

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10719

研究課題名(和文) 運動療法による慢性痛緩和のメカニズム：運動が脳報酬系を活性化する神経経路の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia

研究代表者

上 勝也 (Kami, Katsuya)

和歌山県立医科大学・医学部・特別研究員

研究者番号：20204612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：運動は疼痛抑制効果(EIH効果)を発揮するが、その基礎をなす脳メカニズムについては不明な点が多い。我々は神経障害性疼痛(NPP)モデルマウスに自発運動(VE)を行わせ、VEは側坐核(NAc)に投射する扁桃体グルタミン酸(Glu)ニューロンを活性化し、扁桃体中心核(CeA)ではNPPにより活性化したGABAニューロンを抑制すること明らかにした。さらにVEは、NAcにおけるGABAニューロンを顕著に活性化した。本研究はNAcのGABAニューロンの活性化がVTAに局在するGABA介在ニューロンを抑制し、これはVTA-DAニューロンの脱抑制を誘導してNAcへのDAの放出を高めることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動による疼痛抑制効果(Exercise-induced hypoalgesia: EIH)の発現には、脳報酬系の活性化(VTA-DA)が重要な役割を担うことが知られている。しかし運動がVTA-DAニューロンを活性化する神経経路は不明であり、これらに取り組むことはEIHを生み出すメカニズムのさらなる解明に繋がる(学術的意義)。本研究の遂行により得られた成果は、慢性痛患者に運動療法を推奨する科学的根拠とEIH効果を生み出す効果的な運動プログラムを確立するための基礎データを提供することができ、慢性痛患者のQuality of Lifeの向上に貢献することが期待される(社会的意義)。

研究成果の概要(英文)：It is known that exercise produces analgesic effects (exercise-induced hypoalgesia (EIH)) in animal models and chronic pain patients. Using neuropathic pain (NPP) model mice, we found that voluntary exercise (VE) activated glutamate (Glu) neurons in the medial basal Amyg projecting to the nucleus accumbens (NAc), while it almost completely suppressed NPP-induced activation of GABA neurons in the central nucleus of the Amyg (CeA). VE in NPP model mice inhibits GABA interneurons in the PL and IL of the mPFC, probably via inhibition of the BLA&#8211;mPFC pathway, which disinhibits Glu neurons working in the mPFC&#8211;NAc pathway, thereby activating NAc GABA neurons. In addition, VE in NPP model mice induced significant activation of GABA neurons in the NAc. The findings suggest that activation of GABA neurons in the NAc may inhibit GABA interneurons located in the latVTA, which results in disinhibition of VTA DA neurons and, therefore, upregulation of DA release into the NAc.

研究分野：疼痛

キーワード：運動による疼痛抑制 自発運動 坐骨神経部分損傷 免疫組織化学染色 機械的アロディニア 熱痛覚過敏 扁桃体 腹側海馬

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、研究者個人に帰属します。

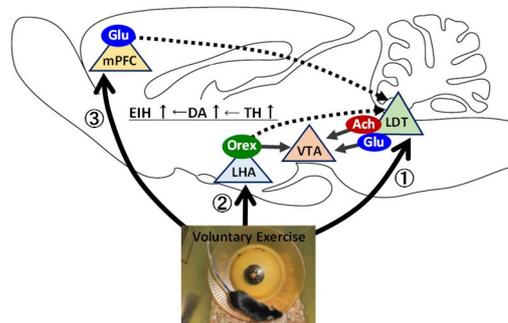
## 1. 研究開始当初の背景

慢性痛(痛みの慢性化)は急性痛とは異なり、大脳皮質、扁桃体、海馬、脳報酬系など広範な脳領域(mesocortico-limbic circuit)の機能障害がその発症機序に深く関わり、薬物治療には十分に奏効しない難治性疼痛である。慢性痛治療に対する新規薬剤の開発が停滞する一方で、慢性痛モデル動物に走運動や水泳運動を負荷すると、機械的アロディニアや熱痛覚過敏といった慢性痛の主症状が有意に改善されることを証明した研究成果が数多く報告され、運動療法は薬に頼らない慢性痛の有効な治療法の一つとして注目されるようになってきた。運動療法の根幹をなす「運動による除痛効果(Exercise-induced hypoalgesia: EIH)」は、運動に伴い損傷末梢神経、脊髄後角、脳幹などで起こる種々の因子の変化が統合されて起こると考えられている。しかし EIH を生み出すメカニズムの全容を解明するには、取り組むべき多くの課題が残されている。

