

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791585

研究課題名(和文) fMRIを用いた中枢神経における急性痛の発現機構の解明

研究課題名(英文) Investigation with fMRI into the expression mechanism for acute pain in the central nervous system

研究代表者

竹村 佳記(Takemura, Yoshinori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・助教

研究者番号：70624922

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：急性痛を十分抑えて、慢性痛への移行を予防することは重要である。今回fMRIを用いて痛みモデルマウスの脳内活性を調べ、急性痛の発現機構について検討した。

まず、治療に難渋する急性膵炎の痛みについて検討した。すると、痛みにより活性化される脳内の伝達経路は慢性痛と異なる可能性が示唆された。

また、手術で生じる炎症性痛と神経障害性痛について検討した。いずれにおいても、慢性痛に関わる痛み関連脳領域での活性化が認められ、鎮痛薬あるいは鎮痛補助薬により脳内活性は抑制された。つまり、麻酔下であっても痛み刺激により脳内への痛覚伝達の増強は引き起こされ、術中からの十分な鎮痛薬使用が必要であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：It's important to prevent acute pain from transiting into chronic pain. In this study we investigated, with fMRI, the expression mechanism for acute pain in the brain of mice.

Firstly, we investigated the pain of acute pancreatitis, which is difficult to cure clinically. The investigation showed that the activating pathways for acute pain in the brain were different from the ones for chronic pain. Secondly, we investigated cases of inflammatory pain and neuropathic pain. In both cases, the investigation showed that the pain matrix of the brain related to chronic pain was activated. Moreover, the brain hyperactivities were suppressed by an analgesic and an analgesic adjuvant. In brief, the investigation indicated that, even if we were under general anesthesia, there is an increase in the transmission of pain in the brain by pain stimuli. Therefore, it is necessary to use enough quantity of analgesics for patients from the middle of operations.

研究分野：麻酔科学、疼痛管理学

キーワード：fMRI 急性痛 炎症性痛 神経障害性痛 疼痛発現機構 痛み関連脳領域

1. 研究開始当初の背景

痛み治療の現状

米国議会では 21 世紀の最初の 10 年間で「痛みの 10 年」とし、国家的規模で取り組んできた。医師の再教育、痛みを見直す国民週間の設定、痛み治療のガイドラインの設定、痛みを「第五のバイタルサイン」としての位置づけなどである。これに対して、我が国の痛み医療は現時点で遅れをとっているように思われる。実際、「傷が治っていてもまだ痛い」という訴えに対し、可塑性変化が起こっている慢性痛を理解できる医療従事者は少ない。慢性痛に移行すると「痛みの悪循環」に陥り、さらに痛みが強くなる。実際、ペインクリニックを受診する患者の多くは慢性痛に苦しんでおり、痛みコントロールがつかない患者が多い。術中から術後にかけて生じた急性痛から慢性痛へ移行する患者もいる。一方、術後痛に対する「先行鎮痛」の考えは慢性痛への移行予防の重要性を示している。したがって、慢性痛への移行予防は痛み治療において非常に大きな課題である。

これまでの研究で得られたこと

大脳皮質領域の第一次体性感覚野領域、前帯状回領域や前頭前皮質領域は痛みに関与する領域(痛み関連脳領域)と呼ばれている。そして、前帯状回領域は主に内側脊髄視床路から情報の入力を受け、痛みの情動に関与するのに対し、第一次体性感覚野領域は主に外側脊髄視床路から情報の入力を受け、痛みの知覚や識別に関与すると考えられている。

我々はこれまで疼痛制御機構の解明に従事してきた。「慢性疼痛下での脳活動の変化や睡眠障害の検討 - fMRI や脳波解析による検討 -」において、慢性痛である神経障害性疼痛下では、視床内側領域や視床外側領域、さらには各々の上位に位置する前帯状回領域や第一次体性感覚野領域において脳内活性が有意に上昇していることを fMRI で客観的に評価できる可能性を初めて示唆した。また、共同で研究をしている星薬科大学 薬理学教室(成田年教授)では、神経障害性疼痛モデルにおける脊髄の疼痛関連因子やシナプス可塑性関連タンパク質を既に同定している。同モデルの脊髄後角の免疫染色では、「グリア細胞の 1 つであるアストロサイト

の伸長」や「グリア細胞タンパク質量の増加」を確認している。

一方、急性痛モデルにおける中枢神経領域での疼痛発現機構に関する報告はあまり見られない。特に中枢性疼痛伝達経路を fMRI で評価・検討している報告はない。しかし、痛みは脳で認識されることを考えると、脳での変化が生じていることは十分考えられる。

以上を踏まえ、今回我々は中枢神経領域である脊髄や脳での変化を捉えて、急性痛(体性痛・関連痛・内臓痛)モデルにおける中枢性疼痛伝達経路やその際の中枢神経領域の変化を調べることで、臨床での疼痛発現機構を理解した疼痛管理の実現に繋がることを目標として研究を進めた。

2. 研究の目的

周術期における痛みの管理は麻酔科医にとって重要な仕事の一つであることは言うまでもない。そうしたプロセスを軽視すると、開胸後疼痛症候群などの術後慢性痛に移行し、実際のペインクリニックの現場では多くの患者が慢性痛に悩んでいる。その慢性痛の治療として急性痛からの移行を予防することが非常に重要である。一方、基礎研究における急性痛モデルを用いた中枢神経領域での疼痛発現機構に関する報告はほとんど見られない。そこで本研究では、既に技術を獲得している fMRI を用い、平成 24 年度は慢性痛治療の手がかりとなる中枢神経における急性痛の発現機構の解明を目的とした。また、平成 25 年度および 26 年度には吸入麻酔下において痛み刺激による脳活動の変化が誘導されるかについても検討した。

