

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14328

研究課題名(和文)小動物脳機能画像解析法を用いたプラセボ効果の神経生物学的機序の解明

研究課題名(英文)Small-animal neuroimaging analysis of placebo analgesia

研究代表者

崔 翼龍 (CUI, Yilong)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・ユニットリーダー

研究者番号：60312229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではパブロフの古典的条件付けを利用して、神経因性疼痛モデル動物を対象に、強い鎮痛作用を示しているガバペンチンを連日投与した結果、その後プラセボとして投与した生理食塩水に対しても鎮痛効果が現れることを明らかにした。また、小動物のFDG-PET撮像とSPM解析法を組み合わせた小動物脳機能画像解析では、脳内のmPFC、rACC、VIPAGの神経活動がプラセボ鎮痛効果と関連していること、ミュ-オピオイド受容体のアンタゴニストがプラセボ鎮痛効果を抑制することを明らかにした。これらの結果は古典的条件付けによるプラセボ鎮痛効果には内因性のミュ-オピオイド受容体が深く関わっていることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Placebo analgesia is a kind of pain relief that follows the administration of an inert treatment and is thought to result from expectation and implication. However, the underlying neural and molecular mechanisms in detail are still poorly understood. To address this issue, we tried to establish an animal model of placebo analgesia in neuropathic pain rats using Pavlovian conditioning, in which neuropathic pain was caused by tight ligation of the lumbar 5/6 spinal nerves and Pavlovian conditioning was established with a painkiller (gabapentin) as the unconditioned stimulus. We found that after a few trials of paired stimulation of gabapentin with conditioning stimulus, the inert treatment (saline, i.p.) alone also induced analgesia in some animals. Such placebo analgesia was completely blocked by naloxone, a mu-opioid receptor antagonist. Small-animal neuroimaging results also showed that regional brain activity in the mPFC, rACC, and VIPAG positive correlation with placebo score.

研究分野：脳科学

キーワード：Placebo Pain Neuroimaging PET Opioid

1. 研究開始当初の背景

プラセボ鎮痛効果とは、薬理作用のない偽薬に対して、患者自身が効果があると「思いこむ」ことで、実際に鎮痛効果が得られることを言う。プラセボ鎮痛効果は、患者自身の「偽薬に対する期待感」によって現れることから、その作用機序には高次脳での情報処理が関わっていることは明らかである。近年、非侵襲的な脳機能画像解析法を用いた先駆研究から、「偽薬に対する期待感」によって前頭前皮質背外側部や前帯状回吻側部の神経活動が亢進していることなどが報告されている。しかし、ヒトを対象としたこれらの研究からは、技術的・倫理的な制限から、「偽薬に対する期待感」といった心的プロセスが、「どこでうまれて」、「どのような作用機序」で、最終的に痛みを和らげるか？その詳細な神経生物学的な作用機序は未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、パブロフの古典的な条件付けを利用して、げっ歯類のラットでプラセボ鎮痛効果の実験系を確立し、われわれが確立してきた小動物の FDG-PET 撮像と SPM 解析法を組み合わせ、脳の視床、視床下部、基底核などの深部脳領域まで網羅した全脳領域において、神経活動領域を網羅的に探索できる小動物脳機能画像解析法を用いて、プラセボ鎮痛効果に関わる脳内領域を探索し、古典的な神経生理学的な手法を用いてその神経生物学的な基盤を明らかにする。

3. 研究の方法

プラセボ鎮痛効果の実験系の確立：左側の脊髄 L 5 / 6 神経を結紮した神経因性疼痛モデルラットを用いて、強い鎮痛作用を示しているガバペンチンを連日投与し、ガバペンチンの鎮痛効果 (US) と投与行為 (CS) の条件付けを行う。プラセボ鎮痛効果は、その後プラセボとして投与した生理食塩水に対する鎮痛効果で評価する。

プラセボ鎮痛効果に関わる脳内神経活動の評価：ガバペンチンで条件付けした神経因性疼痛モデルラットを用いて、覚醒下において FDG を投与し、その直後からプラセボ鎮痛効果を行動学実験で評価する。FDG 投与 55 分後から 1.5% イソフルラン麻酔下で PET 撮像を行い、プラセボ鎮痛効果による脳内神経活動の変化を SPM 解析法にて評価する。

神経生理学的な検討：小動物脳機能画像解析法で抽出した領域を対象に局所破壊や行動薬理学的な実験を行い神経生物学的な基盤を検討する。

4. 研究成果

パブロフの古典的条件付けによるプラセボ鎮痛効果：左側の脊髄 L 5 / 6 神経を結紮した神経因性疼痛モデル動物を対象に、ガバペンチン投与による条件付けを行った結果、約 1/3 の動物においてプラセボとして投与した生理食塩水に対してもガバペンチンと同等の鎮痛効果が認められ、また約 1/3 の動物では部分的な鎮痛作用が認められた。これらのガバペンチン条件付けによるプラセボ鎮痛効果はミュ - オピオイド受容体のアンタゴニストの腹腔内投与によって完全に抑制された。

プラセボ鎮痛効果による脳内神経活動の変化：小動物脳機能画像解析法を用いて、プラセボ鎮痛効果と関連した脳内領域を探索して結果、前頭前皮質腹内側部 (mPFC) や、吻即前帯状回 (rACC)、腹外側中脳水道周囲灰白質 (vlPAG) の神経活動がプラセボ鎮痛効果と関連していることを明らかにした。

行動薬理学的な成果：小動物画像解析法で抽出した mPFC は報酬の期待 (Curr Opin Neurobiol 2010) や条件付け学習 (J Neurosci, 2013) に関わることが報告されている。そこで、本研究ではプラセボ鎮痛効果に関わる mPFC の役割に着目し、イボテン酸を用いて mPFC の居所破壊を行った。結果、mPFC の局所破壊によって痛みの閾値は変化しない

