

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861921

研究課題名(和文) ヒト神経障害性疼痛に神経炎症はあるのか? - in vivo神経イメージングでの検討

研究課題名(英文) Investigation of neuroinflammation in human neuropathic pain with in vivo neuroimaging

研究代表者

倉田 行伸 (KURATA, Shigenobu)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：20464018

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)：下歯槽神経の神経障害性疼痛に神経炎症を認めうるのかを明らかにするために、1.5テスラの臨床MRI装置を使用して、新たな神経選択的な3次元高分解能画像の開発、表面コイルの使用による下歯槽神経の描出、MRアンギオグラフィーの下歯槽神経血管束への応用に関する検討を行った。その結果、下歯槽神経の良好な描出が可能となり、ヒトで非侵襲的に下歯槽神経損傷による神経障害性疼痛と神経炎症との関連を検証できる基盤が確立されつつあると考えられるが、今後も更なる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：It was the purpose of this study to elucidate the presence of neuroinflammation in human neuropathic pain following inferior alveolar nerve injury. With a 1.5 tesla MRI device, we investigated development of the new high-resolution 3D volume rendering magnetic resonance neurography, visualization of inferior alveolar nerve with a surface coil and application of magnetic resonance angiography to inferior alveolar neurovascular bundle. Consequently, we were able to visualize inferior alveolar nerve well. Therefore, we thought to be in the process of establishing the basis of non-invasively investigating of the relationship for neuroinflammation and human neuropathic pain following inferior alveolar nerve injury. But, we need further investigation to the establishment.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：下歯槽神経 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

口腔顔面領域の神経障害性疼痛は口腔外科手術、伝達麻酔、歯内治療、デンタルインプラントといった種々の歯科処置によって起こりうる。そして、歯科ペインクリニックの領域で問題となってくるのは感覚障害が慢性化して、錯感覚(dysesthesia)、痛覚過敏(hyperalgesia)、異痛(allodynia)および慢性疼痛、さらに続発性の心理的、精神的障害である。

外傷性神経損傷に伴う急性疼痛の第一選択薬は消炎鎮痛薬であるが、上記の症状に移行すると消炎鎮痛薬は無効となり、抗痙攣薬や抗うつ薬などが効果を発揮してくると報告されているが、神経障害性疼痛に炎症は関与していないのか？

これまでの研究から炎症性サイトカインがグリア細胞に発現して痛みの中樞性の感作に作用していることが報告されており(Milligan et al., Nat Rev Neurosci)、また、われわれの病理組織標本では、神経損傷から約2年が経過した後でも末梢の損傷部位には炎症性浸潤細胞が認められていたことから、中枢と末梢での神経炎症の持続が神経障害性疼痛の発生と維持に関与している可能性が示唆される。

これまでの神経炎症に関する研究のほとんどが動物による脊髄後角における急性期の研究であったが、本研究では、実際に神経障害性疼痛を持つヒトで慢性期の三叉神経の末梢で神経炎症が生じているかを明らかにする。しかし、ヒトでは神経障害性疼痛が生じているからといって容易に神経生検は実施できない。したがって、非侵襲的な手法で患者群の三叉神経を検索することが必要である。このため、MRIによる神経の描出と計測による手法により行うこととした。

末梢神経は神経と血管が伴走する束になった神経血管束を形成している。神経血管束の特徴として、神経内が脳脊髄液様液に満たされ、弱い陽圧になっているもののリンパ系の還流を持たない。そこに神経損傷が加わると神経内膜を中心に透過性が上昇し、内圧の亢進と上膜の膨張が一過性に起こり、その後内圧は低下することが急性期の炎症で生じることが報告されている(Weerasuriya et al., Brain Res)。これらが神経障害性疼痛でも継続しているならば、MRIで観察する点は、

神経の体積変化

透過性の上昇による神経内の脳脊髄液様液の増加

血流の増加

である。

口腔顔面領域はMRIにとって極めて条件の悪い部位である。鼻腔や口腔の空気を含んだ解剖学的構造、呼吸や嚥下による動揺、歯科補綴物などの金属は強いアーチファクトを生じ、良好なMRデータを得ることは難しい。しかし、所属分野と新潟大学統合脳機能研究