私達はこれまでに EIH が起こるメカニズムの解明に取り組み、EIH には 損傷末梢神経における M2 マクロファージの増加を介した炎症性サイトカインの産生抑制 (田口ら, Pain Res, 2015)、

脊髄後角表層ではミクログリアでのエピジェネティック修飾による抗炎症性サイトカイン産生の促進や  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) やグルタミン酸デカルボキシラーゼ 65 (GAD65) 産生の維持に伴う GABA 作動性疼痛抑制系の機能維持 (Kami et al, Mol Pain, 2016; Kami et al, J Pain, 2016) が関与することを明らかにした。他にも EIH を起こすいくつかのメカニズムが提案されている (Kami et al, Anat Sci Int, 2017; 上ら, ペインクリニック 2017)。また神経障害性疼痛(NPP)モデルマウス(慢性痛モデル動物)における EIH の除痛レベルはトレッドミルを用いた強制運動と比較して、ランニング・ホイールを自由に走行させる自発運動により高められ、自発運動量の増加は除痛レベルを高めることもわかった (上ら, Pain Res, 2015, 2016)。さらに脳報酬系の中核を成す VTA-DA ニューロンの活性化と EIH との関連性を調べた私達の最近の研究では、EIH には VTA-DA ニューロンでの DA 産生の増加を介した脳報酬系の活性化が重要な役割を担うことを突き止めた (上ら, Pain Res, 2016 (2017 年度日本疼痛学会 優秀論文賞 受賞); Senba et al, Neurobiology of Pain, 2017)。このように脳報酬系の活性化は、EIH を生み出す重要な脳内メカニズムの一つとして確立されつつあるが、「運動がどのようにして脳報酬系を活性化するのか」については不明である。従って運動が VTA-DA ニューロンを活性化する神経経路を明らかにすることは、EIH を生み出すメカニズムのさらなる解明に繋がる重要な取り組みとなる。

VTA-DA ニューロンを活性化する主な神経経路には、直接経路として 背外側蓋核(LDT)のコリン作動性(Ach)やグルタミン酸(Glu)作動性ニューロンと 視床下部外側野(LHA)のオレキシン(Orex)ニューロンがあり、間接経路には 内側前頭前野(mPFC)の Glu 作動性ニューロンや LHA-



- ① 自発運動→LHA-Orex→VTA-DA
- ② 自発運動→LHA-Orex→LDT-Ach/Glu→VTA-DA
- ③ 自発運動→mPFC-Glu→LDT-Ach/Glu→VTA-DA

図1 VTA-DAニューロンを活性化する神経経路

Orex ニューロンが LDT-Ach/Glu 作動性ニューロンを活性化する経路が含まれ、そして運動はこれらの経路のいずれかを利用して、VTA-DA ニューロンを活性化することで EIH を生み出すと考えられる (図 1)。そこで本研究の目的は、VTA-DA ニューロンを活性化する 3 つの神経経路 ( LDT-Ach/Glu 作動性ニューロン、 LHA-Orex ニューロン、 mPFC-Glu 作動性ニューロン)のなかで、EIH を生み出すために運動により活性化される経路を明らかにすることである。

これまでの EIH 研究では、EIH は末梢および中枢神経系において運動によるサイトカインや内因性オピオイド産生の変化が原因で起こると結論づけられ、「運動はどのようにしてこれらの変化を生み出すのか(運動の要因)?」について解明しようとした研究は見られない。運動の効果

は一般的に、ホルモンやマイオカインのような液性因子と活動電位や神経伝達物質などを含む神経性因子により誘起され、後者はさらに中枢性と末梢性とに区別される。この観点に基づき本研究は、中枢性の神経性因子に着目して、EIHを生み出す運動の要因を明らかにしようとするものである。従って本研究の取り組みは、これまでのEIH研究には見られない学術的独自性を持つことに加えて、運動の要因を探ることに焦点を当てた新たなEIH研究の展開にも繋がる可能性を含んでいる。

