

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591673
 研究課題名（和文） 霊長類視床痛モデルによる難治性疼痛の脳内機序解明と
 新たな治療法の開発
 研究課題名（英文） Analysis of mechanism of intractable pain with primate model of
 thalamic pain and development of new treatment
 研究代表者
 齋藤 洋一（SAITOH YOUICHI）
 大阪大学・医学系研究科・准教授
 研究者番号：20252661

研究成果の概要：脳卒中後疼痛のメカニズム解明のため、動物視床痛モデル作成を試みたが、結果としてはラット、霊長類ともに作成ができなかった。脳卒中後疼痛患者の視床、被殻病変での MRI の Diffusion tensor image では患側の描出率と経頭蓋磁気刺激療法による一次運動野刺激による除痛率との相関を検討したところ、運動線維および感覚線維の両者の描出率と相関が得られたが、感覚線維の描出率とより相関が得られた。この結果は病巣の主座が被殻であっても感覚中継核である視床腹外側核およびその線維連絡の保持が経頭蓋磁気刺激による一次運動野刺激による除痛効果とよく相関することが示されたと解釈された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・機能脳神経外科学

キーワード：視床痛、難治性疼痛、脳卒中後疼痛、霊長類、中枢性疼痛、アロジニア、アカゲザル

1. 研究開始当初の背景

食生活の変化もあって、最近では小型の出血および穿通枝梗塞が増加しており、生命予後よりも脳卒中後疼痛に悩むケースが増えている。この病態は有効な薬剤がなく、侵襲的治療である脳刺激術の適応となるが、その有効性も半分くらいである。この視床痛に代表される脳卒中後疼痛のメカニズムが明らかでないことが、治療が困難である理由のひとつでもある。

2. 研究の目的

そこで視床痛の動物モデルを作成することができれば、その病態のメカニズムを明らかにすることができると考え、まずラットで予備実験し、次に霊長類でモデル作成することを考えた。またヒトで MRI の Diffusion tensor image などの新しい手法での脳卒中後疼痛メカニズム解明へのアプローチも考えた。

3. 研究の方法

1) SDラットに定位脳手術でコラゲナーゼまたは自己血を注入して、視床出血モデルを作成し、行動評価および処分後に脳の破壊部位の評価を行った。

2) 視床または被殻病変の脳卒中後疼痛患者において、運動線維と感覚線維を MRI の Diffusion tensor image で描出して、線維の描出率を健常側に対する患側の比で表現し、病態との相関性を検討した。

4. 研究成果

1) ラット視床出血モデルをコラゲナーゼ (200-50U/ml) を 1.0-3.0 μ l、定位的に注入を行い、行動評価を試みたが、疼痛行動評価は困難であった。還流固定による破壊部位の検討では、一定のサイズの脳破壊をおこなうことの困難さが示唆され、霊長類での実験に至らなかった。

2) 患側の描出率と経頭蓋磁気刺激療法による一次運動野刺激による除痛率との相関を検討したところ、運動線維および感覚線維の両者の描出率と相関が得られたが、感覚線維の描出率とより相関が得られた (Goto T, Saitoh Y et al, Pain, 2008)。この結果は病巣の主座が被殻であっても感覚中継核である視床腹外側核およびその線維連絡の保持が経頭蓋磁気刺激による一次運動野刺激による除痛効果とよく相関することが示されたことになる。

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 14 件)

- Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. Clin Neurophysiol 119:993-1001, 2008 (査読有)
- Kato H, Shimosegawa E, Oku, N, Kitagawa K, Kishima H, Saitoh Y, Kato A, Yoshimine T MRI-based correction for partial-volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on I-123 iomazenil brain SPECT images. J Nucl Med 49:383-389, 2008 (査読有)
- Yanagisawa T, Saitoh Y, Hirata M, Yamashita O, Kamitani Y, Oshino S, Kishima H, Tani N, Hosomi K, Goto T, Satou M, Kakigi R, Yoshimine T Mechanistic analysis of motor cortex stimulation for phantom limb pain. Pain Res 23:27-34, 2008 (査読有)
- Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, Shibata M, Maeda L, Saitoh Y, Tashiro T, Mashimo T Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. Rheumatology 47:1038-1043, 2008 (査読有)
- Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, Inui K, Hoshiyama M, Saitoh Y, Yamamoto T, Katayama Y, Kakigi R Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. Neuroimage 42:858-868, 2008 (査読有)
- Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Naoki Tani, Hosomi K, Kakigi R, Yoshimine T Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; Correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. Pain 140:509-518, 2008 (査読有)
- Oshino S, Kato A, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Fujinaka T, Yoshimine T Ipsilateral motor-related hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. Stroke 39:2769-2775, 2008 (査読有)
- Yanagisawa T, Saitoh Y, Hirata M, Yamasita O, Kamitani Y, Oshino S, Kishima H, Tani N, Hosomi K, Goto T, Satou M, Kakigi R, Yoshimine T. Mechanistic analysis of motor cortex stimulation for phantom limb pain, pain research 23:27-34, 2008 (査読有)
- Morita S, Otsuki M, Izumi M, Asanuma N, Izumoto S, Saitoh Y, Yoshimine T, Kasayama S (2007) Reduced epinephrine reserve in response to insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary adenoma. Eur J Endocrinol 157: 265-270, 2007 (査読有)
- Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Tani N, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex J Neurosurg 107:555-559, 2007 (査読有)
- Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, Kato A, Hatazawa J, Yoshimine T: Motor cortex stimulation activates posterior insula and thalamus in deafferentation pain patients J Neurosurg 107: 43-48, 2007 (査読有)
- Tani N, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hatazawa J, Hashikawa K, Yoshimine

- T Motor cortex stimulation for L-dopa resistant akinesia. *Mov Disord* 22: 1645-1648, 2007(査読有)
13. Saitoh Y, Sumitani M, Oshino S, Kishima H, Tani N, Hirata M, Hosomi K, Mashimo T, Yoshimine T Efficacy of spinal cord stimulation on post-stroke pain. *Pain Research* 22: 123-126, 2007(査読有)
 14. Yanagisawa T, Saitoh Y, Oshino S, Kishima H, Hirata M, Tani N, Sumitani M, Kato A, Yoshimine T. Examination of cortical reorganization with phantom limb pain by transcranial magnetic stimulation, magnetic encephalography and sensory evoked potential. *Pain Research* 22: 143-148, 2007(査読有)

[学会発表] (計 52 件)

