

平成 21 年 5 月 13 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007 ～ 2008  
 課題番号：19790600  
 研究課題名（和文）神経原性慢性疼痛における軸索イオンチャンネル機能の解析と効率的治療法の確立  
 研究課題名（英文）Establishment of effective therapy for neuropathic pain based on axonal ionic pathophysiology  
 研究代表者  
 氏名（ローマ字）：三澤 園子（Sonoko Misawa）  
 所属機関・部局・職：千葉大学・大学院医学研究院・助教  
 研究者番号：30375753

## 研究成果の概要：

神経原性疼痛には再生に伴う軸索の Na チャンネルの過剰発現による興奮性増大が関係するとされる。軸索イオンチャンネル機能を非侵襲的かつリアルタイムに評価できる唯一の手法であるコンピュータ制御軸索機能検査法を神経原性慢性疼痛患者の末梢感覚神経に応用し、疼痛の病態機序の一つとして、軸索 Na 電流の増大があることをヒトで初めて示した。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	360,000	3,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：臨床神経生理学

## 1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛とは日常生活の支障となる6ヶ月以上持続する疼痛であり、その原因の多くは末梢神経疾患である。

疼痛発現のメカニズムには、末梢痛覚線維の自発発射（末梢説）と中枢における sensitization（中枢説）の両者が関与しており、持続性の疼痛に関しては末梢性機序が重要視されている。この末梢神経軸索の異常発射は興奮性の増大によってもたらされ、その機序として神経再生に伴う Na チャンネルの過剰発現が実験的に証明されている。しかし、これまで末梢神経軸索のイオンチャンネル機能を *in vivo* で直接的に評価する方法はなく、これらの病態に関しては動物モデルを用いた研究、脳機能画像を用いた間接的な評価に

とどまっていた。

1990年代後半に非侵襲的に軸索イオンチャンネル機能を測定できる唯一の画期的な手法としてコンピュータ制御軸索機能検査法が英国国立神経研究所の Bostock 教授により開発された（Bostock et al., Muscle Nerve 1998;21:137-58）。本手法により、軸索イオンチャンネル機能の解析が、臨床応用されたが、末梢神経疾患患者の感覚神経で安定した記録を行うことが技術的に難しかったため、疼痛の軸索イオンチャンネルレベルの病態については、これまでアプローチされてこなかった。

我々の研究グループでは 2000 年よりこの

方法を導入し、Bostock 教授と特許使用の契約のもと、共同研究を進め、糖尿病性末梢神経障害、ギラン・バレー症候群などの各種末梢神経疾患、運動ニューロン疾患に広く臨床応用し、国際的にも有数の研究実績をあげてきた。

## 2. 研究の目的

これまでのコンピューター制御軸索機能検査法を用いた臨床研究の豊富な経験を生かし、以下を目的として、神経原性疼痛患者の末梢感覚神経軸索におけるイオンチャンネルレベルの病態について検討する。

(1) 糖尿病性末梢神経障害による神経原性疼痛を有する患者において、疼痛と感覚神経軸索の Na チャンネルの過剰発現が関与しているかを軸索 Na 電流の評価により明らかにする

(2) 神経原性疼痛患者における塩酸メキシレチン (Na チャンネル阻害薬) の軸索 Na 電流に対する治療効果を客観的・定量的に評価する

## 3. 研究の方法

糖尿病性末梢神経障害患者における神経原性疼痛と軸索 Na 電流に関する研究  
対象：糖尿病性末梢神経障害患者 81 名  
方法：軸索機能検査法を用いて、橈骨神経感覚神経軸索の Na 電流を測定する。

神経原性疼痛患者における塩酸メキシレチンの軸索 Na 電流に対する治療効果の客観的評価に関する研究  
対象：神経原性疼痛患者 30 名  
(薬剤性、血管炎性、糖尿病性神経障害等)  
方法：塩酸メキシレチン軸索機能検査法を用いて、橈骨神経感覚神経内服前及び後の疼痛スケール (visual analogue scale, pain disability scale) の評価、軸索 Na 電流測定を行う。

## 4. 研究成果

疼痛を有する患者において、有意に感覚神経軸索 Na 電流が増大していること、軸索の器質的障害が強いほど軸索 Na 電流が増大していることを示した。

神経原性疼痛患者 15 名において、原因疾患を問わず軸索 Na 電流増大がみられ、塩酸メキシレチン内服により、疼痛の改善に伴い軸索 Na 電流も低下する傾向を認めているが、症例を増やして検討中である。