が、ガバペンチン条件付けによるプラセボ鎮痛効果は抑制されることを明らかにした。また、ガバペンチン条件付けによるプラセボ鎮痛効果はミュ - オピオイド受容体のアンタゴニストの mPFC への局所投与によっても抑制されることを明らかにした。

これらの結果はガバペンチン条件付けによるプラセボ鎮痛効果には前頭前皮質腹内側部での内因性のミュ - オピオイド受容体が深く関わっていることを示唆している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Fujita S., Mizoguchi N., Aoki R., Cui, Y.L., Koshikawa N., and Kobayashi M.: Cytoarchitecture-dependent decrease in propagation velocity of cortical spreading depression in the rat insular cortex revealed by optical imaging. *Cerebral Cortex* 26(4), 1580-9, 2016. 査読あり
2. Shingaki, T., Katayama Y., Nakaoka T., Irie S., Onoe K., Okauchi T., Hayashinaka E., Yamaguchi M., Tanki N., Ose T., Hayashi T., Wada Y., Furubayashi T., Cui Y.L., Sakane T., and Watanabe Y. Visualization of drug translocation in the nasal cavity and pharmacokinetic analysis on nasal drug absorption using positron emission tomography in the rat. *Eur J Pharm Biopharm* 99, 45-53, 2016. 査読あり
3. Kanzaki, A., Okauchi, T., Hu, D., Shingaki, T., Katayama, Y., Koyama, H., Watanabe, Y., and Cui Y.L.: Extension of recovery time from fatigue by repeated rest with short-term sleep during continuous fatigue load: Development of chronic fatigue model. *J Neurosci Res* 94:424-429, 2016 査読あり

4. Shingaki, T., Katayama, Y., Nakaoka, T., Takashima, T., Okauchi, T., Hayashinaka, E., Wada, Y., Cui, Y.L., and Watanabe, Y.: Exploration of antiemetics for osteoporosis therapy-induced nausea and vomiting using PET molecular imaging analysis to gastrointestinal pharmacokinetics. *Pharm Res* 33(5), 1235-1248, 2016_査読あり
5. Cui, Y.L., Toyoda H., Sako T., Onoe K., Hayashinaka E., Wada Y., Yokoyama C., Onoe H., Kataoka Y., Watanabe Y.: A voxel-based analysis of brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression. *NeuroImage* 108, 17-22, 2015. 査読あり

[学会発表](計 9 件)

1. Cui, Y.L., Zeng, Y., Zeng Q., Hu D., Yang W., Hayashinaka E., Wada Y., Watanabe Y.: Small-animal neuroimaging analysis of placebo analgesia *Neuroscience 2016 (San Diego, USA)* Nov. 15, 2016.
2. Cui, Y.L., Zeng, Y., Hayashinaka E., Wada Y., Watanabe Y.: A voxel-based analysis of the pain matrix in chronic pain model rats using small-animal neuroimaging method *World Congress on Pain (Yokohama, Japan)* Sep 27, 2016
3. Zeng, Y., Zeng Q., Hu D., Yang W., Wada Y., Watanabe Y., Cui, Y.L.: Neural mechanism of placebo analgesia in neuropathic pain model rats 第39回日本神経科学大会(横浜、2016.07.21)
4. Okauchi T., Zeng, Y., Igesaka A., Hu D., Hayashinaka E., Wada Y., Doi H., Watanabe Y., Cui, Y.L.: Possible alteration of striatal dopamine D2

receptors in neuropathic pain model rats
第 39 回日本神経科学大会 (横浜、
2016.07.21)

5. Zeng, Y., Zeng Q., Hu D., Yang W.,
Hayashinaka E., Wada Y., Watanabe Y.,
Cui, Y.L.: Placebo analgesia in
neuropathic pain model rats FENS 2016
(Copenhagen, Denmark) July 6, 2016.
6. Cui, Y.L., Zeng, Y., Hayashinaka E.,
Wada Y., Watanabe Y.: Analysis of the
pain matrix in chronic pain model rats
using small-animal neuroimaging method
FENS 2016 (Copenhagen, Denmark) July
3, 2016.
7. Cui, Y.L., Toyoda H., Sako T.,
Hayashinaka E., Wada Y., Watanabe Y.:
Small-animal neuroimaging analysis of
the pain matrix in acute and chronic pain
model rats. Neuroscience 2015 (Chicago,
USA), Oct. 21, 2015
8. Zeng, Y., Zeng Q., Hu D., Watanabe Y.,
Cui, Y.L.: Placebo analgesia in
neuropathic pain model rats 第 38 回日本
神経科学大会 (神戸, 2015.07.28)
9. Cui, Y.L., Sako T., Hayashinaka E., Onoe
K., Wada Y., Watanabe Y.: Small-animal
neuroimaging analysis of the pain matrix
in a neuropathic pain model rat 第 38 回
日本神経科学大会 (神戸, 2015.07.29)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

崔 翼龍 (CUI Yilong)
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイ
エンス技術基盤研究センター・ユニットリー
ダー
研究者番号：60312229

(2)研究分担者

小林 真之 (Kobayashi Masayuki)
日本大学・歯学部・准教授
研究者番号：00300830

(3)連携研究者

岡内 隆 (Okauchi Takashi)
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイ
エンス技術基盤研究センター・リサーチアソ
シエイト
研究者番号：80415405

新垣 友隆 (Shingaki Tomotaka)
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイ
エンス技術基盤研究センター・研究員
研究者番号：60643187

(4)研究協力者

()