## 2. 研究の目的

運動療法は慢性痛の緩和に有効な非薬物的アプローチとして確立されつつあるが、この運動による除痛効果(Exercise-induced hypoalgesia : EIH)の機序は不明な点が多い。私達の最近の研究成果は、EIHには中脳・腹側被蓋野(VTA)ドパミン(DA)ニューロンでのDA産生の増加を介した脳報酬系の活性化が重要な役割を担うことを明らかにした。しかし運動がどのようにして脳報酬系を活性化するのかは不明である。本研究では、VTA-DAニューロンを活性化する3つの神経経路(背外側被蓋核のコリン作動性およびグルタメート作動性ニューロン、視床下部外側野のオレキシンニューロン、内側前頭前野のグルタメート作動性ニューロン)に焦点を当て、これらのなかでEIHを生み出すために運動により活性化される経路を明らかにする。本研究の成果は、医療者および慢性痛患者に運動療法の効果を説明する科学的根拠を提供できるだけでなく、それに基づく新たな治療法の開発にも貢献することが期待できるなど、社会的波及効果は極めて大きい。

## 3. 研究の方法

本研究では、各実験群での疼痛行動と自発運動量の変化を捉え、次にVTA、LDT、LHA、mPFCにおけるDA、Orex、Ach、Gluニューロンの活性化の有無をFosB/FosB抗体を用いた免疫染色(IHC)により明らかにし、そして疼痛閾値や自発運動量と各活性化ニューロンとの関連性を検討する。さらに逆行性トレーサー実験とIHCを組み合わせることでVTAに投射するOrex、Ach、Gluニューロンの活性化を捉え、これらの活性化ニューロンと自発運動量との関係を明らかにする。

### (1)神経障害性疼痛モデルマウスの作製と実験群

NPPモデルマウスは、右大腿上部の坐骨神経を絹糸で結紮する「partial sciatic nerve ligation (PSL)」により作製する。実験群には、自発運動が出来るようにランニング・ホイールを設置したケージ内でNPPモデルマウスを1匹ずつ飼育する「PSL-Runner」と走運動が出来ないように固定したランニング・ホイールを設置したケージ内で飼育する「PSL-Sedentary」を設ける。さらに坐骨神経を露出するだけの「Sham」と実験的処置を加えない「Naive」にもRunner群とSedentary群を設ける。

### (2)自発運動

Runnerには、ランニング・ホイールによる自発運動に慣れさせるためにPSL手術の2週間前から「順化走」を行わせる。PSLとSham-Runnerは、手術後直ちにランニング・ホイールを設置したケージに戻して、PSL手術後2週間までの1日毎の自発運動量を記録する。

### (3)VTA、LDT、LHA、mPFCの免疫染色とイメージ分析

脳組織は、4%パラフォルムアルデヒド-0.1M PBSを用いた灌流固定後に摘出する。VTA、LDT、LHA、mPFC領域を含む脳凍結切片を作製して、各種1次抗体を用いてIHCを行う。IHCの詳細は、私達の論文に記載されている(Kami et al, J Pain, 2016)。IHC像は、コンフォーカル顕微鏡(Carl Zeiss LSM700)を用いてPCに取り込み、「Image J 1.44」を用いたイメージ分析により免疫陽性細胞数や免疫染色強度を定量化する。本研究では1次抗体として、FosB/FosB抗体(活性化ニューロンを標識)、nNOS抗体(Ach作動性ニューロンを標識)、Orexin-A抗体(Orexニューロンを標識)、Tyrosine hydroxylase(TH)抗体(DAニューロンを標識)、VGluT2抗体(Gluニュー

ーロンを標識)を用いる。

#### (4)疼痛行動の評価

疼痛行動は、「von Frey テスト」と「Plantar テスト」により評価する。von Frey テストは「Up-down 法」、Plantar テストは足底熱刺激測定装置(Ugo-Basile 社製 #37370)を用いて行う。

#### (5)VTA への Retrobeads Red の注入と標識ニューロンの IHC

イソフルラン麻酔下にてマウス頭部を脳定位固定装置に固定し、適切な頭頂骨部位からハミルトンシリンジの注射針を脳に刺入して Retrobeads Red (RBR) 50nl を Naive-Runner の VTA に注入する。Naive-Runner には RBR を注入する 1 週間前から自発運動を行わせ、RBR 注入後には 2 週間の自発運動を行わせた後、灌流固定により脳を摘出する。LDT と LHA において RBR を取り込んだニューロン・タイプの同定と活性化の有無は、nNOS 抗体、Orex 抗体、FosB/ FosB 抗体を用いた IHC により行い、免疫陽性ニューロン数の定量は「Image J 1.44」を用いたイメージ分析により実施する。