センターと共同で、高磁場(3.0 Tesla)MRIによる新たな神経選択的な3次元高分解能画像(3DVR-MRN)を開発した(Terumitsu et al., Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology)。この手法により末梢神経の微細構造の *in vivo* の可視化が可能になり、神経損傷後の形態変化と痛みとの関係が示されたほか、下歯槽神経損傷神経周囲には、正常な脂肪に富んだ骨髄組織が低下して、線維性結合組織に置き換わってゆくことが明らかになった。これは炎症反応性に結合組織が増生したと推測され、末梢神経の炎症を強く示唆するものである。

## 2. 研究の目的

口腔顔面領域の神経損傷では最も頻度の高い下歯槽神経の神経障害性疼痛を研究対象にして、神経炎症を認めうるのかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1)3DVR-MRNの臨床MRI装置への応用

本研究では、臨床MRI装置(1.5 Tesla)を使用して行うため、新潟大学統合脳機能研究センターで3.0 Teslaの高磁場MRI装置を使用して行ってきた手法を臨床MRI装置に応用するために、新たなパルスシーケンスの三叉神経への適応が必要になってくる。そのため正常被験者による撮像パラメータの最適化を行った。

使用した臨床MRI装置は市中病院の1.5 Tesla MRI装置を使用した。コイルは頭頸部コイルを使用した。

### (2)高分解能T2強調3次元画像による新たな3DVR-MRNの開発

これまでのT2強調の高分解能3次元画像は口腔顔面領域ではアーチファクトが強く、今まで用いることができなかったが、近年アーチファクトに強いパルスシーケンスが開発された(Cube)。本研究では、このパルスシーケンスを末梢神経の描出に応用するため、正常被験者による撮像パラメータの最適化を行った。

使用したMRI装置は(1)と同様に市中病院の1.5 Tesla MRI装置を使用した。コイルは(1)と同様に頭頸部コイルを使用した。

### (3)表面コイルの使用による下歯槽神経の描出

下歯槽神経の微細な画像の精密かつ明確な描出のため、通常は頭頸部コイルを使用して行ってきた撮像を表面コイルを使用して行った。表面コイルを使用することで体表表面付近からの信号を効率よく検出し、感度が高くなり分解能が向上する。

正常被験者を対象に、使用したMRI装置は(1)(2)と同様に市中病院の1.5 Tesla MRI装置を使用した。

下顎孔からオトガイ孔までの下歯槽神経が描出できるような位置に表面コイルを皮膚に接触させ、その位置からずれないようにテープで固定した状態で撮像した。

#### (4)MR アンギオグラフィーの下歯槽神経血管束への応用

造影剤を使用せずに血流の可視化を行う手法である MR アンギオグラフィー(MRA)を下歯槽神経血管束に応用し、下歯槽神経を伴走する血管の描出を行うため、正常被験者による撮像パラメータの最適化を行った。

使用した MRI 装置は(1)～(3)と同様に市中病院の 1.5 テスラ MRI 装置を使用した。コイルは(3)と同様に表面コイルを使用した。パルスシーケンスは頭頸部領域の MRA で頻繁に用いられている 3D-TOF(time of flight)を使用した。

### 4. 研究成果

#### (1)3DVR-MRN の臨床 MRI 装置への応用

正常被験者による撮像パラメータの最適化を行った結果、3.0 テスラの高磁場 MRI 装置と同程度の分解能で三叉神経領域の末梢神経の描出が可能となった(図 1)。

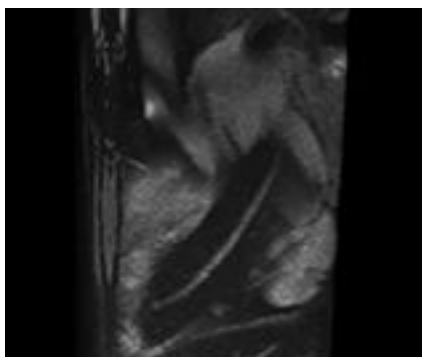


図 1 1.5 テスラ臨床 MRI 装置を使用した 3DVR-MRN

この結果から、三叉神経領域の末梢神経の画像解剖学的な解析が可能となり、神経障害性疼痛を有する患者に応用することにより、損傷した末梢神経と正常な末梢神経との形態学的な差異が詳細に解明できることが期待されるため、今後は、患者データも収集していく予定である。

#### (2)高分解能 T2 強調 3 次元画像による新たな 3DVR-MRN の開発

正常被験者による撮像パラメータの最適化を行った結果、口腔顔面領域でもアーチファクトもなく T2 強調 3 次元画像で良好な末梢神経の描出が可能となった(図 2)。

この結果から、T2 強調の神経選択的な 3 次元高分解能画像の開発により、それがヒトの三叉神経領域の末梢神経で神経炎症をみることを可能にする強力なツールとなり得ることが示唆された。

