

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09861

研究課題名（和文）重症下肢虚血の痛みにおける脳内ネットワークの解明

研究課題名（英文）Brain network changes in pain of critical limb ischemia

研究代表者

中井 國博（Nakai, Kunihiro）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・准教授

研究者番号：80362705

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：マウス下肢虚血疼痛モデルの痛み関連脳領域をMRI拡散テンソルトラクトグラフィで解析した。一次運動野で強い痛み群が痛みなし群と軽い痛み群に比べ差を認めた。視床後腹側核、視床背内側核、側坐核で痛みなし群が軽い痛み群と強い痛み群に比べ差を認めた。一次体性感覚野、視床、海馬で強い痛み群が痛みなし群に比べ差を認めた。二次運動野、縫線核、視床下部室傍核で軽い痛み群が痛みなし群に比べ差を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウス下肢虚血疼痛モデルにおいて、痛み関連脳領域の中で痛み刺激に反応する領域、痛みを増強する領域、痛みを減弱する領域が存在し、一方では痛みを増強し他方では減弱する修飾メカニズムが中枢神経系で起きている可能性を示したことが、学術的意義である。この知見を診断と治療に応用して重症下肢虚血患者を痛みから救済することが、社会的意義である。

研究成果の概要（英文）：Pain-related brain regions in mouse leg ischemic pain model were analyzed by MRI diffusion tensor tractography. In the primary motor cortex, differences were observed in the severe pain group compared with the no pain group and the mild pain group. In the posterior ventral thalamic nucleus, the dorsomedial thalamic nucleus, and the nucleus accumbens, differences were observed in the no pain group compared with the mild pain group and the severe pain group. In the primary somatosensory cortex, thalamus, and hippocampus, differences were observed between the severe pain group and the no pain group. In the secondary motor area, the raphe nucleus, and the paraventricular nucleus of the hypothalamus, differences were observed between the mild pain group and the no pain group.

研究分野：形成外科学

キーワード：下肢虚血 痛み MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症下肢虚血の痛みは、激しい痛みを訴える症例がある一方で無症候性といわれる痛みを感じない症例も存在する。末梢において虚血による痛み刺激は持続したままであるので、痛みの程度が両極端に広がる原因として、一方では増強し他方では減弱する修飾メカニズムが中枢神経系で起きていることが推察される。近年、痛みは侵害受容から求心路を通して中枢に伝達されるという単純な構図で成立するのではなく、中枢神経系内に痛み関連領域が多数存在しネットワークを形成して総合的に活性化することで成立することが明らかになってきた。ここで「重症下肢虚血の痛みの脳内ネットワークが症候性と無症候性の場合でどのように違うのか？」という問いが発生する。しかし、この問いに対して、疼痛の原因が虚血であることは明らかであり虚血を改善しない限り疼痛の制御ができないという前提が、積極的な脳内ネットワークの解明を妨げていた。

これまでの痛みの脳内ネットワークの研究は痛み関連領域の機能的接続を明らかにすることが中心であったが、近年 MRI 拡散テンソルトラクトグラフィという手法を用いてその機能的接続の解剖学的基盤である神経線維を直接検証することも可能となった。しかし、下肢虚血に関して、マウスやラットにおいて、大腿動脈を遮断しても 1 週間もすれば側副血行路が発達して虚血から回復するために、適切な動物モデルがなかったため、研究が進展していない状況であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、下肢虚血疼痛マウスを確立するとともに、マウスモデルの症候性と無症候性の場合での脳内ネットワークの違いを明らかにするために、MRI 拡散テンソルトラクトグラフィを用いて全脳での神経線維の変化を網羅的に解析し、脳内ネットワークの変化の全貌を検証することである。

3. 研究の方法

(1) マウス下肢虚血モデルは片側大腿動脈を抜去しさらに 1 週間後に同側腸骨動脈を抜去することで作成した。術後 4 週まで、疼痛行動の評価を虚血下肢足底で von Frey filament による機械刺激を用いて行った。強い痛み群と軽い痛み群を選別できるかを検討した。

(2) 強い痛み群と軽い痛み群に痛みなし無処置群を加えた 3 群のマウスについてホルマリン固定を行った。固定標本に対して MRI 撮像を行った。

(3) MRI 撮像は、11.7 T-MRI スキャナーを使用し、スピンエコーシーケンスを用いて、拡散テンソル画像を Coronal で 6 方向での傾斜磁場について行った。

