

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21600020

研究課題名（和文）PETを用いた痛み評価系の確立および片頭痛病態に関わるマイクログリアの役割の解明

研究課題名（英文）Analysis of migraine pathophysiology in an animal model using small-animal PET

研究代表者

崔 翼龍 (CUI YI LONG)

独立行政法人理化学研究所・細胞機能イメージング研究チーム・副チームリーダー

研究者番号：60312229

研究成果の概要（和文）：

片頭痛病態モデルラットを用いて脳の炎症反応の中核をなすマイクログリアが同側の大脳皮質において広域に活性化することを ^{11}C PK11195-PET イメージングで明らかにした。また、FDG-PET イメージングと SPM 解析法を組み合わせた解析では、片頭痛発作により、同側の三叉神経尾側核を含む脳幹部の複数の神経核、対側の視床の腹内側核、腹外側核、島皮質、一次及び二次体性感覚野等片頭痛の疼痛伝達に関わる領域の神経活動が亢進していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Using *in vivo* PET imaging with FDG and ^{11}C PK11195, a PET ligand for translocator protein (TSPO, previously called peripheral benzodiazepine receptor), we evaluated the pain matrix and neurogenic inflammatory process in the rat brain after generation of cortical spreading depression (SD), a stimulation used for making an experimental animal model of migraine. The results show that the uptake of ^{11}C PK11195, which has been used extensively to image activated microglia in the central nervous system, in the unilateral SD model rats increased in the ipsilateral hemisphere, and completely displaced by excess unlabeled ligands. Moreover, a quantitative analysis showed the binding potential for ^{11}C PK11195 to significantly increase in the ipsilateral hemisphere, suggesting a pathological role of microglia activation in migraine etiology. The results further show that the regional brain activity was significantly increased in several brain regions, including the ipsilateral brainstem, contralateral sensory, and insular cortex, which have been reported to be involved in a nociceptive pathway in migraine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1200,000	360,000	1,560,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：PET, 片頭痛、痛み、脳内炎症、神経活動、脳機能画像解析

1. 研究開始当初の背景

片頭痛の疼痛形成・伝達機序に関して、何らかの刺激により、硬膜や血管周辺の三叉神経終末から、substance P や calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの炎症性のペプチドが放出され、脳血管の異常な拡張・透過性の亢進が起こる。その結果、血漿タンパク質などが脳実質内へ漏出し、神経原性炎症 (neurogenic inflammation) を惹起するが、これらの炎症反応が三叉神経終末を刺激し、順行性に上位中枢に伝達され痛みとして認知されるという「三叉神経血管説」が提唱されている。然し、炎症性ペプチドをターゲットにした薬剤が治療効果を示していないことから片頭痛病態における脳内炎症の実態を疑問視するなど、不明点が多くまだ明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

われわれは片頭痛病態に関わる脳内炎症を実証すること、またこれらの炎症による痛みの疼痛伝達・認知回路を解析し、痛みの客観的な評価系の確立を試みた。

3. 研究の方法

片頭痛病態の動物モデルに関しては古くから Spreading depression (SD) 現象が注目されている。Spreading depression (SD) とは脱分極が波のように大脳半球全般に広がる現象であるが、その伝播速度が片頭痛の前兆で現れる閃輝暗点と一致することなどから片頭痛発作の前兆症状の発生機序とされ、片頭痛病態モデルとして広く使われてきた。そこで、われわれはラットの大脳皮質に SD を引き起こし、脳内の炎症や疼痛伝達・認知回路について PET イメージング手法を用いて検討した。脳内炎症に関しては中枢神経系での炎症反応の中核をなしているマイクログリアの活性化に着目し、活性化マイクログリアを特異的に認識する [¹¹C]PK11195 を用いて評価した。また、片頭痛発作による脳内の神経活動領域については FDG-PET イメージングと SPM 解析法を組み合わせた脳機能画像解析法を用いて検討した。