1. Yanagisawa T: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. Society for neuroscience meeting 2008 2008年11月15日-19日 Washington, D.C., USA
2. 細見晃一: 難治性神経因性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 第38回日本臨床神経生理学会 2008年11月12日-14日、神戸
3. 平田雅之: 脳磁図、皮質電位、ファイバートラッキング、経頭蓋磁気刺激を用いた術前術中視覚機能評価 第38回日本臨床神経生理学会 2008年11月12日-14日、神戸
4. Kishima H: Surgical treatment for intractable epilepsy with cortical dysplasia. 2nd ASIAN EPILEPSY SURGERY CONGRESS, 2008年10月25日 Shijiazhuang, China
5. Hosomi K: Comparison between preoperative I-123 iomazenil SPECT and FDG-PET in epilepsy surgery. 2nd ASIAN EPILEPSY SURGERY CONGRESS, 2008年10月25日 Shijiazhuang, China
6. 平田雅之: てんかん外科のための皮質電気刺激と皮質脳波律動変化を併用した脳機能マッピング 第42回日本てんかん学会 2008年10月19日 東京
7. 齋藤洋一: 機能的脳疾患に対する中枢神経刺激療法 現状と展望、第67回日本脳神経外科学会、2008年10月1日-3日、盛岡
8. 平田雅之: 皮質脳波を用いた Brain machine interface によるリアルタイムロボット制御: 現状と今後の展望 2008年10月1日-3日、盛岡
9. 平田雅之: 脳表脳波計測に基づく運動制御の実時間復号化 第23回生体・生理工学シンポジウム 2008年9月28日名古屋
10. 柳澤琢史: 中心溝内皮質脳波を用いた Brain machine interface による運動機能再建 第18回日本神経回路学会 2008年9月24日-26日 つくば市
11. Oshino S: Ipsilateral motor-related hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. International Conference on Biomagnetism(Biomag) 2008年8月25日-29日 Sapporo, Japan
12. Yanagisawa T: Functional mapping by transcranial magnetic stimulation (TMS) on motor cortex of the patients with deafferentation pain. 16th International Conference on Biomagnetism(Biomag) 2008年8月25日-29日 Sapporo, Japan
13. Sumitani M: Dissociation in accessing external and internal space representations in patients with CRPS and deafferentation pain. 12th World Congress of Pain, 2008年8月19日 Glasgow, UK
14. 平田雅之: 臨床神経生理学分野における医工連携の重要性 第23回日本生体磁気学会 2008年6月13日 東京
15. Mohamed A: Efficacy of spinal cord stimulation in post-stroke pain. 7th Asian Congress of Neurological Surgeons, 2008年6月22日 Beijing, China
16. 齋藤洋一: 脊髄刺激療法の適応について 脳神経外科の立場から、第22回日本ニューロモデュレーション学会、2008年5月17日、東京
17. Saitoh Y: Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for intractable neuropathic pain and movement disorder. Korean Neuromodulation Society Meeting, 2008年4月5日、Seoul, South Korea
18. Saitoh Y: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. Seoul, South Korea、2008年4月4日、Seoul, South Korea
19. 齋藤洋一: 経鼻孔的下垂体腫瘍摘出術における手術道具の工夫 第18回日本間脳下垂体腫瘍学会 2008年2月29日-3月1日 福井
20. 泉本修一: ラトケのう胞の長期治療成績と長期自然経過 第18回日本間脳下垂体腫瘍学会 2008年2月29日-3月1日 福井
21. 齋藤洋一: 側頭葉てんかんに対する手術前後の社会生活状況の変化、第47回日本定位・機能神経外科学会、2008年1月25日-26日、浜松
22. 齋藤洋一: 中枢性疼痛に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法、第47回日本定位・機能神経外科学会、2008年1月25~26日、浜松
23. 細見晃一: 中枢性疼痛に対する硬膜下一次運動野刺激療法 第47回日本定位・機能神経外科学会、2008年1月25~26日

- 日、浜松
24. 貴島晴彦：運動異常症に対する大脳皮質刺激療法の可能性 第47回日本定位・機能神経外科学会、2008年1月25～26日、浜松
 25. 貴島晴彦：側頭葉てんかんに対する手術前後の社会生活状況の変化 第31回日本てんかん外科学会 2008年1月24日 浜松
 26. 平田雅之：開口合成脳磁図を用いた言語優位半球、言語機能局在の術前評価：侵襲的検査法との比較検証 第31回日本てんかん外科学会 2008年1月24日 浜松
 27. Saitoh Y、Stimulation of primary motor cortex for intractable neuropathic pain、浜松医科大学COE国際シンポジウム、2008年1月23日、Hamamatsu, Japan
 28. Saitoh Y：Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. International Neuromodulation Society, 2007年12月8日-12日 Acapulco, Mexico
 29. Yanagisawa T：Neural decoding of human upper limb movements by gyral and intrasulcal electrocorticogram. NIPS workshop 'Large scale brain dynamics, 2007年12月7日-8日 Whistler, Canada
 30. Saitoh Y：Therapy with navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation for intractable pain and movement disorder. World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting/ The 12th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons 2007年11月18日-22日 Nagoya, Japan
 31. 齋藤洋一：先端巨大症の術後長期成績からみた治療戦略の検討 第66回日本脳神経外科学会 2007年10月3日-5日 東京
 32. 齋藤洋一：日本における脊髄刺激療法の現状 第66回日本脳神経外科学会 2007年10月3日-5日 東京
 33. Yanagisawa T：Functional restoration by brain computer interface (BCI) using gyral and sulcal electrocorticogram (ECoG). 2nd Congress of International Society of Reconstructive Neurosurgery, 5th Scientific Meeting of the WFNS Neurorehabilitation Committee. 2007年9月13日-16日 Taipei, Taiwan
 34. 齋藤洋一：大脳一次運動野刺激による大脳皮質再構築の検討 第30回日本神経科学会 2007年9月10日-12日 横浜
 35. Saitoh Y：Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. 13th European Congress of Neurosurgery, 2007年9月2日-7日 Glasgo, UK
 36. Oshino S：Alteration in motor magnetic field in patients with cerebral vascular occlusive disease. ISCAM (First Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography), 2007年8月29日 Sendai, Japan
 37. Kishima H：Less invasive selective amygdala-hippocampectomy using navigation system via inferior temporal gyrus. the 27th International Epilepsy Congress, 2007年7月8日-12日 Singapore, Singapore
 38. Kishima H：Successful epilepsy surgery for focal cortical dysplasia in the paracentral area. 1st Congress of the Asian Epilepsy Surgery, 2007年6月1日-2日 Seoul, South Korea
 39. Saitoh Y：Long-term results of primary motor cortex stimulation for intractable deafferentation pain. Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, 2007年5月22日-24日 Fujiyoshida, Japan
 40. Hirata M：Functional brain mapping and restoration using event-related oscillatory changes. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, 2007年5月22日-24日 Fujiyoshida, Japan
 41. Oshino S：Neurosurgical treatment for intractable pain after spinal root avulsion. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, 2007年5月22日-24日 Fujiyoshida, Japan
 42. Tani N：Cortical stimulation for hypokinetic movement disorders; Clinical experience of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and chronic motor cortex stimulation (MCS). 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, 2007年5月22日-24日 Fujiyoshida, Japan
 43. Kishima H：Brain modulation with SCS for intractable deafferentation pain. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, 2007年5月22日-24日 Fujiyoshida, Japan
 44. Kishima H：Brain modulation with MCS & SCS for intractable deafferentation pain; PET analysis. Brain 2007, 2007年5月20日-24日 Osaka, Japan
 45. 齋藤洋一：脊髄・末梢性難治性疼痛の治療 第27回日本脳神経外科コンgres 2007年5月18日-20日 仙台
 46. 齋藤洋一：GH産生下垂体腺腫に対する Octreotide (LAR)術前投与 第17回日本

