

## 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25年8月22日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591752

研究課題名（和文）Cold Allodyniaにおける温度セルセンサーの機能変化メカニズムの解析

研究課題名（英文）The changes of thermal perception in patients with cold allodynia

研究代表者

新井 健一 (ARAI KENICHI)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：50380316

研究成果の概要（和文）：冷温刺激装置によって、手掌部の皮膚温度を下げいき、痛み感覚が生じたときの皮膚温度と熱の移動速度（熱流束）の関係について検討した。健常成人32名（男性16名，女性16名，平均年齢 $24.8 \pm 5.2$ 歳）を対象に，熱流束方式温冷覚閾値計を用いて，非利き手掌部の痛覚を評価した。冷却温度を一定とした場合、ペルチエ素子と皮膚との間に生じる熱流束が大きいほど高い皮膚温度で痛み感覚が引き起こされた。このことから熱流束が大きければ皮膚温度の変化が小さくとも痛み感覚を引き起こす可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：We measured heat flux (HF), amount of heat (AH) and variation in skin temperature (VST) as indexes of thermal perception threshold for cold stimuli. AH is applicable to the measurement of cold pain threshold.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：脳・神経、生理学

## 1. 研究開始当初の背景

Cold Allodynia は難治性神経障害性疼痛の代表である Complex Regional Pain Syndrome や頸髄症、中心性脊髄症などの脊椎・脊髄疾患において、しばしば軽い触刺激で痛みを生じる Tactile Allodynia と同時に出現する。その治療には抗けいれん薬などの鎮痛補助薬用いられるがその効果は乏しいことが多く、一旦発症すると長期（しばしば生涯）にわたって生活に支障を来すことになる。

## 2. 研究の目的

近年の基礎研究ではこのような痛みのメカニズムについては後根神経節（以下 DRG）細胞に発現している温度受容体や ATP 受容体の活性化や脊髄後角レベルの関与が指摘されており、これらのアンタゴニストにより痛みが治療できる可能性が考えられている。しかし、難治性神経障害性疼痛の治療現場ではこれらの受容体を介してどのように治療に結び付けていくか未だ困難な部分が多い。我々の Cold Allodynia を有する神

経障害性疼痛患者における臨床経験では、熱伝導の少ないプラスチックなどではあまり痛みが生じないのに対して、同じ温度の金属では強い痛みを生じることから、皮膚における熱の移動速度（熱流束）が冷痛覚過敏に大きく関与しているものと考えている。一方、健常者でも皮膚に同じ 36℃の熱を与えた場合でも急速に温度を上昇させて 36℃にした場合には熱さを感じ、急速に冷やして 36℃を経験させた場合には冷たさを感じることを経験しており、このような病態の背景には温度受容体の機能的な変化が影響しているものと考えている。そこでヒト（健常者、患者）を用いて、温度変化のパターンや投与される温度受容体のアゴニストが変わることによって統合された温度感覚経験がどのように変化するかについて調査し、同時に電気生理学的な手法併せて行うことで、関連する一次感覚線維のタイプや温度受容体の役割を解明していくことが本研究の目的である。

1) 健常者において冷温刺激によって引き起こされる感覚が皮膚を通過する熱流束の大きさの程度によりどう変化するのか、更に温度受容体（TRPA1, TRPM8, TRPA1 受容体）の各種アゴニストの投与により、熱流束の強さに対して経験する感覚がどのように変化するかについて調べる。

2) Cold Allodynia 患者に対して同様の研究を行い、病的痛みの発生時における各種温度受容体の Modulation を調査する。

3) 健常者と Cold Allodynia 患者において、皮膚を通過する熱流束の大きさの程度が、どのようなタイプの一次求心性線維（A $\delta$ 、Mechanical-Cold C、Polymodal C など）を介して、どのように経験する感覚が変化するか調査する。これらの実験を行うことで、脊髄損傷や神経障害性疼痛患者に存在する Cold Allodynia のメカニズムの解明に取り組み、将来の温度受容器のアнтаゴニストなどを用いた治療につなげて行くための基盤を創る。

