

令和 3 年 8 月 23 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19588

研究課題名(和文)PETによる脳脊髄ミクログリアイメージングによって慢性痛を可視化する研究

研究課題名(英文)A study to visualize chronic pain by cerebrospinal microglial imaging by the PET

研究代表者

小幡 英章(Obata, Hideaki)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20302482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄後角のミクログリアは、慢性痛の発症と維持に大きく関与する。本研究では、慢性痛の患者では脊髄だけでなく脳のミクログリアも活性化し、痛みの維持に重要な役割を果たしているとの仮説のもとに研究を計画した。ラットを用いた研究で、慢性痛モデル(SNL)を用いて、脳内ミクログリアの活性化の経時変化を対象群と比較した。ミクログリアトレーサーは $[^{11}\text{C}]\text{PBR28}$ を用いた。これまでの結果では、腹側被蓋野や側坐核のような報酬系に関与する部位では、神経損傷後12週間まで、ミクログリアがSNL群で増加している結果が得られている。臨床研究では、慢性痛患者で脳ミクログリアPETを行うためのデータを収集中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミクログリアの活性化は中枢神経系での炎症(異常)を引き起こす。末梢神経を損傷した動物では脊髄後角のミクログリアが活性化し、慢性痛の発症と維持に大きく関与する。しかし脳内ミクログリアと慢性痛の関連を示す研究は、これまでのところ動物でも人でも行われていない。今回の研究では同一個体の慢性痛モデルを使った動物実験で、神経損傷後の脳内ミクログリアの活性化の経時変化を検討したことは、極めて重要な知見になると思われる。臨床研究では慢性痛患者で内因性鎮痛が減弱している結果が得られつつあり、脳内ミクログリアの活性化との関連が証明されれば、慢性痛の機序と治療法の解明に大きな役割を果たすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The microglia of the dorsal horn of the spinal cord greatly participates in the onset and maintenance of the chronic pain. We planned a study based on a hypothesis that the microglial activation of the brain also played an important role to the maintenance of the chronic pain. In the present study, a time-course of the microglial activation in the brain was investigated using PET in a rat model of chronic pain (spinal nerve ligation: SNL). $[^{11}\text{C}]\text{PBR28}$ was used as the microglial tracer, and an increase of microglia was observed after the nerve ligation in the part participating in the reward system such as the ventral tegmental area and the nucleus accumbens until 12 weeks later. In the clinical study, we are collecting data to perform brain microglial PET in patients with chronic pain.

研究分野：麻酔科学

キーワード：慢性痛

研究開始当初の背景

ミクログリアは免疫監視作用にかかわっているが、中枢神経系に障害が起こると活性化型へと形を変え障害部位に誘導される。活性化型ミクログリアは、障害を受けた細胞体の異常興奮を抑制することに関与する一方、炎症性サイトカインを放出し細胞傷害を惹起する。すなわちミクログリアの活性化の検出は中枢神経系での炎症（異常）の存在を示す証拠となる。末梢神経を損傷した動物では脊髄後角のミクログリアが活性化し、慢性痛の発症と維持に大きく関与する（Tsuda et al., Nature 2003）。しかし脳内ミクログリアと慢性痛の関連を示す研究は、これまでのところ動物でも人でも行われていない。人の慢性痛の病態においては、社会心理的因子も大きく関与しているが、その機序として繰り返しのストレスが脳を感作し（炎症を起こす）、慢性痛を維持しているのではないかと考えられている。この点に関してミクログリアが大きな役割を果たしている可能性があるが、明らかな根拠は今のところない。

研究の目的

本研究では、慢性痛の患者では脊髄だけでなく脳のミクログリアも活性化し、痛みの維持に重要な役割を果たしているとの仮説のもとに研究を計画した。基礎研究ではラット神経障害性疼痛モデルを用いて、脳でのミクログリア発現の経時的变化をPETで観察・評価することを目的とした。臨床研究では脊髄脊椎疾患の患者を対象として¹¹C(R)-PK11195による脳・脊髄ミクログリアイメージングをPETで行い、様々な臨床データとの関連性の検討を行うことを目的とした。

研究の方法

（1）基礎研究

動物を用いた基礎研究では、神経障害性疼痛のラットモデルを用いて、脳内ミクログリアの活性化の経時变化を対象群と比較した。動物実験は国立精神・神経医療研究センターにおいて、研究分担者の加藤孝一氏の協力のもとで行った。実験には雄Sprague-Dawleyラット（200g）を用いた。神経障害性疼痛モデル（SNL）はイソフルラン麻酔下に右L5神経を絹糸で強く結紮した後に切断して作成した。これによって結紮側の下肢に、数か月以上続く痛覚過敏とアロディニアが認められるようになる。対象群（Sham手術群）は麻酔下に皮膚の切開のみを行い、L5神経は温存した動物とした。

