

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月10日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15673

研究課題名(和文)報酬系活性化BMIによる慢性痛解消の再生医学的検証と高次脳機能解析

研究課題名(英文) Daily activity support for chronic pain patients with wearable device and Ai-Robotic mechanics

研究代表者

齋藤 繁 (Saito, Shigeru)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40251110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系のペインマトリックスを構成する脳部位、感情面からの疼痛認知修飾部位をfMRIなどで明らかにした。また、末梢神経障害性の痛みでは下行性制御系の活動が重要であることを臨床症例においても再確認した。並行する研究として、動物実験において三環系抗うつ薬が末梢神経障害後の痛み誘発性鎮痛の減弱を回復させることが確認された。また、臨床的研究としてペインクリニック外来を訪れた慢性痛患者を対象として、問診票による神経障害性スコアとMRI画像での大脳形態(voxel-based morphometry)の相関を検討し、両側前帯状回、右後帯状回との正の相関を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性痛の主たるものである神経障害性疼痛の発症においては、大脳皮質と脊髄を含めた痛覚伝導神経回路の器質的・機能的な可塑的变化が原因とされており、制御された神経再生は「慢性痛」治療に必須である。正常な神経再生には筋肉運動が必須とされていることから、痛み患者の活動補助は治療の本幹となる。また、ペインマトリックスを構成する脳部位の特定を臨床データに基づき行い、心理面、社会的側面からの疼痛認知修飾に関して客観性を持つMRI法などを用いて明らかにできた。慢性痛の背景にある大脳特定部位での神経可塑性制御に関して、両側前帯状回、右後帯状回の量的変容が再確認できたことの意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We invented new dry electrodes for a smart shirt for measuring biological signals, which were prepared by the additive printing method using Ag fillers. ECG could be measured using the stretchable electrodes printed on a compression shirt. However, noise signal in the ECG signal increased when the moisture of stratum corneum was less than 30%. To solve this problem, we propose to use additional electrodes made of an electrically conductive kneaded rubber. Pain sensation with neuropathic characteristics was considered to be highly involved in the development of chronic pain both physically and psychologically. We determined that there were significant positive correlations between pain scores and the gray matter volume in the bilateral anterior cingulate cortex and right posterior cingulate cortex. Our findings suggest that neuropathic characteristics strongly affect the brain regions related to modulation of pain in patients with chronic pain.

研究分野：疼痛学

キーワード：ペインマトリックス 慢性痛 下行性抑制系 神経再生 神経可塑性 ウェアラブルモニター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

『痛み』はあらゆる動物に共通する原始的な感覚であり、危険回避という生命維持に重要な要素を支える重要度の高い感覚である。おそらくほとんどの動物において『痛み』の存在は生命の長期継続と相容れないため、『慢性痛』という状況は進化の過程で想定されていなかった。しかし、ヒトにおいては様々な治療法、療養法の開発により『痛み』を持ちながら長期に生存する状況が発生している。『慢性痛』が社会的、経済的に大きな損失を生んでいることは、広く認識されているものの、その医学的対応法は従来の『急性痛』に対する治療・療養の延長線上の域を出ていない。

ヒトには急性痛を早期に収束させ、次の逃避活動へスムーズ移行するための内因性鎮痛機序が備わっている。生体には様々な痛み要素が随時発生しているものの、そのほとんどは強度的に大きく抑制されるか、そもそも意識に上ることなく下行性抑制系神経伝導路による中枢への情報伝達抑制により消滅する。また、無意識に患部をさする、体位を変えるなどの動作が中枢レベルの痛み強度を大きく抑制することは経験的にも、実験的にもよく知られている。今回の研究ではウェアラブル機器により心電図変化や呼吸リズム変化などの体調の変化を早期に検出し、その変化パターンを AI により統合的に解析させることにより痛みの発生かその他の体調変化かを弁別させる方法を開発する。そして、同様にウェアラブルな体表刺激装置もしくはパワーアシストロボットによる微弱電流もしくは近赤外線刺激、筋肉運動誘導を行い、ヒトが無意識に行っている痛み抑制行動を代行させる。高齢者や運動器の麻痺を伴う慢性痛患者では痛いところに手が届かない、さすりたくてもさすれない状況は多いと考えられ、そうしたヒトが本来備えている鎮痛動作を代行する、あるいはより効果的な刺激モードでより高精度に実行する機器が求められている。