4. 研究成果

脳内炎症の PET イメージング研究では、SD を引き起こした大脳半球において、刺激 1 日後から [¹¹C]PK11195 の集積が確認でき、約 1 週間後にはプラトーになることが明らかになった。さらに、Logan Noninvasive graphic 解析法を用いた解析から [¹¹C]PK11195 の結合能が Spreading depression を引き起こした大脳半球において経時的に増加していることが明らかになった。これらの結果は、片頭痛病態モデルにおいて「三叉神経血管説」で

提唱されている無菌性炎症を引き起こす可能性を示しており、活性化マイクログリアの片頭痛病態への関与を示唆している。また、FDG-PET イメージングと SPM 解析法を組み合わせた脳機能画像解析では、SD 刺激によって、同側の三叉神経尾側核を含む脳幹部の複数の神経核、対側の腹側視床下部、視床の腹内側核、腹外側核、島皮質、一次及び二次体性感覚野等片頭痛の疼痛伝達に関わる領域の神経活動が亢進していることを明らかにした。更に、これらの片頭痛関連の疼痛ネットワークで神経活動を指標に、片頭痛の頓挫薬としてつかわれているスマトリプタンの効果を評価した結果、有効容量 (100ug/kg) の前投与により一次及び二次体性感覚野および視床下部における神経活動が低下していることが明らかになった。

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 7 件)

1. Kuboyama, T., Nakahara, M., Yoshino, M., Cui, Y.L., Sako, T., Wada, Y., Imanishi, T., Obika, S., Watanabe, Y., Suzuki, M. and Doi, H.: Stoichiometry-focused ¹⁸F-labeling of alkyne-substituted oligodeoxynucleotides using azido ([¹⁸F]fluoromethyl) benzenes by Cu-catalyzed Huisgen reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 249-255, 2011. 査読有り
2. Yamashita, S., Takashima, T., Kataoka, M., Oh, H., Sakuma, S., Takahashi, M., Suzuki, N., Hayashinaka, E., Wada, Y., Cui, Y.L., and Watanabe, Y.: Imaging of gastrointestinal absorption process of orally administered drugs using positron emission tomography. *J Nucl Med*, 52, 249-256, 2011. 査読有り
3. Ozawa, M., Takahashi, K., Akazawa, K. H., Takashima, T., Nagata, H., Doi, H., Hosoya, T., Wada, Y., Cui, Y.L., Kataoka, Y. and Watanabe, Y.: PET of Aromatase

in Gastric Parietal Cells Using 11C-Vorozole. *J Nucl Med*, 52, 1964-1969, 2011. 査読有り

4. 崔翼龍、渡辺恭良、片岡洋祐、脳内炎症の分子イメージングと片頭痛病態、PET ジャーナル、16 (3) 14-16、2011 査読無し
5. Akazawa, K. H., Cui, Y.L., Tanaka, M., Kataoka, Y., Yoneda, Y., and Watanabe, Y.: Mapping of regional brain activation in response to fatigue-load and recovery in rats with c-Fos immunohistochemistry. *Neurosci Res*, 66(4), 372-9, 2010. 査読有り
6. Takashima, T., Nagata, H., Nakae, T., Cui, Y.L., Wada, Y., Kitamura, S., Doi, H., Suzuki, M., Maeda, K., Kusuhara, H., Sugiyama, Y., and Watanabe, Y.: PET studies using 15R-[11C]TIC-Me for the evaluation of hepatobiliary transport. *J Pharmacol Exp Ther*, 335(2), 314-323, 2010. 査読有り
7. Cui, Y.L., Takashima, T., Takashima-Hirano, M., Wada, Y., Shukuri, M., Tamura, Y., Doi, H., Onoe, H., Kataoka, Y. and Watanabe, Y. 11C-PK11195 PET for the In Vivo Evaluation of Neuroinflammation in the Rat Brain After Cortical Spreading Depression. *J Nucl Med*, 50(11), 1904-11, 2009. 査読有り

[学会発表] (計 12 件)

1. Cui, Y.L. Visualizing neuroinflammation and the pain matrix in a migraine model rat using small-animal PET. The 14th Conference of Peace through Mind/Brain

Science (Hamamatsu Japan) February 15, 2012.

