

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 19 日現在

機関番号：72611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861348

研究課題名(和文) 脊髄損傷後におけるallodynia発現変化の非侵襲的神経活動イメージング

研究課題名(英文) Phenotyping assay of neuropathic pain using selective stimulation

研究代表者

小牧 裕司 (Komaki, Yuji)

公益財団法人実験動物中央研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：10548499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本申請はallodyniaという病態を非侵襲的機能イメージングにより定量的に解析するものである。外科的処置による脊髄神経部分切結紮モデルであるChungモデル、遺伝子改変技術を用いた先天性のallodyniaモデルであるMusashi2遺伝子欠損マウスに対して、下肢の末梢神経へ触角様刺激を行い脳活動分布を機能的MRIにて可視化した。健常マウスは一次感覚野後肢領域のみ活動をみとめるがAllodyniaモデルでは前部帯状回皮質、視床において異常活動が見られた。さらに慢性疼痛治療薬による介入を行ったところ脳内の異常活動が抑えられS1のみに活動が観られることを確認した。

研究成果の概要(英文)：In this study, for evaluation of allodynia, we would conduct fMRI using stimulus of 2000Hz to the two sorts of allodynia model mouse that was surgical procedure model and genetical model. The stimulation of 2,000Hz to healthy mice elicited activation only in contralateral S1, whereas the stimulation to neuropathic pain model mice elicited activation in ACC, thalamus besides S1. For the measurement of normal mice, BOLD activation was observed only in S1. On the other hand, for the measurement of knockout mouse, BOLD activation was observed in ACC and thalamus in addition to S1. Their brain activities with stimulus were observed and difference of activities in ACC was detected. Precise method of stimulus enables to conduct objective evaluation. Establishment of novel pain evaluation tool by fMRI would contribute to realization of regenerative medicine for neuropathic pain.

研究分野：放射線学

キーワード：神経因性疼痛 MRI 機能的MRI

様式 C-19、F-19、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

19世紀の初頭にNeuron説を唱えたRamón y Cajalが「成熟した哺乳類の中樞神経系は一度損傷を受けると二度と再生しない」と記載してから、長らくこの通説が信じられてきた。しかし、我々は脊髄再生プロジェクトの前臨床研究において、脊髄損傷モデル動物の運動機能回復を報告しており、ES、iPS細胞を用いた神経幹/前駆細胞移植による有効な治療法を見出している(Tsuji O, et al., PNAS 2010, Nori S, et al., PNAS 2011)。その一方で、脊髄損傷の再生治療過程で生じてしまうallodynia(通常では痛みを引き起こさない刺激によって生じる痛みと定義される)は、実際の治療において患者のQOLを著しく低下させる可能性がある(Hofstetter CP, Olson L, et al. Nature Neuroscience 2005)。そこで、再生医療の実現化のためには、allodyniaのメカニズム解明と治療法の開発が急務である。

従来、allodyniaの評価には、行動学的指標が用いられている(Hargreaves K, et al., Pain 1988/ Baquis GD, Muscle Nerve 1999/ Narita M, et al., J Neurosci 2005)。しかし、これらの手法は観測者の主観的要因を排除することが難しく、神経の異常な活動分布を捉えることはできない。

そこで、我々はallodyniaを定量的に評価するため、マウスのfunctional MRIと電気生理手法による神経活動の開発に着手した。マウスはヒトと比較して1/4000~1/5000の脳容積であり、従来のMRIで脳機能を計測するためには、十分な信号強度が得られず、非常に困難であった。しかし、申請者が2010年4月1日~2013年3月31日まで若手研究(B)として行った「脊髄損傷メカニズム解明のためのfunctional MRIの開発」(研究課題番号: 22791410)によって、MRIによるマウスの脳機能計測を確立した。

2. 研究の目的

中枢神経系の再生治療は、脊髄損傷に対する運動機能回復など基礎医学の段階では有用性が報告されている。しかし、ヒトの治療に役立てるためには、解決しなければならない問題がいくつかあり、異常な痛みの反応であるallodyniaの発症はそのひとつである。

本申請は、allodyniaという病態を非侵襲機能イメージングにより定量的に解析した。

3. 研究の方法

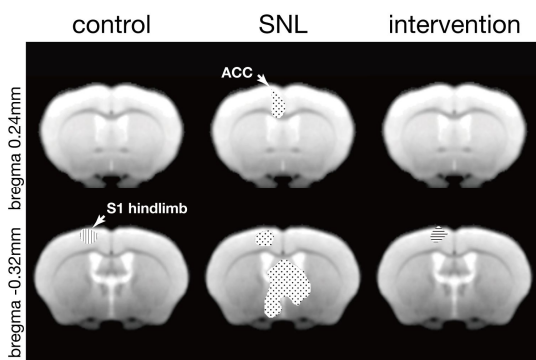
本研究は、若手研究(B)として行った「脊髄損傷メカニズム解明のためのfunctional MRIの開発」(研究課題番号: 22791410)による成果であるマウス脳のfunctional MRI技術を展開し、allodyniaモデルにおける中枢神経系の定量的かつ経時的な神経機能イメージングの開発によって、allodyniaの発現機序と分布を捉える。

allodyniaモデルとして確立された、外科的処置による脊髄神経部分切結紮モデルであるChungモデル(Kim SH and Chung JM. Pain 1992)、マウスモデルの利点である遺伝子改変技術を用いた先天性のallodyniaモデルであるMusashi2遺伝子欠損マウス(Nishimoto Y, Okano H. Cell Research 2010)の脳活動を解析した。