ミクログリアトレーサーは¹¹C]PBR28を用いた。¹¹C]PBR28は¹¹C]PK11195のTranslocator protein (TSPO)への選択性、脳滞留性および移行性を改善すべく、アメリカ国立衛生研究所で開

発された最新のTSPO PETリガンドの一つである。TSPOは脳血管障害、神経変性疾患などの神経炎症に深く関与しており、神経免疫のイメージングとして利用されている。

PETの画像化は、イソフルラン麻酔下に ^{11}C]PBR28を尾静脈から投与した15分後から、動物用PET/CT装置（Clairvivo PET: 島津製作所）を用いて、90分間の頭部のデータを収集した。SNL（またはsham）作成前と作成後から2、4、8、12週間後の脳でのミクログリアの活性化を定量化した。得られた画像から線量を標準化し、関心領域を側坐核、中脳水道周囲灰白質、腹側被蓋野、扁桃核、橋、帯状回、前頭前野、縫線核、海馬に設定し、それぞれの部位でのミクログリア発現の経時変化をSNL作成前からとの%変化率で表した。

（2）臨床研究

臨床研究では福島県立医科大学整形外科に通院する脊髄脊髄疾患の患者を対象として ^{11}C (R)-PK11195による脳・脊髄ミクログリアイメージングをPETで行い、様々な臨床データとの比較を行う予定であるが、ミクログリアトレーサーを臨床応用することに予想以上の時間を要しており、実現に至っていない。

本研究では慢性痛患者では脳内でミクログリアが活性化しており、内因性鎮痛機能が低下するとの仮説のもと、内因性鎮痛機能をConditioned Pain Modulation（CPM）法を用いて、脊髄脊髄疾患で慢性痛のある患者と健常人ボランティアと比較した。CPMの方法を簡単に以下に示す。慢性痛患者（患者群）と健常人（対照群）を対象とし、圧刺激を加えてその時の痛みをNumerical Rating Scale（NRS）で測定することをテスト刺激とする。テスト刺激を行うと同時に、別の部位に痛みを与えて内因性鎮痛系を活性化させる（コンディショニング刺激）。コンディショニング刺激としては 12°C の冷水を用いた。テスト刺激のみの痛み（Pre-NRS）と、コンディショニング刺激時にテスト刺激を行なった時の痛み（Post-NRS）を計測した。CPM値 = (Pre-NRS) - (Post-NRS) を算出した。内因性鎮痛系が正常であれば、CPMは正の値となる。両群でCPM > 0、CPM = 0の比率を χ^2 検定によって比較した。

また、患者群では以下に示すデータを収集し、CPM値との関連性を検討する。

4週間の痛みの強さ（NRS: numerical rating scale を用い0 - 10点で評価）

服用している薬剤

不安、うつ尺度（HADS: The Hospital Anxiety and Depression Scaleを使用）

破局的思考の評価（PCS: Pain Catastrophizing Scaleを使用）

非器質的（心理社会的）要因の症状への関与の程度（BS-POP: Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patientsを使用）

中枢性感作の程度（CSI: Central sensitization Indexを使用）

研究成果

(1) 基礎研究

ラットを用いたPET研究では、神経障害性疼痛モデル (SNL) と対象群としての正常ラット、各群n=10以上の測定が必要と見込まれるが、未だ目標数に到達しておらず、現在も研究は継続中である。したがって最終的な結果は得られていないが、すでに腹側被蓋野や側坐核のような報酬系に關与する部位では、常にミクログリアがSNL群で増加している結果が得られている。今後の研究で最終的な経時的变化の結果が得られたら、ミクログリアが最大の変化を示した時点での免疫染色によってミクログリアの発現を評価し、PETの結果を裏付ける研究を行う予定である。

(2) 臨床研究

これまでに患者群142名 (CPM > 81名, CPM ≤ 61名)、対象群43名 (CPM > 33名, CPM ≤ 10名)が測定を完了し、患者群でCPM ≤ 0の比率が有意に高かった ($p = 0.02$)。患者群ではCPM ≤ 0、すなわち内因性鎮痛系の機能不全が存在する比率が高い可能性があることが示唆された。

現在、患者の背景 (方法の から) とCPMとの關係を解析中である。CPMによる内因性鎮痛系の評価は、PCM測定にそれなりの時間が必要になることであり、アンケートのような簡便な臨床データから内因性鎮痛系を推測することができれば、極めて有用なツールとなる。

