda, T. and Kaneto, H. (1991b) Role of spinal κ opioid receptor in the blockade of the development of antinociceptive tolerance to morphine. *European Journal of Pharmacology*, 200: 293-297.
- Terman, G. W., Lewis, J. W. and Liebeskind, J. C. (1983a) The sensitivity of opioid mediated stress analgesia to narcotic antagonists. *Proceedings of Western Pharmacological Society*, 26: 49-52.
- Terman, G. W., Lewis, J. W. and Liebeskind, J. C. (1983b) Opioid and non-opioid mechanisms of stress analgesia: lack of cross-tolerance between stressors. *Brain Research*, 260: 147-150.
- Teskey, G. C., Kavaliers, M. and Hirst, M. (1984) Social conflict activates opioid analgesic and ingestive behaviors in male mice. *Life Sciences*, 35: 303-315.
- Tokuyama, S., Takahashi, M. and Kaneto, H. (1989) Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by psychological stress through benzodiazepine receptor mediated mechanism. *The*

- Japanese Journal of Pharmacology, 51: 425-427.
- Tokuyama, S., Takahashi, M. and Kaneto, H. (1991a) Participation of an α_2 -mediated mechanism in the production of forced swimming-stress induced analgesia in mice. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*, 14: 357-361.
- Tokuyama, S., Takahashi, M. and Kaneto, H. (1991b) Further evidence for the participation of an α_2 -adrenoceptor mediated mechanism in the production of forced swimming-stress induced analgesia in mice. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*, 14: 637-641.
- Tricklebank, M. D., Hutson, P. H. and Curzon, G. (1984) Involvement of dopamine in the antinociceptive response to footshock. *Psychopharmacology*, 82: 185-188.
- van Wimersma Greidanus Tj. B., Dogterom, J. and de Wied, D. (1975) Intraventricular administration of anti-vasopressin serum inhibits memory consolidation in rats. *Life Sciences*, 16: 637-644.
- Vidal, C. and Jacob, J. J. C. (1982) Stress hyperalgesia in rats: an experimental animal model of anxiogenic hyperalgesia in human. *Life Sciences*, 31: 1241-1244.
- Watkins, L. R. and Mayer, D. J. (1982) Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control system. *Science*, 216: 1185-1192.
- Willer, J. C. and Ernst, M. (1986) Diazepam reduces stress-induced analgesia in humans. *Brain Research*, 362: 398-402.
- Willow, M., Carmody, J. and Carroll, P. (1980) The effects of swimming in mice on pain perception and sleeping time in response to hypnotic drugs. *Life Sciences*, 26: 219-224.
- Yaksh, T. L., Kohl, R. L. and Rudy, T. A. (1977) Induction of tolerance and withdrawal in rats receiving morphine in the spinal subarachnoid space. *European Journal of Pharmacology*, 42: 275-284.
- Yamamoto, T., Ohno, M. and Ueki, S. (1988) A selective κ -opioid agonist, U-50,488H, blocks the development of tolerance to morphine analgesia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 156: 173-176.
- Yamashiro, O., Takahashi, M. and Kaneto, H. (1990) Role of vasopressin in the blockade of the development of morphine tolerance by footshock and psychological stress. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 307: 60-70.

Abstract: Masakatsu TAKAHASHI (Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University, 1-14, Bunkyo-machi, Nagasaki, 852 Japan) *Stress-induced analgesia*. *Jpn. J. Psychopharmacol.*, 11: 279-295 (1991).

The emotional responses induced when individuals are confronted with noxious or threatening stimuli, or with a disadvantageous environment, must be a signal of alertness, usually accompanied by an analgesic effect which might be elicited by activation of intrinsic pain-inhibitory systems (stress-induced analgesia, SIA), as one of the basic adaptive mechanisms of animals and humans. In this report, the author will present the involvement of opioid or non-opioid mediated mechanism, role of the emotional responses, endocrinological implication such as hypothalamus-pituitary-adrenal cortex-axis and hypothalamus-sympatho-adrenal medulla-axis, and relation to classical neurotransmitters and their receptors, in the production of analgesia induced by exposure to stresses, especially footshock, forced swimming and psychological stresses. Furthermore, the author also will discuss the possible underlying mechanism in the blockade of the development of tolerance to morphine analgesia by concurrent exposure to footshock or psychological stress, which is one of our recent findings.

Key words: Stress-induced analgesia, Physical stress, Psychological stress, Opioid, Morphine tolerance

(Reprint requests should be sent to M. Takahashi)