間脳下垂体腫瘍学会 2007年2月23日-24日 山形

47. 有田英之：尿崩症で発症し、経過中に内頸動脈の狭小化を認めた肥厚性硬膜炎の一例 第17回日本間脳下垂体腫瘍学会 2007年2月23日-24日 山形
48. 齋藤洋一：脳卒中後疼痛に対する治療戦略：大脳運動野刺激療法と脊髄刺激療法の長期予後 第17回日本間脳下垂体腫瘍学 2007年2月23日-24日 山形
49. 押野悟：Cushing病の診断におけるvenous samplingの意義と問題点 第17回日本間脳下垂体腫瘍学 2007年2月23日-24日 山形
50. 押野悟：脊髄由来の難治性疼痛に対する脳神経外科的治療 第46回日本定位・機能神経外科学会 2007年1月27日-28日 福岡
51. 後藤哲：脳卒中後疼痛患者におけるtractographyとrTMSの治療効果 第46回日本定位・機能神経外科学会 2007年1月27日-28日 福岡
52. 谷直樹：痙性斜頸に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 第46回日本定位・機能神経外科学会 2007年1月27日-28日 福岡

〔図書〕(計 2 件)

1. Saitoh Y, Hosomi K: Capter 2. From localization to surgical implantation. In Textbook of therapeutic cortical stimulation Ed: Sergio Canavero, Nova Science Publishers, Inc. Hauppauge NY, 2009 (in press)
2. 齋藤洋一：痛みをとる アルタ出版 2007 P236

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：経頭蓋磁気刺激用頭部固定具及び経頭蓋磁気刺激装置

発明者：齋藤洋一

権利者：同上

種類：特許

番号：PCT/JP2007/058411

出願年月日：平成19年4月18日

国内外の別：国内、国外

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

- ・齋藤 洋一 (SAITOH YOUICHI)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：20252661

(2) 研究分担者

- ・貴島 晴彦 (KISHIMA HARUHIKO)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：10332743
- ・押野 悟 (OSHINO SATORU)

大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：40403050

(3) 連携研究者

- ・吉峰 俊樹 (YOSHIMINE TOSHIKI)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：00201046
- ・平田 雅之 (HIRATA MASAYUKI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：30372626
- ・畑澤 順 (HATAZAWA JYUN)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：70198745