現在 TRP ファミリーを始めとした温度受容体の機能が修飾されて、生体内のシグナルとして生命の維持、環境への適応に大きな役割を果たしていることが *in vitro* の実験系などから明らかにされてきている。しかし、ヒトにおいてはこれらの系が他の系と絡み合って機能しており、生体内での実際的な役割を検証することは一般の基礎研究施設では困難なことが多いものと考えられる。応募者らが所属している学際的痛みセンターは、臨床患者を取り扱う痛み治療部門と基礎研究部門を有している。特に基礎部門の学内研究協力者の岩瀬は外乱に伴って変化する自律神経系の機能をマイクロニューログラフィー等の手法を用いた研究

を発展させてきており、気温、湿度に加えてサーモグラムなどの各種モニター機能を備えた人工気候室での研究を推進することで、多方面から本特定領域研究の発展に貢献できるものと考えている。

また、治療部門である痛みセンターは近隣の難治性疼痛患者の治療施設の核となっており、CRPS や中心性脊髄損傷などの Cold Allodynia 等を有する患者の治療に当たっている。これらの患者の協力も得て、本研究の中で患者における病態メカニズムを把握することができれば、従来は生涯続く症状と考えられていたこれらの痛みの治療法開発の糸口になるものと考えられる。また、他の研究領域の病態についても連携を進めていくことで、患者にフィードバックしていくより実効性の高い研究の発展に寄与することができるものと考えている。

### 3. 研究の方法

研究 1：健常者における温度閾値の変化

被験者

健康成人被験者を慢性痛患者の年齢、性別など考慮して群間差がないよう選定する。

測定環境

人工気候室内で環境を一定（湿度 50%、室温 26℃）もしくは変化（低温負荷等）させて行う。

①熱流束の違いによる温度感覚の相異について刺激は Intercross 社製温冷刺激装置に熱流束を一定速度で与えられるアンプ（購入予定）を接続し、ペルチエ素子からの熱流束を固定して冷温刺激を加えるようにする。それを用い、テスト温度（25℃、30℃、36℃、41℃、45℃）に達した際に異なる熱流束を加えると経験する温度感覚がどのように異なるかについて検査を行う。加える熱流束は -1200 ~ +1200 (w/m<sup>2</sup>) についてテストを行う。

②TRP ファミリーのアゴニストと熱流束による温度感覚の相異について

前処置として刺激部位に TRPV1 のアゴニストであるカプサイシン、静注用硫酸マグネシウムの皮内投与を行う。同じ熱流束刺激装置を用いて、同様に各テスト温度（25℃、30℃、36℃、41℃、45℃）に達した際に異なる熱流束を加えると経験する温度感覚がどのように異なるかについて検査を行う。加える熱流束：-1200 ~ +1200 (w/m<sup>2</sup>) についてテストを行う。同様の検査を TRPM8 のアゴニスト（メントール）、TRPA1 のアゴニスト（パラベン、allyl isothiocyanate, cinnamaldehyde）でも行う。

研究2：患者における温度閾値の変化  
被検者

当施設でフォロー中の患者の中で、本研究の  
プロトコルに同意が得られた中心性脊髄損  
傷もしくはCRPSなどの神経障害性疼痛患者  
を対象とする。患者について年齢、性別、身  
長、体重、疾患、罹患部位、発症からの期間、  
自覚的自律系症状を同時に調査し分類する。

