

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18370

研究課題名（和文）機能的MRIを用いた痛覚過敏型ドライアイの新しい分類と診断法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a new classification and diagnostic method for hyperalgesic dry eye using functional MRI.

研究代表者

田川 義晃（Tagawa, Yoshiaki）

北海道大学・大学病院・特任助教

研究者番号：50632494

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、他覚所見に比して不釣り合いに強い自覚症状を呈するドライアイ患者すなわち眼痛が慢性している慢性眼痛患者を対象とし、その自覚症状発現メカニズムに中枢神経回路の変化が関与していると考えて、functional MRIを用いて中枢のネットワークを健常者と比較検討した。結果は、健常者と比較して慢性眼痛患者では、両側の背側前部帯状回と後部帯状回の結合が有意に減弱していた。痛みの抑制中枢である前部帯状回は安静時にデフォルトモードネットワークのハブである後部帯状回と協調して活動し、自発痛を抑制する役割を果たすと考えられるため、このネットワークの機能不全が眼痛の慢性化を引き起こすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エアコンのつく快適な室内環境でコンタクトレンズをしてパソコンやスマホで業務をこなす、そんな便利な現代人の生活は眼にとっては過酷な環境で、ドライアイ患者が急増しています。乾燥感や異物感、痛みや頭痛までもが生じますが、なかには眼の痛みが慢性的に持続する慢性眼痛に至ってしまう方もいます。慢性眼痛患者さんは眼の神経が過敏になって、眼の「痛がり屋さん」になっています。この研究では、脳の血流を測定できるMRIという機械を用いて、眼の痛みが末梢にあたる眼の神経だけではなく、脳つまり中枢神経も変化させてしまうことで、持続してしまうことを発見しました。この成果は今後慢性眼痛の治療に役立つかもしれません。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the central nervous system network of patients with chronic eye pain, who have disproportionately strong subjective symptoms in comparison with other eye pain patients, using functional MRI to compare the central network with that of normal subjects. The results were compared with those of healthy subjects. The results showed that the bilateral dorsal anterior and posterior cingulate gyrus connections were significantly weakened in patients with chronic eye pain compared to healthy subjects. Since the anterior cingulate gyrus, the pain suppression center, is thought to be active in coordination with the posterior cingulate gyrus, the hub of the default mode network, at rest and plays a role in suppressing spontaneous pain, the results suggest that dysfunction of this network causes chronic eye pain.

研究分野：ドライアイ

キーワード：ドライアイ 慢性眼痛 痛覚過敏

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ドライアイは従来、涙液の量や質が低下し、眼表面が乾燥する疾患と考えられており、涙液の「量」が減少する涙液減少型ドライアイと涙液の「質」が低下する蒸発亢進型ドライアイに分類されてきた。ドライアイは、涙液層の不安定性により診断されるため、

(1) 開眼後、5秒以内に眼表面が乾き始める

(2) 自覚症状がある

上記の2点によって定義される[島崎潤ら ドライアイ診療ガイドライン 2017]。しかしながら、実臨床では涙液の量、質ともに保たれ涙液層がそれほど不安定になっていないにも関わらず、非常に強いドライアイ症状(眼痛や乾燥感)を訴える患者にしばしば遭遇する。なかには、非常に強い眼痛から数分おきに点眼投与をしているにも関わらず、眼表面の角結膜上皮障害や涙液減少などの他覚的所見は軽微かときには全くみられないこともある。これらの患者では、なぜ眼表面の他覚的所見と患者が訴える自覚症状に隔たりがあるのか長らく不明であった。

我々はこれまでの研究で、この他覚所見に比して不釣り合いに強い自覚症状には角膜知覚神経の過敏性が関与すると仮説を立て、臨床的な検討を行ってきた。その検討により、この他覚所見には乏しいが強い自覚症状を訴える患者には、角膜知覚は変化しないが、角膜痛覚が過敏になるという現象が生じていることを明らかにした[Tagawa Y. et al. Ocul Surf. 2019]。この事実から、ドライアイには痛覚過敏型ドライアイが存在することを提唱してきた。