### 4. 研究成果

図 2 には本研究のプロトコルを示した。ランニング・ホイールをケージに入れてマウスを飼育すると、マウスは自発的にランニング・ホイールを走行する。マウスの 1 日の走行距離は、PSL により顕著に減少するが、日数の経過に伴い漸増し、14 日後には術前の約 80% レベルにまで回復した。運動群の疼痛閾値は、非運動群と比較して、機械的アロディニアと熱痛覚過敏の両方を有意に改善し、これは明確な EIH 効果の発現を示す。ランナーマウスの自発運動量と疼痛閾値との間には、von Frey と Plantar テストともに有意な正の相関関係が示された。さらに

ランナーマウスの PSL 後 14 日間の走行距離と熱刺激性潜時との間には、有意な正の相関関係が見られたが、興味深いことに PSL 術前 14 日間の走行距離との間には有意な関係は見られず、このことは、よく走るマウスほど鎮痛レベルが高くなることを示している。このように EIH 効果の高い発現には、神経損傷後の運動量がとくに重要となることが分かった。

慢性痛患者の脳機能解析により、VTA、mPFC、Amyg、Hipp、NAc からなる mesocortico-limbic system の機能不全が痛みの慢性化に関与することが明らかにされている。私たちは運動による疼痛抑制 (exercise-induced hypoalgesia: EIH) の基盤には本システムの活性化があるのではないかと考えて検討しており、これまでに PSL マウスに VE を行わせると、VTA に射する背外側被蓋核のコリン作動性や視床下部外側部の Orexin ニューロンが活性化され、これらが VTA 外側部の DA ニューロンを活性化することを突き止めた(Kami et al. Sci Rep, 2018)。Amyg では、NAc へおもに投射する基底核内側部(medBA)の glutamate(Glu)ニューロンが VE により活性化され、CeA の GABA ニューロンは、PSL によりその活性化が高められたが、PSL+VE はこれらを抑制した。一方、mPFC における活性化 parvalbumin 陽性ニューロンの割合は、PSL により増加し、PSL+VE はこれらを抑制したのに対して、mPFC-infralimbic cortex (IL)における活性化 Glu ニューロンの割合は PSL で減少し、PSL+VE により増加した。mPFC-IL の活性化 Glu ニューロンは、PSL では表層部に、PSL+VE では深層部にも広く分布するようになる。mPFC-IL の深層ニューロンは中脳中心灰白質に投射する。これらの結果は、VE により活性化した VTA-DA、medBA-Glu、mPFC-Glu ニューロンは、NAc shell 外側部の GABA ニューロンを活性化し、これらが VTA 外側部の GABA ニューロンを抑制して VTA-DA ニューロンを脱抑制することで、痛みに伴い抑制されていた脳報酬系が活性化され、EIH 効果が生み出されることを示唆している(2019 年度日本疼痛学会・最優

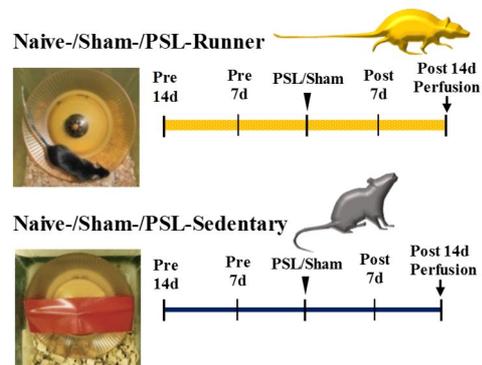
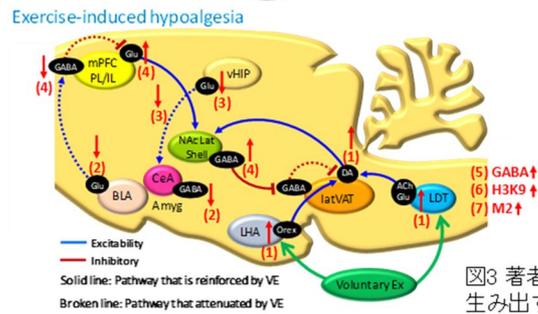
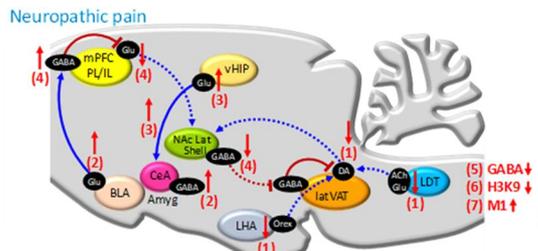


