

令和 6 年 7 月 9 日現在

機関番号：85306

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09229

研究課題名（和文）脊椎疾患に由来する神経障害性疼痛に対する抗HMGB1抗体の意義

研究課題名（英文）The significance of anti-HMGB1 antibodies for neuropathic pain originating from spinal disorders

研究代表者

高尾 真一郎（Takao, Shinichiro）

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター（臨床研究部）・独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター（臨床研究部）・整形外科医師

研究者番号：20847842

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：High Mobility Group Box 1 (HMGB1)の、神経障害性疼痛の客観的評価指標としての有用性を明らかにするため、患者のHMGB1を測定し、痛みの程度を示すNumerical rating scale (NRS)や神経障害性疼痛のスクリーニングツールであるpain-DETECTとの関連を調査した。pain-DETECTのスコアが高い群（神経障害性疼痛を有する可能性が高い群）では、pain-DETECTのスコアが低い群（神経障害性疼痛を有する可能性が低い群）と比較するとHMGB1が有意に高値であった。HMGB1が神経障害性疼痛の客観的評価指標となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛は激しい痛みによりADLが障害され治療が難治化する。その治療体系の問題点は疼痛を客観的に定量化できず、治療薬の選択肢が少ないことである。HMGB1は動物実験レベルでは神経障害性疼痛と相関し、抗HMGB1抗体治療が奏効する事が証明されている。しかし神経障害性疼痛患者におけるHMGB1の役割は明らかではない。本研究では、HMGB1が神経障害性疼痛の客観的指標となる可能性が示唆された。さらに、将来的に抗HMGB1抗体療法の確立につなげる一助となる可能性も示唆される。

研究成果の概要（英文）：To clarify the utility of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) as an objective assessment marker for neuropathic pain, HMGB1 levels in patients were measured, and their relationship with pain severity indicated by the Numerical Rating Scale (NRS) and the pain-DETECT screening tool for neuropathic pain was investigated. In groups with higher pain-DETECT scores (indicating a higher likelihood of neuropathic pain), HMGB1 levels were significantly elevated compared to groups with lower pain-DETECT scores (indicating a lower likelihood of neuropathic pain). Our study suggests that HMGB1 may serve as an objective assessment marker for neuropathic pain.

研究分野：整形外科

キーワード：神経障害性疼痛 抗HMGB1抗体 脊椎疾患 pain DETECT

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は激しい疼痛により ADL が著しく障害される場合も稀ではなく、適切な治療を行っても疼痛が残存、慢性化することもある。こうした神経障害性疼痛に対する治療の問題点は疼痛を客観的に定量化できず、また、治療薬の選択肢が少ないことである。従って、神経障害性疼痛を客観的に定量化しコントロールすることが重要であり、新たな疼痛治療手段の確立が必要である。

この問題点を解決するために、組織損傷に応じて細胞外に放出され炎症を惹起する細胞核内タンパクである High Mobility Group Box 1 (HMGB1) に着目した。HMGB1 は動物実験レベルでは神経障害性疼痛と相関し、疼痛過敏状態に抗 HMGB1 抗体治療が奏効する事が証明されている。しかし神経障害性疼痛患者における HMGB1 の役割は明らかではない。

本研究では、慢性疼痛を有する患者における HMGB1 を測定および比較し、各種痛みの臨床尺度と HMGB1 の相関関係の検討を行い、HMGB1 が神経障害性疼痛の客観的評価指標となる可能性を示すとともに、将来的に抗 HMGB1 抗体療法の確立につなげ、従来にない革新的診断・治療システムの実用化を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、動物モデルで神経障害性疼痛との関与が証明されている HMGB1 が、ヒトにおいても神経障害性疼痛と関与していることを明らかにすることであり、将来的に抗 HMGB1 抗体が神経障害性疼痛の新たな治療薬になる可能性を示すことである。

3. 研究の方法

本研究の対象は、岡山大学病院運動器疼痛センターへ通院しており、研究参加の同意を得た患者 146 症例である。このうち、HMGB1 との関連が示唆されている疾患（脳血管疾患、2 型糖尿病）の既往がある 17 症例を除外した 129 症例（平均年齢 73.8 歳）において検討を行った。

HMGB1

検体は通常診療にて行われる血液検査の余剰血 (0.5mL) を採取、遠心分離 (3,500rpm、15 分間) させ、血漿試料として -80 で冷凍保存する。血漿試料中の HMGB1 濃度を酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) キット (シノテストサイエンス社製) を用いて測定した。

神経障害性疼痛スクリーニング

神経障害性疼痛の鑑別に有用であるとされる自己記入式アンケート (pain-DETECT) を使用して、神経障害性疼痛のスクリーニングを行った。pain-DETECT のスコアは 12 点以下で、神経障害性に起因する可能性は低く、13~18 点は神経障害性に起因する可能性があり、19 点以上は神経障害性に起因する可能性が高いとされる。

疼痛関連スコア

疼痛遷延化のプロセスである疼痛回避モデルにおいて重要とされる、痛みに対する破局的思考、不眠、不安、抑うつ、活動性低下、痛みの中枢性感作などの要素を評価するために以下の各種アンケートを実施し、各群における術前の主観的疼痛評価を行う。