さらに、ドライアイにおける角膜痛覚過敏が自覚症状発現に関与するのかを明らかにするため、培養三叉神経細胞および眼窩外涙腺摘出によるドライアイモデル動物を用いた *in vitro*, *in vivo* の基礎的な実験を行った。その結果、痛み受容体である TRPV1 (Transient Receptor Potential Channel Subfamily member V1) の過剰な活性化が角膜痛覚過敏ひいてはドライアイ症状を増悪させるという知見を得た[Tagawa Y., *in preparation*]。このことは、我々が提唱する痛覚過敏型ドライアイに対して実験的な妥当性を示す結果を得たと考えていた。

2. 研究の目的

本研究では、ドライアイ患者を対象として、中枢神経回路の再編の検出を試みる。functional MRI (fMRI) は脳血流を測定することで脳活動を可視化できる撮像法であり、慢性腰痛などをはじめとする慢性疼痛疾患で fMRI を撮像した研究で用いられてきた。今回の研究では、ドライアイ患者を対象として中枢神経回路の変化を検出することを目的としており、これにより痛覚過敏型ドライアイが存在することを示したい。

3. 研究の方法

ドライアイ患者の中枢神経回路の変化を安静時の fMRI を用いて明らかにする。対象は健常者 25 例および角膜痛覚過敏を有し、他覚所見に比して不釣り合いに強い自覚症状を呈する慢性眼痛と考えられる 25 例のドライアイ患者とした。

上記について、安静固視開眼下に fMRI を撮像し、慢性化の指標として罹病期間を用い、罹病期間とネットワーク変化の相関を検出した。データ解析には、fMRI 解析用ソフト conn (The Gabrieli Lab at MIT) を用いた。解析では、どの脳部位間で活動が同期して起こるのかを定量できる機能的結合を指標として用いた。これにより各群で統計的に有意な機能的結合を検出し、脳内ネットワークの差異を描出する。

4. 研究成果

全脳を解析した結果、健常者と比較して脳部位同士に有意な機能的結合がみられたネットワークが 5 個見だされた。両側の背側前部帯状回と後部帯状回の結合が有意に減弱。左補足運動野と左下前頭回弁蓋部、左右の弁蓋皮質同士、左縁上回後部と左中前頭回の結合がそれぞれ有意に減弱していた。

次に、各々の機能的結合と罹病期間についての相関を調べたところ、右と左の背側前部帯状回と後部帯状回の機能的結合の強さと罹病期間に有意な負の相関を認めた。このことは、慢性眼痛の罹病年数が長いほど、背側前部帯状回と後部帯状回の機能的結合が減少することを意味している。しかし、それ以外の 3 つの結合については有意な相関は認められなかった。

痛みの抑制中枢である前部帯状回は安静時にデフォルトモードネットワークである後部帯状回と協調して活動し、自発痛を抑制する役割を果たしている。

また、前部帯状回は背側と腹側に分けられ、背側部は特に痛みの認知に関わる。このように、背側前部帯状回は安静時にデフォルトモードネットワークである後部帯状回と協調して活動することにより普段から痛みを抑制している。しかし、慢性眼痛患者では背側前部帯状回と後部帯状回の結合が有意に減弱し、さらに眼痛の罹病機関と負の相関を示すことから、背側前部帯状回が安静時にうまく機能していないことで痛みを感じやすくなり、さらに眼痛の慢性化が引き起こされていると考えられる。つまり、慢性眼痛患者は、痛み抑制中枢が機能していない状態であると言い換えることができる。また、慢性眼痛患者の原因には様々なものがあるが、共通するのは眼痛が慢性化してしまうことである。そして、この眼痛の慢性化の獲得には痛み抑制中枢の機能不全という共通の神経基盤が存在する可能性が示唆されたと考えている。

以上、結論は、脳内の痛み抑制中枢である背側前部帯状回の機能不全が眼痛の慢性化を引き起こす要因の1つである、と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------