図2 自発運動のプロトコル



- 文献
- (1) Kami et al. Sci Rep 2018
  - (2) Kami et al. Mol Pain 2020
  - (3) Minami et al. Sci Rep 2023
  - (4) 上ら. 疼痛学会 2019
  - (5) Kami et al. Mol Pain 2016
  - (6) Kami et al. J Pain 2016
  - (7) Taguchi et al. Pain Res 2015

図3 著者らが報告したEIH効果を  
生み出すメカニズム

秀演題賞受賞)。また VE は CeA-GABA ニューロンの抑制による不快情動の消去に加え、mPFC-IL-Gluニューロンの活性化を介した下行性疼痛抑制系の活性化も EIH 効果の発現に關与すると考えられる。

恐怖反応に重要な役割を担う扁桃体に焦点を当てた研究では、NAc に注射してその活性化に働く扁桃体基底核内側部 (medBA) の Glu ニューロンが VE により活性化

され、さらに VE は NPP に伴い高まった CeA-GABA ニューロンの活性化を抑制することを明らかにした(Kami et al. Mol Pain,2020)。図3には、本研究成果を含め私達がこれまでに明らかにした EIH 効果が発現するメカニズムについてまとめた。このように本研究の成果は、慢性痛患者に運動療法を推奨する科学的根拠と EIH を生み出す効果的な運動プログラムを確立するための基礎データを提供することができ、慢性痛患者の Quality of Life の向上に貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 上勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 31
2. 論文標題 運動による疼痛抑制 (Exercise-induced hypoalgesia) のメカニズム	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 455-464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuya Kami, Fumihiko Tajima, Emiko Senba	4. 巻 23
2. 論文標題 Brain mechanisms of exercise-induced hypoalgesia: To find a way out from "fear-avoidance belief"	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052886, 2022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 吉川達也、上勝也、田島文博	4. 巻 42
2. 論文標題 運動器疼痛のリハビリテーション	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 41-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田島文博、仙波恵美子、上勝也	4. 巻 13
2. 論文標題 疼痛に対するリハビリテーション医学のチャレンジ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本運動器疼痛学会誌	6. 最初と最後の頁 67-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kami Katsuya, Tajima Fumihito, Senba Emiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Plastic Changes in Amygdala Subregions by Voluntary Running Contribute to Exercise-Induced Hypoalgesia in Neuropathic Pain Model Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806920971377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 39
2. 論文標題 疼痛の非薬物療法: 運動療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Joint Nerve	6. 最初と最後の頁 615-622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 35
2. 論文標題 運動による疼痛抑制とmesocortico-limbic system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pain Reserach	6. 最初と最後の頁 80-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 41
2. 論文標題 痛みの認知・情動に関わる脳領域と痛みの慢性化のメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 87-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上條義一郎, 上勝也	4. 巻 29
2. 論文標題 脊髄損傷と神経障害性疼痛	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 684-690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Senba Emiko, Kami Katsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Potentiation of GABA neurons as therapeutic targets for chronic neuropathic pain : From transplantation to physical exercise	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 2430-2436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm-20-1010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 仙波恵美子, 上勝也	4. 巻 58
2. 論文標題 私たちのライフスタイルと辺縁系(mesocortico-limbic system)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 25-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 64
2. 論文標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム-恐怖回避思考からの脱却を目指して-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 397-404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 11
2. 論文標題 運動による疼痛抑制 (exercise-induced hypoalgesia) の脳メカニズム : mesocortico-limbic systemの役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本運動器疼痛学会誌	6. 最初と最後の頁 175-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuya Kami, Takashi Ohira, Yasuharu Oishi, Takayuki Nakajima, Katsumasa Goto, Yoshinobu Ohira.	4. 巻 67
2. 論文標題 Role of 72-kDa Heat Shock Protein in Heat-stimulated Regeneration of Injured Muscle in Rat.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 791-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155419859861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 48
2. 論文標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム-mesocortico-limbic systemの役割-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床化学	6. 最初と最後の頁 203-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 41