近年の電磁的、光学的感覚器代行システム、ヒトの認知・統合機能代行システム開発は目覚ましく、自動運転などヒトの通常感覚器入力から危険回避行動までの何れかの段階に不具合が生じた際の電子的機器による危険回避システム開発は日進月歩である。開発改良が遅れている慢性痛治療・療養の領域においても同様の最新機器、システムによる治療、療養は可能と考えられ、内因性の鎮痛機構が正常に機能しなくなっている慢性痛患者、特に感覚器や運動器の機能が脳梗塞や神経疾患により低下してしまった高齢者に対して有効性を発揮できるものと期待される。これまでの薬剤や侵襲性の高い処置による治療は元来急性痛やけいれん疾患に対して開発されたものであり、その改変だけでは限界があると考えられる。

2. 研究の目的

ヒトの生体には様々な痛み要素が随時発生しているが、そのほとんどは意識に上ることなく下行性抑制系による中枢への情報伝達抑制や無意識に患部をさする、体位を変えるなどの動作で消滅していく。今回の研究ではウェアラブル機器により体調の変化を早期に検出し、その変化パターンを AI に解析させることにより慢性痛の発生かその他の体調変化かを弁別させる方法を開発する。合わせて、同じくウェアラブルな体表刺激装置もしくはパワーアシストロボットによる微弱電流もしくは近赤外線刺激、筋肉運動誘導を行い、ヒトが無意識に行っている痛み抑制行動を代行させる。自動運転などヒトの通常感覚器入力から危険回避行動までの何れかの段階に不具合が生じた際の最新機器による危険回避システム開発が進められている。慢性痛の領域においても同様のコンセプトによる治療、療養が可能と考えられ、生体に内因性に備わった鎮痛機構が良好に機能しなくなっている慢性痛患者、特に感覚器や運動器の機能が低下しつつある高齢者に対して有効性を発揮できるものと期待される。

3. 研究の方法

[研究目的及び研究方法]

A. ウェアラブル電極と発信機による体調変化のリアルタイム検出

在宅の生活環境での生体情報収集と療養管理を実践するため、電子デバイス分野で進められている、半導体デバイスによるアンビエント・エレクトロニクス技術を適用する。ヒューマンインターフェースとしてウェアラブルデバイスを開発・改良し、違和感なく生体情報をモニタリングする医療機器とする。

B. 人工知能による『痛み』特異的变化の解析と下行性抑制系賦活

ボランティアや慢性痛患者の心電図波形や呼吸リズムの変調から痛み発作の発生を瞬時に感知し、生体表面への電磁的的刺激や近赤外線刺激、あるいは筋肉動作の誘導を行うことで、生体がもともと内因性に持っている下行性抑制系神経機序を賦活する。その賦活すべき部位を fMRI を用いて同定する。

4. 研究成果

慢性疼痛に対する ADL を損なわない高コンプライアンス鎮痛法として、徐放薬を用いた鎮痛法と認知行動療法・リハビリテーションによる包括的鎮痛療法を完成させ、それらと比較するあるいは合体させることで、神経系再生に基づく鎮痛法の検証計画を立案した。具体的には、医理工連携により、局所麻酔薬リドカイン徐放技術を更に臨床研究で検証した。生体情報をウェアラブルモニターで検知して次のアクションに移す電極素材を開発した。また、慢性痛に対する認知行動療法と理学療法の組み合わせのなかでロボット技術を適用するための慢性疼痛の