4. 研究成果

Allodynia時の脳内活動の可視化

左下肢の末梢神経(A線維)へ触角様刺激を行い、脳活動分布を機能的MRIにて可視化した。健常マウスは一次感覚野(S1)後肢領域のみ活動のみとめるが(縦線)、Allodyniaモデル(SNL)では前部帯状回皮質(ACC)、視床(未提示)において異常活動が見られた(水玉)。さらに慢性疼痛治療薬による介入を行ったところ、脳内の異常活動が抑えられS1のみに活動が観られることを確認した(横線)。



本申請により神経因性疼痛であるallodyniaの脳内活動の異常を可視化することができ、その治療効果を客観的かつ定量的に評価することが可能となった。

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 10件)

1. Voxel-based morphometry of the marmoset brain: In vivo detection of volume loss in the substantia nigra of the MPTP-treated Parkinson's disease model. Hikishima K, Ando K, Komaki Y, Kawai K, Yano R, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, Okano H, Neuroscience. 2015 May 23;300:585-592 査読有

2. Parkinson Disease: Diffusion MR Imaging to Detect Nigrostriatal Pathway Loss in a Marmoset Model Treated with 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Hikishima K, Ando K, Yano R, Kawai K, Komaki Y, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, Okano H. Radiology. 2015 May;275(2):430-7. 査読有
 3. Optogenetic activation of CA1 pyramidal neurons at the dorsal and ventral hippocampus evokes distinct brain-wide responses revealed by mouse fMRI. Takata N, Yoshida K, Komaki Y, Xu M, Sakai Y, Hikishima K, Mimura M, Okano H, Tanaka KF. PLoS One. 2015 Mar 20;10(3)査読有
 4. Connectomics: comprehensive approaches for whole-brain mapping. Shibata S, Komaki Y, Seki F, Inouye MO, Nagai T, Okano H. Microscopy (Oxf). 2015 Feb;64(1):57-67.査読有
 5. Inflammatory cascades mediate synapse elimination in spinal cord compression. Takano M, Kawabata S, Komaki Y, Shibata S, Hikishima K, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Journal of neuroinflammation 11 40 Mar 2014 査読有
 6. Phenotyping Assay of Neuropathic Pain Models Using Selective Stimulation for Peripheral Nerve Fibers. Komaki Y, Hikishima K, Shibata S, Nakamura M, Okano H. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 22:3033 May 2014 査読有 国際会議論文
 7. Nigrostriatal Pathway Evaluation with Diffusion MRI and Three-Dimensional Histological Analysis in a Monkey Model of Parkinson's Disease, Hikishima K, Ando K, Yano R, Komaki Y, Kawai K, Inoue T, Yamada M, Itoh T, Momoshima Suketaka, Okano H J, Okano H. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 22:2094 May 2014 査読有 国際会議論文
 8. 頸髄イメージングの進歩と拡散MRIの将来展望, 藤吉兼浩, 許斐恒彦, 畑純一, 小牧裕司, 山田雅之, 疋島啓吾, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也, 臨床整形外科 49(11) 959-970 総説
 9. 整形外科イメージングの進歩 Part1 脊髄・神経根・末梢神経 脊髄のイメージング—DTT twy マウス, 高野盛登, 小牧裕司, 疋島啓吾, 許斐恒彦, 藤吉兼浩, 辻収彦, 戸山芳昭, 岡野栄之, 中村雅也, Bone Jt Nerve 4(2) 209-215 総説
 10. Diffusion tensor imaging and tractography of the spinal cord: From experimental studies to clinical application. Fujiyoshi K, Konomi T, Yamada M, Hikishima K, Tsuji O, Komaki Y, Momoshima S, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Experimental neurology 242:74-82. Apr 2013 査読有
- 〔学会発表〕（計 6件）
1. in vivo 実験医学における 7T MRI の役割, 小牧裕司, マウス精神疾

- 患モデル MRI 研究会, 2015 年 1 月 10 日 招待講演
2. 7T MRI によるマウス脳イメージング, 小牧裕司, 革新的味覚研究ワークショップ, 2015 年 4 月 10 日 招待講演
3. In Vivo MR imaging in rodents and non-human primates, Komaki Y, Symposium of OSONG Medical Innovation Foundation, 2015 年 11 月 24 日 招待講演
4. 小型 MRI を使用した実中研の研究成果, 小牧裕司, 第 5 2 回ナノバイオ磁気工学専門研究会, 7 月 25 日 2015 年招待講演
5. in-vivo 実験医学における MRI の役割, 小牧裕司, 実中研 維持会員定例会議ならびに学術懇話会, 7 月 26 日 2015 年招待講演
6. Phenotyping Assay of Neuropathic Pain Models Using Selective Stimulation for Peripheral Nerve Fibers. Komaki Y, Hikishima K, Shibata S, Nakamura M, Okano H. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014, Miran, Italy. 2014

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕
出願状況（計 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 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
小牧裕司 (KOMAKI, Yuji)
実験動物中央研究所 実験動物研究部 研究員
研究者番号：10548499

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：