2. 論文標題 痛みの認知・情動に関わる脳領域と痛みの慢性化にメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 87-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 39 別冊春号
2. 論文標題 運動による鎮痛(EIH)のメカニズム：最近の知見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 42 - 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也	4. 巻 7
2. 論文標題 運動するとなぜ痛みが軽くなるのですか？	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Locomotive Pain Frontier	6. 最初と最後の頁 36 - 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 39
2. 論文標題 運動による鎮痛(EIH)のメカニズム：最近の知見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 981 - 989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kami K, Tajima F, Senba E.	4. 巻 8
2. 論文標題 Activation of mesolimbic reward system via laterodorsal tegmental nucleus and hypothalamus in exercise-induced hypoalgesia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29915-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 仙波恵美子、上勝也
2. 発表標題 運動と脳：慢性痛の克服に向けて
3. 学会等名 第43回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上勝也，田島文博，仙波恵美子
2. 発表標題 神経障害性疼痛に対する運動療法の効果とそのメカニズム
3. 学会等名 第32回日本末梢神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上勝也，田島文博，仙波恵美子
2. 発表標題 慢性痛に対する運動療法の効果とそのメカニズム 基礎研究を踏まえて -
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙波恵美子，上勝也
2. 発表標題 運動はどのようにして「生活の質」を改善するか -脳科学の立場から-
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田島文博, 仙波恵美子, 上勝也
2. 発表標題 疼痛に対するリハビリテーション医学のチャレンジ
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙波恵美子, 上勝也
2. 発表標題 私たちのライフスタイルと辺縁系(mesocortico-limbic system)
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上勝也, 仙波恵美子
2. 発表標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム: 恐怖回避思考からの脱却
3. 学会等名 痛み研究会2020 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Senba Emiko, Kami Katsuya.
2. 発表標題 Brain mechanisms how physical exercise can affect pain sensation and emotion
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会 全国学術集会/第98回日本生理学会大会 合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上勝也, 南晃平, 仙波恵美子
2. 発表標題 腹側海馬-扁桃体経路の抑制を介した恐怖記憶の消去はExercise-induced hypoalgesiaに關与する
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南晃平, 上勝也, 仙波恵美子, 田島文博
2. 発表標題 自発運動による腹側海馬ニューロンの抑制はexercise-induced hypoalgesiaに關与する
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Senba Emiko, Kami Katsuya
2. 発表標題 Exercise promotes active defensive response and prevents pain chronification
3. 学会等名 International Workshop on Frontiers in Defensive Survival Circuit Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上 勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 Exercise-induced hypoalgesiaにおける内側前頭前野の役割
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上 勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による疼痛抑制とmesocortico-limbic system
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上 勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 Exercise-induced hypoalgesiaにおける扁桃体-側坐核経路の役割
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子、上勝也
2. 発表標題 運動による鎮痛の脳メカニズム：mesocortico-limbic systemの役割
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上 勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 Exercise-induced hypoalgesiaを生み出す神経メカニズムの解明
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波恵美子、上勝也
2. 発表標題 運動誘発性鎮痛 (Exercise-Induced Hypoalgesia) の脳メカニズム
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kami K, Senba E
2. 発表標題 Activation of mesolimbic reward pathway via laterodorsal tegmental nucleus and hypothalamus contributes to exercise-induced hypoalgesia in neuropathic pain model mice
3. 学会等名 17th IASP World Congress on Pain 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による疼痛制御機構 - Exercise-induced hypoalgesiaの脳内メカニズム -
3. 学会等名 第11回日本運動器疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による鎮痛 (exercise-induced hypoalgesia) の脳メカニズム：扁桃体の役割
3. 学会等名 第11回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 Exercise-induced hypoalgesiaの脳メカニズム - mesocortico-limbic systemの役割
3. 学会等名 痛み研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による鎮痛(Exercise-induced hypoalgesia)と扁桃体との関係
3. 学会等名 第124回日本解剖学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	仙波 恵美子 (Senba Emiko)  (00135691)	和歌山県立医科大学・医学部・名誉教授  (24701)	
研究分担者	田島 文博 (Tajima Fumihiro)  (00227076)	和歌山県立医科大学・医学部・教授  (24701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------