測定環境

人工気候室内で環境を一定（湿度50%、室温  
26℃）もしくは変化（低温負荷等）させて行  
う。

①熱流束の違いによる温度感覚の相異につ  
いて刺激は Intercross 社製冷熱流束刺激  
装置のプログラムを改良し、ペルチエ素子か  
らの熱流束を固定して冷温刺激を加えるよ  
うにする熱流束を固定して冷温刺激を加え  
るようにする。それを用い、テスト温度（25℃、  
30℃、36℃、41℃、45℃）に達した際に異なる  
熱流束を加えると経験する温度感覚がど  
のように異なるかについて検査を行う。加え  
る熱流束は-1200~+1200 (w/m<sup>2</sup>) につ  
いてテストを行う。

②TRPV1, TRPM8, TRPA1 のアゴニストと熱流束  
による温度感覚の相異について  
前処置として刺激部位に TRPV1 のアゴニスト  
であるカプサイシンの投与を行う。同じ熱流  
束刺激装置を用いて、同様に各テスト温度  
（25℃、30℃、36℃、41℃、45℃）に達した  
際に異なる熱流束を加えると経験する温度  
感覚がどのように異なるかについて検査を  
行う。加える熱流束は-1200~+1200 (w  
/m<sup>2</sup>) についてテストを行う。同様の検査を  
TRPM8 のアゴニスト（メントール）、TRPA1 の  
アゴニスト（パラベン, allyl isothiocyanate,  
cinnamaldehyde）でも行う。  
痛み：VAS により部位・強さ・質を記録する。  
また、痛みが非常に強くなった際には中止を  
する。

研究3：健常者・患者におけるマイクロニュー  
ログラフィー法を用いた温度閾値の変化  
被験者 研究1, 2で参加した被験者を中心  
に募り、下記に示すような各ユニット数を目  
標とする。

記録法 手関節近位部にタングステン製マ  
イクロニューログラフィー用電極を刺入し、  
単一 A $\delta$ 、C 線維のユニットポテンシャルを  
記録する。各ユニットのタイプ（Cold,  
Mechanocold,  
Mechano-heat-cold, Polymodal）を冷、温、  
機械刺激および電気刺激装置（現有）を用い  
て閾値、伝導速度から分類する。

研究1, 2と同様に各テスト温度に達した際

に異なる熱流束を加えると経験する温度感  
覚がどのように異なるかについて検査を行  
う。熱流束は-1200~+1200 (w/m<sup>2</sup>) につ  
いてテストを行い、ユニットポテンシャルの  
反応を同時記録する。更に研究1の②と同様  
に各温度受容体のアゴニストを用いてその  
際の反応性についても調査する。尚ユニット  
はそれぞれタイプについて15ユニット以上  
記録することを目標とする。尚、自律神経系  
への関与についても調査するため自律神経  
機能検査も並行して行う。

#### 4. 研究成果

痛覚知覚時の皮膚温度は 10.2 $\pm$ 1.9℃で熱流  
束は 4043 $\pm$ 708W/m<sup>2</sup>であった（表1）。また、  
痛覚知覚時の皮膚温度と熱流束には有意な  
相関関係が認められ（p<0.001）、相関係数は  
0.83であった（図2）。つまり、ペルチエ素  
子の冷却温度を一定とした場合、ペルチエ素  
子と皮膚との間に生じる熱流束が大きいほ  
ど高い皮膚温度で痛み感覚が引き起こされ  
る結果となった。このことから熱流束が大き  
ければ皮膚温度の変化が小さくとも痛み感  
覚を引き起こす可能性が考えられ、痛み評価  
における熱流束計測の必要性がうかがえる。  
しかし、現有の冷温刺激装置では冷却速度が  
比較的遅い範囲（0.1, 0.3, 0.5/s）に限ら  
れているため、装置の改良を行い、より速い  
冷却速度での検討が必要であると考えられ  
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 0件）

〔学会発表〕（計 1件）

下 和弘, 鈴木 重行, 松原 貴子, 新井 健  
一, 牛田 享宏. 熱流束、総熱量測定による  
痛覚評価の検討. 第33回日本疼痛学会. 平  
成23年7月22日. 松山、愛媛.

〔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

新井 健一 (Kenichi Arai)  
愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：50380316

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：