- ・NRS: Numerical Rating Scale 疼痛の程度
- ・PCS: Pain Catastrophizing Scale 破局的思考
- ・AIS: Athens Insomnia Scale 不眠
- ・HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale 不安抑うつ
- ・PDAS: Pain Disability Assessment Scale 生活動作評価
- ・CSI: Central Sensitization Inventory 痛みの中枢性感作

対象症例における HMGB1 濃度と神経障害性疼痛のスクリーニングツールである、pain-DETECT および疼痛関連スコアの関連について検討した。

4. 研究成果

神経障害性疼痛のスクリーニングツールである pain-DETECT のスコアと HMGB1 との関連を図 1 に示す。pain-DETECT のスコアと HMGB1 とは相関係数 0.41 と正の相関を示していた。また、pain-DETECT によるスコアで、神経障害性に起因する可能性が高い群 (pain-DETECT のスコアが 19 点以上の群) では、神経障害性に起因する可能性がある群 (pain-DETECT のスコアが 13~18 点の

群) および、神経障害性に起因する可能性が低い群 (pain-DETECT のスコアが 12 点以下の群) と比較して、HMGB1 濃度が有意に高値であった。神経障害性に起因する可能性が低い群と神経障害性に起因する可能性がある群との間には有意差は認められなかった。疼痛の程度を示す NRS と HMGB1 濃度は相関係数 0.25 と軽度の正の相関が認められた。その他の疼痛関連スコアでは、不眠の尺度である AIS と HMGB1 濃度は相関係数 0.40 と正の相関を認めたものの、その他のスコアとは有意な相関をみとめなかった。

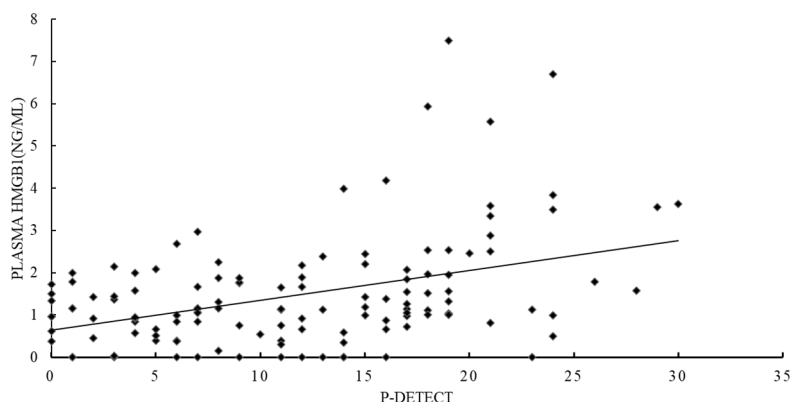


図 1. HMGB1 濃度と pain DETECT のスコアとの相関

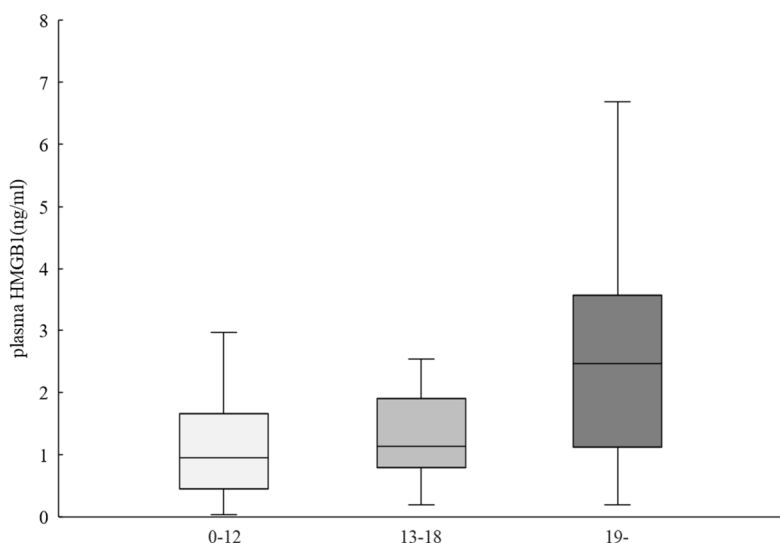


図 2. HMGB1 濃度と pain DETECT のスコアとの比較

以上のことから、HMGB1 は神経障害性疼痛の客観的なスクリーニングツールとして有用である可能性が示唆される。しかし、疼痛の程度を示す NRS との相関は強くなく、神経障害性疼痛の程度を評価するには不十分である可能性もある。つまり、神経障害性疼痛に対する治療効果を評価する客観的な指標としては不十分である可能性がある。

今後、さらに症例数を増やすこと、また、神経障害性疼痛に対する治療介入前と後における HMGB1 濃度および pain DETECT や疼痛関連スコアの変化を評価することで、HMGB1 が神経障害性疼痛の程度を評価する客観的指標となりうる可能性を示すことが期待される。

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
研究分担者	三澤 治夫 (Misawa Haruo) (60448222)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	
研究分担者	鉄永 倫子 (Tetusnaga Tomoko) (70601384)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	
研究分担者	鉄永 智紀 (Tetsunaga Tomonori) (90571224)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	

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