## 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 22 件)

- 1: Bae JS, Sawai S, Misawa S, et al. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. *Muscle Nerve*. 2009;39:350-4. 査読あり
- 2: Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, Komori T, Hirashima F, Inaba A, Hatanaka Y, Misawa S, Kugio Y; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009 ;39:63-70. 査読あり
- 3: Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Takeuchi M, Sakaida E, Masuda S, Shimizu N, Cho R, Nishimura M, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2009 (in press) 査読あり
- 4: Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD006828. 査読あり
- 5: Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology*. 2008;71:1691-5. 査読あり
- 6: Takahashi H, Mori M, Sekiguchi Y, Misawa S, Sawai S, Hattori T, Kuwabara S. Development of Isaacs' syndrome following complete recovery of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci*. 2008;275:185-7. 査読あり
- 7: Bae JS, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Iose S, Shibuya K, Kuwabara S. Effects of age on excitability properties in human motor axons. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:2282-6. 査読あり
- 8: Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, Tanaka H, Ohwada C, Sakaida E, Takeda Y, Oda K, Ozawa S, Shimizu N, Masuda S, Cho R, Nishimura M, Misawa S, Kuwabara S, Saito Y. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood*. 2008;112:836-9. 査読あり
- 9: Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Hayakawa S, Sawai S, Hattori T. Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1829-33. 査読あり
- 10: Kuwabara S, Tamura N, Yamanaka Y, Misawa S, Iose S, Bae JS, Hattori T, Asahina M. Sympathetic sweat responses and skin vasomotor reflexes in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurol*

Neurosurg. 2008;110:691-5. 査読あり

11: Misawa S, Kuwabara S, Matsuda S, Honma K, Ono J, Hattori T. The ipsilateral cortico-spinal tract is activated after hemiparetic stroke. Eur J Neurol. 2008;15:706-11. 査読あり

12: Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:1255-7. 査読あり

13: Sawai S, Kanai K, Nakata M, Hiraga A, Misawa S, Iose S, Hattori T, Kuwabara S. Changes in excitability properties associated with axonal regeneration in human neuropathy and mouse Wallerian degeneration. Clin Neurophysiol. 2008;119:1097-105. 査読あり

14: Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. J Neurol. 2008;255:674-82. 査読あり

15: Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, Shimizu T, Hirashima F, Inaba A, Misawa S, Hatanaka Y; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodagnosis Study Group. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. Muscle Nerve. 2008;37:426-30. 査読あり

16: Kanai K, Kuwabara S, Sawai S, Nakata M, Misawa S, Iose S, Hirano S, Kawaguchi N, Katayama K, Hattori T. Genetically confirmed Huntington's disease masquerading as motor neuron disease. Mov Disord. 2008;23:748-51. 査読あり

17: Kuwabara S, Misawa S, Takahashi H, Sawai S, Kanai K, Nakata M, Mori M, Hattori T, Yuki N. Anti-GQ1b antibody does not affect neuromuscular transmission in human limb muscle. J Neuroimmunol. 2007;189:158-62. 査読あり

18: Imada M, Misawa S, Sawai S, Tamura N, Kanai K, Sakurai K, Sakamoto S, Nomura F, Hattori T, Kuwabara S. Median-radial sensory nerve comparative studies in the detection of median neuropathy at the wrist in diabetic patients. Clin Neurophysiol. 2007;118:1405-9. 査読あり

19: Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, Hattori T. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. Intern Med. 2007;46:311-3 査読あり.

20: Nakata M, Kuwabara S, Kawaguchi N, Takahashi H, Misawa S, Kanai K, Tamura N, Sawai S, Motomura M, Shiraiishi H, Takamori M, Maruta T, Yoshikawa H, Hattori T. Is excitation-contraction coupling impaired in

myasthenia gravis?. Clin Neurophysiol. 2007;118:1144-8. 査読あり

21: Tamura N, Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Nakata M, Sawai S, Mori M, Hattori T. Time course of axonal regeneration in acute motor axonal neuropathy. Muscle Nerve. 2007;35:793-5. 査読あり

22: Kuwabara S, Nemoto Y, Misawa S, Takahashi H, Kawaguchi N, Hattori T. Anti-MuSK-positive myasthenia gravis: neuromuscular transmission failure in facial and limb muscles. Acta Neurol Scand. 2007;115:126-8. 査読あり

〔学会発表〕(計5件)

- 第38回日本臨床神経生理学会学術集会  
2008.11.12-14 神戸  
三澤園子ほか.  
「筋萎縮性側索硬化症における解離性小  
手筋萎縮：CMAP 振幅による定量的検討」
- 第19回日本末梢神経障害学会学術集会  
2008.9.5-6 名古屋  
三澤園子ほか.  
「慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー  
の臨床病型と治療反応性」
- 第26回神経治療学会  
2008.6.26-27 横浜  
三澤園子ほか.  
「脳性麻痺の頸部ジストニアによる頸椎  
症周術期管理におけるボツリヌス治療」
- 第49回日本神経学会総会  
2008.5.15-17 横浜  
三澤園子ほか.  
「クロウ・フカセ症候群における新規治療  
展望：サリドマイド療法」
- 第20回日本神経免疫学会学術集会  
2008.4.17-18 新潟  
三澤園子ほか.  
「慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー  
の臨床的電気生理学的病型と治療反応性」

〔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：  
出願年月日：  
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

三澤 園子 (MISAWA SONOKO)  
千葉大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号：30375753

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：