2. 崔翼龍 佐古 健生 奥山 香里 豊田 浩士 尾上 嘉代 林中 恵美 和田 康弘 渡辺 恭良 片岡 洋祐: MicroPET を用いたラット脳内の疼痛認知・伝達回路の解析, 第 34 回日本神経科学大会 (2011 9, 16) 横浜
3. 崔翼龍、高島忠之、高島好聖、佐古健生、奥山香里、林中恵美、和田康弘、土居久志、渡辺恭良、片岡洋祐: 脳内炎症の分子イメージングと片頭痛病態, 第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会 (2011 5, 26) 神戸
4. Akazawa, K. H., Cui, Y.L., Tanaka, M., Kataoka, Y., Yoneda, Y., and Watanabe, Y.: Mapping of regional brain activation in response to fatigue-load and recovery in rats with c-Fos immunohistochemistry. Society for Neuroscience 40th Annual Meeting (San Diego, USA), November 17, 2010.
5. Cui Y.L. Takashima M., Tadayuki, T., Okuyama K., Shukuri M., Hayashinaka E., Wada Y., Doi H., Onoe H., Watanabe Y., Kataoka Y.: PET imaging of neurogenic inflammation with [11C]PK11195 in the rat model of migraine 2010 World Molecular Imaging Congress (Kyoto Japan) September 9, 2010
6. 崔翼龍 佐古 健生 豊田 浩士 奥山 香里 尾上 嘉代 林中 恵美 和田 康弘 渡辺 恭良 片岡 洋祐: 片頭痛病態モデルラットを用いた疼痛伝達回路の解析, 第 33 回日本神経科学大会・(2010, 9, 4) 神戸
7. Cui Y.L.: Pathophysiology of migraine studied with small-animal PET. The

- thirteenth Conference of Peace through Mind/Brain Science (Hamamatsu Japan) February 24, 2010.
8. 崔翼龍 長田 浩子 佐古 健生 奥山 香里 尾上 嘉代 豊田 浩士 林中 恵美 和田 康弘 土居 久志 渡辺 恭良 片岡 洋祐 : 片頭痛病態モデル動物におけるオピオイド受容体の PET イメージング, 分子イメージング研究シンポジウム 2010「未来を拓く創薬・疾患診断研究」(2010, 1, 20) 東京
9. Doi H., Takashima M., Cui Y.L., Takashima T., Hayashinaka E., Wada Y., Watanabe Y., and Suzuki M.: Palladium(0)-Mediated Rapid C-[11C]Methylation using an Organoboron Precursor: [11C]Celecoxib Synthesis and the Rat PET Imaging. The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry(Kyoto, Japan) November 12, 2009
10. 崔翼龍、高島忠之、尾上嘉代、宿里充穂、高島好聖、佐古健生、林中恵美、和田康弘、土居久志、尾上浩隆、渡辺 恭良、片岡洋祐: MicroPET を用いた片頭痛病態の解析第 32 回日本神経科学大会 (2009、9、18) 名古屋
11. Takashima M., Cui Y.L., Takashima T., Hayashinaka E., Wada Y., Watanabe Y., Doi H., and Suzuki M.: Highly efficient synthesis of [11C]Celecoxib by Palladium(0)-mediated rapid C-[11C]methylation using an organoboron precursor and PET imaging of COX-2 expression in rat brains. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (Edmonton,Canada) July 13, 2009
12. Cui Y.L., Watanabe Y., and Kataoka Y.: Neural and Molecular Mechanisms of Central Fatigue in the Animal Models. 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences. (Kyoto, Japan) August 1, 2009
6. 研究組織
(1) 研究代表者
崔 翼龍 (CUI YI LONG)
独立行政法人理化学研究所・細胞機能イメージング研究チーム・副チームリーダー
研究者番号: 6 0 3 1 2 2 2 9
- (2) 研究分担者
渡邊 恭良 (WATANABE YASUYOSHI)
独立行政法人理化学研究所・分子イメージング科学研究センター・センター長
研究者番号: 4 0 1 4 4 3 9 9
- (3) 連携研究者
なし