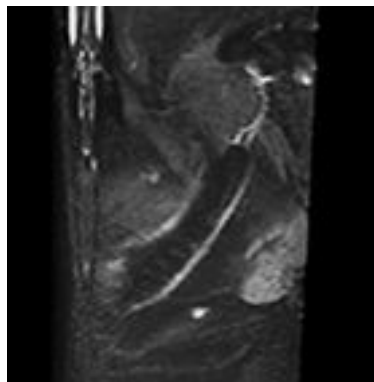


図 2 T2 強調の 3DVR-MRN

#### (3)表面コイルの使用による下歯槽神経の描出

正常被験者に表面コイルを使用した結果、頭頸部コイルを使用した画像と比較して、より高い分解能で T1 強調の神経選択的な 3 次元高分解能画像で下歯槽神経を描出することが可能となった(図 3)。また、T2 強調の神経選択的な 3 次元高分解能画像でも T1 強調の神経選択的な 3 次元高分解能画像と同様の結果が得られた(図 4)。

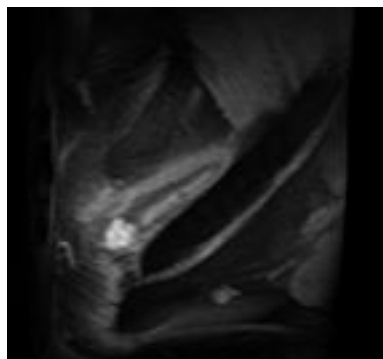


図 3 表面コイルを使用した 3DVR-MRN

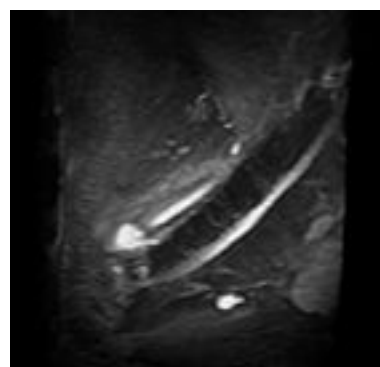


図 4 表面コイルを使用した T2 強調の 3DVR-MRN

この結果から、下歯槽神経の微細な画像の描出が可能となり、その画像を利用して、精密な画像解析を行い、損傷した下歯槽神経においての体積変化を解明することができると考えられる。

今後は、T1 強調の 3DVR-MRN と T2 強調の

3DVR-MRN を比較することで損傷した下歯槽神経の体積変化を検討するが、そのためには、2つの画像の描出する部位が同一の断面であること、およびその2つの断面画像の正確な重ね合わせが重要となることから、それらの方法を検討し確立することが課題となる。

#### (4)MR アンギオグラフィーの下歯槽神経血管束への応用

正常被験者による 3D-TOF の撮像パラメータの最適化を行った結果、下歯槽神経に伴走する血管と考えられる高信号領域が認められた(図5)。



図5 3D-TOF による血管と考えられる  
高信号領域(矢頭)

この結果から、下歯槽神経血管束の微細な画像の描出が可能であることが示唆され、損傷した下歯槽神経血管束の血管と正常な血管との体積変化の比較を行うことが可能になると期待できる。

しかし今後は、3D-TOF による血管と考えられる高信号領域が真に血管であることを検証しなければならないため、新たに血管から血液の信号を抑制して黒く抜けた状態にする撮像法である black blood MRA を用いて検討することが必要であると考えられる。

以上の結果を総合すると、上記の手法を用いることで、ヒトで非侵襲的に下歯槽神経損傷による神経障害性疼痛と神経炎症との関連を検証できる基盤が確立されつつあると考えられる。しかし、確固たる方法の確立のためには更なる検討が必要である。

また、それと同時に下歯槽神経を損傷し神経障害性疼痛を有する患者に対してもデータの収集を行っていく。

#### 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)

倉田行伸、照光 真、松澤 等、田中 裕、

弦巻 立、金丸博子、吉川博之、小玉由記、山崎麻衣子、佐藤由美子、瀬尾憲司：3DVR-MRN を用いた外傷後の下歯槽神経に対する体積測定による病変解析 .第41回日本歯科麻酔学会総会・学術集会，2013年10月4日，新横浜国際ホテル(神奈川県・横浜市)

[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  
なし

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者  
倉田 行伸 (KURATA, Shigenobu)  
新潟大学・医歯学系・助教  
研究者番号：20464018

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
なし