感情側面を司る部位を同定した。実際の慢性痛患者において、感情側面のスケールと脳機能画像上の脳体積の相関を実証した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Kenichi Sekimoto, Masaru Tobe and Shigeru Saito. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. ACUTE MEDICINE & SURGERY Volume 4, Issue 2, April 2017, Pages: 152-160 Version of Record online : 6 MAR 2017, DOI: 10.1002/ams2.265 査読有
2. Uchida S, Kadoi Y, Saito S. Effect of Low Dose Remifentanyl on Postoperative Pain Relief and Heart Rate Variability in Post-Anaesthesia Care Unit. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2017 Oct;45(5):297-302. doi: 10.5152/TJAR.2017.34341. Epub 2016 Dec 2. 査読有
3. Uchida S, Kadoi Y, Saito S. Differences in heart rate variability may be related to the appearance of postoperative pain in patients undergoing breast cancer surgery. JA Clinical Reports. 2017 Vol. 3 (56). 査読有
4. Sato T, Takazawa T, Inoue M, Tada Y, Suto T, Tobe M, Saito S. Cardiorespiratory dynamics of rescuers during cardiopulmonary resuscitation in a hypoxic environment. Am J Emerg Med. 2018 Sep;36(9):1561-1564. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.029. Epub 2018 Jan 8. 査読有
5. Tobe M, Suto T, Saito S. The history and progress of local anesthesia: multiple approaches to elongate the action. J Anesth. 2018 Aug;32(4):632-636. 査読有
6. Kato D, Suto T, Obata H, Saito S. Spinal Activation of Tropomyosin Receptor Kinase-B Recovers the Impaired Endogenous Analgesia in Neuropathic Pain Rats. Anesth Analg. 2018 Jun 20. doi: 10.1213/ANE.0000000000003592. [Epub ahead of print] 査読有
7. Suzuki T, Kosugi K, Suto T, Tobe M, Tabata Y, Yokoo S, Saito S. Sustained-release lidocaine sheet for pain following tooth extraction: A randomized, single-blind, dose-response, controlled, clinical study of efficacy and safety. PLoS One. 2018 Jul 2;13(7):e0200059. doi: 10.1371/journal.pone.0200059. eCollection 2018. 査読有
8. Yusaku Amano, Yasunori Tada, Tomonobu Sato, Shigeru Saito, and Masahiro Inoue. Consideration of Stretchable Dry Electrodes for Smart Shirts Aimed for Biological Signal Monitoring. Electrical Engineering in Japan, Vol. 203, No. 4, 2018, 63-71. 査読有
9. Kawamichi H, Sugawara SK, Hamano YH, Makita K, Kochiyama T, Kikuchi Y, Ogino Y, Saito S, Sadato N. Prosocial behavior toward estranged persons modulates the interaction between midline cortical structures and the reward system. Soc Neurosci. 2018 Nov 28. doi: 10.1080/17470919.2018.1553797. [Epub ahead of print] 査読有
10. Suto T, Kato D, Obata H, Saito S. Tropomyosin Receptor Kinase B Receptor Activation in the Locus Coeruleus Restores Impairment of Endogenous Analgesia at a Late Stage Following Nerve Injury in Rats. J Pain. 2018 Dec 8. pii: S1526-5900(18)30928-3. doi: 10.1016/j.jpain.2018.11.008. [Epub ahead of print] 査読有

〔学会発表〕(計2件)

1.天野祐作 多田泰徳 佐藤友信 齋藤繁 井上雅博
印刷工法により作製した生体信号測定用スマートシャツによるモーションアーチファクトの評価
平成29年1月31日-2月1日 Mate2017 シンポジウム (横浜)

2.須藤 貴史, 太田 浄, 加藤 大樹, 齋藤 繁
慢性期神経障害性疼痛モデルにおける内因性鎮痛機構の減弱と急性痛の遷延化における
ノルアドレナリンを介した下行性抑制系の役割
平成29年6月16-17日第39回日本疼痛学会 (神戸)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：朱赤

ローマ字氏名：Chi Zhu

所属研究機関名：前橋工科大学

部局名：工学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：20345482

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。