今後は臨床でのミクログリアPETを実用化して、CPMによって測定した内因性鎮痛系との關連性を検討する計画である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ohta J, Suto T, Kato D, Hiroki T, Obata H, Saito	4. 巻 1727
2. 論文標題 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Res	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） 10.1016/j.brainres.2019.146568	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 小幡英章	4. 巻 37
2. 論文標題 疼痛の発症機序 - Fasciaはどのように関与するか	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床スポーツ医学	6. 最初と最後の頁 170-175
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 小幡英章	4. 巻 149
2. 論文標題 慢性痛の薬物療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 51-54
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 小幡英章	4. 巻 41
2. 論文標題 神経障害性疼痛の機序と治療	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 621-62
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 Kato D, Suto T, Obata H, Saito S	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Spinal activation of tropomyosin receptor kinase-B recovers the impaired endogenous analgesia in neuropathic pain rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000003592	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 Suto T, Kato D, Obata H, Saito S	4. 巻 20
2. 論文標題 Tropomyosin receptor kinase B receptor activation in the locus coeruleus restores impairment of endogenous analgesia at a late stage following nerve injury in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pain	6. 最初と最後の頁 600-609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpain.2018.11.008	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 Hayashida K, Obata H	4. 巻 20
2. 論文標題 Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20040822	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 徳岡宏文, 新庄勝浩, 小幡英章	4. 巻 69
2. 論文標題 運動器慢性疼痛における末梢 (性) 感作と中枢 (性) 感作	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 1030-1-42
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 小幡英章	4. 巻 40
2. 論文標題 慢性疼痛の発生機序	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Medicine	6. 最初と最後の頁 799-803
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 小幡英章	4. 巻 41
2. 論文標題 慢性痛の薬物療法: 2 リガンド・デュロキセチン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Joint Nerve	6. 最初と最後の頁 595-599
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 小幡英章	4. 巻 41
2. 論文標題 中枢神経系における抗うつ薬の鎮痛メカニズム	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 1607-1614
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 小幡英章、荻野祐一	4. 巻 42
2. 論文標題 痛みの下行性制御とブラセボ鎮痛	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 S71-S78
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hiroki T, Suto T, Ohta J, Saito S, Obata H
2. 発表標題 The plasticity of spinal γ -aminobutyric acid interneurons reduces analgesic effects of morphine in neuropathic pain
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohta J, Suto T, Hiroki T, Obata H
2. 発表標題 Loss of endogenous analgesia leads to delayed recovery from incisional pain in a rat model of chronic neuropathic pain
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suto T, Kato D, Obata H, Saito S
2. 発表標題 Attenuation of analgesic effect of duloxetine in a rat model of chronic neuropathic pain
3. 学会等名 17th world congress on pain (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤貴史、齋藤繁、小幡英章
2. 発表標題 神経障害性疼痛モデル慢性期におけるデュロキセチンによる鎮痛の減弱とそのメカニズム
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣木忠直、須藤貴史、齋藤繁、小幡英章
2. 発表標題 神経障害性痛ではモルヒネの鎮痛作用が減弱する -セロトニン作動性下行性痛み調節系の可塑性変化についての検討-
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤薫、中野裕子、大石理江子、小幡英章、村川雅洋
2. 発表標題 直腸がん再発腫瘍摘出後の難治性疼痛に筋膜リリース注射が著効した一例
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小幡英章
2. 発表標題 ファシアの急性痛・慢性痛への関与と慢性痛治療の問題点
3. 学会等名 第124回日本解剖学会・全国学術集会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣木忠直、須藤貴史、太田浄、齋藤繁、小幡英章
2. 発表標題 脊髄GABA作動性介在ニューロンの可塑的变化によりモルヒネの神経障害性疼痛への鎮痛効果が減弱する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太田 浄、須藤 貴史、小幡 英章、高橋 由香里、加藤 総夫、齋藤 繁
2. 発表標題 薬理遺伝学的手法を用いた青斑核ノルアドレナリン作動性神経系の投射先サブグループ化と慢性痛における機能的役割についての解析
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021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	宿里 充穂 (Syukuri Miho) (20525571)	昭和薬科大学・薬学部・講師 (32624)	
研究分担者	織内 昇 (Oriuchi Noboru) (40292586)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授 (21601)	
研究分担者	紺野 慎一 (Konno Shinichi) (70254018)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	
研究分担者	加藤 孝一 (Kato Koichi) (50382198)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態 統合イメージングセンター・室長 (82611)	
研究分担者	須藤 貴史 (Suto Takashi) (60739621)	群馬大学・医学部附属病院・講師 (12301)	

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
---------	---------