神経線維の定量的評価は MRI 拡散テンソルトラクトグラフィを用いて行った。

MRI 拡散テンソルトラクトグラフィは、神経線維での水分子の拡散異方性の性質を利用して神経線維の走行を可視化する画像法である。白質神経線維周囲の水分子では神経線維と並行な方向以外の動きは制限されて、拡散異方性が強くなる一方、例えば脳脊髄液周囲の水分子は動きに制限がなく拡散異方性が弱くなる。この拡散異方性を可視化するものである。

(4) 解析対象の痛み関連脳領域は、一次体性感覚野、二次体性感覚野、一次運動野、二次運動野、視床、視床後腹側核、視床背内側核、前頭前野、前頭眼窩皮質、前帯状回、島皮質、扁桃核、腹側被蓋野、側坐核、中脳水道灰白質、青斑核、縫線核、海馬、線条体、腕傍核、視床下部室傍核の 21 領域とした。

4. 研究成果

(1) マウス下肢虚血疼痛モデルにおいて、術後 4 週において強い痛み群は、術後 1 週より同様の疼痛閾値の低下が継続していた。術後 4 週において軽い痛み群は、術後 1 週で最も疼痛閾値の低下を示したが、2 週より疼痛閾値が徐々に上昇した。強い痛み群は、いずれの時期においても軽い痛み群に比べて疼痛閾値が低かった。マウス下肢虚血疼痛モデルにおいて、術後 4 週まで強い痛み群と軽い痛み群は選別が可能であった。

(2) 解析した 21 領域中有意差を認めたのは 10 領域であった。

一次体性感覚野では、強い痛み群が痛みなし群に比べ有意な差を認めた。

一次運動野では、強い痛み群が痛みなし群と軽い痛み群に比べ有意な差を認めた。

二次運動野では、軽い痛み群が痛みなし群に比べ有意な差を認めた。

視床では、強い痛み群が痛みなし群に比べ有意な差を認めた。

視床後腹側核と視床背内側核では、痛みなし群が軽い痛み群と強い痛み群に比べ有意な差を認めた。

側坐核では、痛みなし群が軽い痛み群と強い痛み群に比べ有意な差を認めた。

縫線核では、軽い痛み群が痛みなし群に比べ有意な差を認めた。

海馬では、強い痛み群が痛みなし群に比べ有意な差を認めた。
視床下部室傍核では、軽い痛み群が痛みなし群に比べ有意な差を認めた。

(3) 解析した 21 領域中有意差を認めなかったのは 11 領域で、二次体性感覚野、前頭前野、前頭眼窩皮質、前帯状回、島皮質、扁桃体、腹側被蓋野、中脳水道灰白質、青斑核、線条体、腕傍核であった。

(4) 脳領域での痛み刺激に対する変化は 3 種類に分類される。痛みなし無処置群に対して、強い痛み群と軽い痛み群ともに大きく増加もしくは減少する場合は、痛み刺激に反応する領域と考えられる。痛みなし無処置群に対して、強い痛み群だけが大きく増加もしくは減少する場合、あるいは強い痛み群は大きく軽い痛み群は小さく増加もしくは減少する場合は、痛みを増強する領域と考えられる。痛みなし無処置群に対して、軽い痛み群だけが大きく増加もしくは減少する場合、あるいは軽い痛み群は大きく強い痛み群は小さく増加もしくは減少する場合は、痛みを減弱する領域と考えられる。

今回の研究で得られた脳領域を分類すると、

痛み刺激に反応する領域は、視床、視床後腹側核、視床背内側核、側坐核、縫線核

痛みを増強する領域は、一次体性感覚野、一次運動野、海馬

痛みを減弱する領域は、二次運動野、視床下部室傍核

と考えられた。

(5) 重症下肢虚血の痛みにおいて、一方では増強し他方では減弱する修飾メカニズムが中枢神経系で起きている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中井國博、宮前誠、浦邊亮太郎、岸本千恵、張維娟、中江文、圓見純一郎、吉岡芳親
2. 発表標題 マウス下肢虚血疼痛モデルにおける一次体性感覚野関連領域への影響についてMRIを用いた検討
3. 学会等名 第31回形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中井國博、宮前誠、浦邊亮太郎、岸本千恵、張維娟、中江文、圓見純一郎、吉岡芳親
2. 発表標題 マウス下肢虚血疼痛モデルにおける脳内変化についてMRIを用いた検討
3. 学会等名 第44回日本疼痛学会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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