これらにより、臨床で先行鎮痛などターゲットを絞った疼痛管理が実践され、慢性痛への移行予防が可能となるトランスレーショナルリサーチとなることを目標とした。

3. 研究の方法

《テーマ 1》

中枢神経における急性痛の発現機構の解明

【平成 24 年度】

セルレインの反復投与により急性膵炎モデルマウスを作製し、その後、fMRIを用いて痛み関連脳領域を中心に脳活動の変化（脳内活性の変化）を検討した。

《テーマ 2》

吸入麻酔下においても、痛み刺激による脳活動の変化が誘導されるかについての検討

【平成25年度】

起炎物質である完全フロイドアジュバンドを投与することで炎症性疼痛モデルマウスを作製し、fMRIを用いて脳活動の変化を観察した。fMRIの測定は0.5-1%イソフルラン麻酔下で行った。

【平成26年度】

右側後肢の坐骨神経を絹糸で部分結紮することで神経障害性疼痛モデルマウスを作製した。ただし、このモデルには既述の2つのモデルマウスと異なり、自発痛が生じないため、部分結紮をしてから7日目にマウスの右側後肢足底部に熱刺激発生装置を装着して、43-46 の熱刺激を与えることで痛みを誘発した。そして、0.5-1%のイソフルラン麻酔下で熱刺激を加えることによって誘発される脳活動の変化を fMRI を用いて観察した。

4 . 研究成果

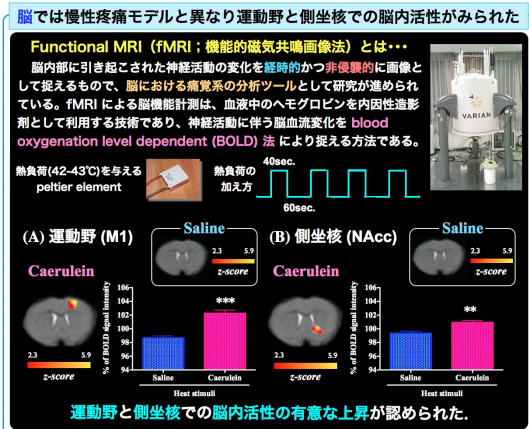
《テーマ 1》

中枢神経における急性痛の発現機構の解明

【平成 24 年度】

本研究で用いたモデルマウスが急性膵炎を反映することが明らかとし、これを用いて fMRI で検討したところ、慢性疼痛モデル（神経障害性疼痛モデルでは、視床内側領域や視床外側領域、さらには各々の上位に位置する帯状回や第一次体性感覚野領域において脳内活性が有意に上昇している）とは異なり、運動野や側坐核での脳内活性化が認められた。

以上より、急性膵炎モデルの疼痛発現機構は慢性疼痛モデルと比べて中枢性経路で異なる可能性が示唆された。今後、臨床で疼痛管理をする際に、先攻鎮痛などよりターゲットを絞った治療へと繋がる可能性があると考えられた。



《テーマ 2》

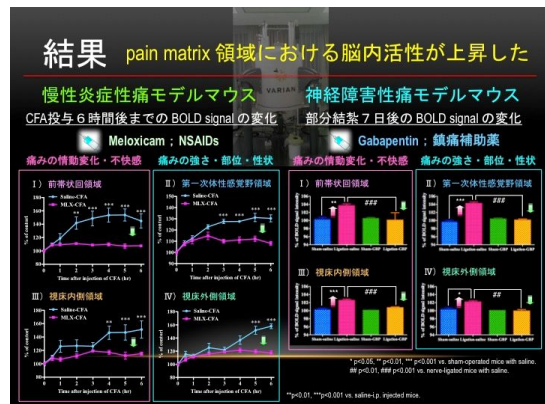
吸入麻酔下においても、痛み刺激による脳活動の変化が誘導されるかについての検討

【平成 25 年度】

完全フロイドアジュバンド投与直後より、麻酔下において視床内側領域や視床外側領域、さらには各々の上位に位置する帯状回や第一次体性感覚野領域において脳内活性が対照群と比較し、有意に上昇した。また、この脳内活性は、COX-2 選択的阻害薬であるメロキシカムにより抑制された。

【平成 26 年度】

麻酔下において足底部に熱刺激を加えることにより、視床内側領域や視床外側領域、さらには各々の上位に位置する帯状回や第一次体性感覚野領域において脳内活性が対照群と比較し、有意に上昇した。また、この脳内活性は、抗てんかん薬であるガバペンチンにより抑制された。



以上より、たとえ吸入麻酔下であっても、痛み刺激により痛み関連脳領域への痛覚伝

達の増強が引き起こされることが明らかとなった。すなわち、麻酔下であっても、痛みは脳内に記憶される可能性が示唆された。

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)

[学会発表](計 1 件)

1) 竹村佳記、柳瀬 諒、池上大悟、山崎光章、成田 年

「吸入麻酔下における痛みの刺激による明瞭な脳の活性化：fMRI 法による意識消失と痛み伝導の分離」(第 61 回日本麻酔科学会学術集会；2014 年 5 月 15 日-17 日 パシフィコ横浜にて)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹村 佳記 (TAKEMURA, Yoshinori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
助教

研究者番号：70624922

(2)研究分担者

(3)連携研究者

山崎 光章 (YAMAZAKI, Mitsuaki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
教授

研究者番号：70158145

成田 年 (NARITA, Minoru)

星薬科大学・大学院薬学研究科薬学専攻治
療薬学領域薬理学・教授

研究者番号：40318613