

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462726

研究課題名(和文)術後遷延性疼痛の脳内メカニズムの解明

研究課題名(英文)The study for the mechanism of persistent postoperative pain in the brain

研究代表者

中井 國博(Nakai, Kunihiro)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・准教授

研究者番号：80362705

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：MRスペクトロスコピーでは眼窩下神経拘扼モデルで前帯状回においてグルタミン酸では差がないもののGABAが増加する傾向を見出した。マンガン造影MRIでは扁桃体において信号強度の上昇が確認できた。

非定型抗精神病薬アリピプラゾール・クロザピン・リスペリドンが眼窩下神経絞扼モデルにおいて疼痛行動抑制効果がある事を明らかにした。ドーパミン受容体のD1、D2、D3、D4受容体についてはいずれも遮断薬により疼痛行動が抑制されることを確認した。アドレナリン受容体の1a・2a・2c受容体とニコチン受容体の7・42受容体については作動薬により疼痛行動が抑制されることを確認した。

研究成果の概要(英文)：Our MR spectroscopy study revealed that GABA concentration in the anterior cingulate cortex was higher in the pain model group as compared to the sham group. There was no difference in glutamate concentrations in the same region between two groups. The manganese-enhanced MRI study showed that the average signal intensity in amygdala in the pain model group was significantly higher than that of the sham group. Administration of atypical antipsychotics; aripiprazole, clozapine, and risperidone, suppressed pain-related behavior after chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats. Intrathecal administration of D1, D2, D3, and D4 dopamine receptor antagonists produced anti-allodynic effects in the same model. Pharmacological activation of alpha1a, alpha2a, and alpha2c adrenoceptors, and alpha7 and alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors resulted in anti-allodynic effects in the same model.

研究分野：形成外科学

キーワード：疼痛 MRI MRスペクトロスコピー

1. 研究開始当初の背景

傷は十分に治癒していると考えられるのに長期にわたって痛みや不快感の訴えが続く、術後遷延性疼痛患者に遭遇することがある。乳房手術やその他の再建手術後の合併症として報告が散見され、その心理学的背景を重要視する報告もある。

従来の痛み研究は末梢の痛みの受容器から脊髄までのシグナル伝達が中心に行われてきた。日本国内にも極めて優れた研究が数多く存在するが、その研究成果が新しい創薬につながっていないのが現状である。慢性的な痛みはその原因となる疾病の状況を必ずしも反映しない。その認知過程において心理的社会的要因が深く関与し、それらすべての要因を反映するのが自覚的な「痛み」となる。痛みの慢性化の過程には脳内の変化が重要であり、その治療は脳内の変化を適正化することが必要と考えられる。現在の疼痛治療薬は、脳内をターゲットとしておらず、難治性の痛みに対しては、抗うつ薬など精神神経系の薬剤の併用などで対処しているのが現状であるが、その作用機序については未だ明らかでない。

2. 研究の目的

本研究は、術後遷延性疼痛の脳内メカニズムの解明を目指す。

(1) 高磁場装置で高解像が得られる 11.7 テスラ MRI を用いて痛みの動物モデルの脳内の変化を評価する。11.7 テスラ MRI はその画像の精緻さだけでなく、MR スペクトロスコピーでの評価も可能である。MR スペクトロスコピーはグルタミン酸や GABA などの脳内の主要な神経伝達物質などを画像から算出する。これにより同時に脳内の多くの部位についてその神経伝達物質の量的変化を明らかにすることが可能であり、痛みに関連する薬剤の脳内作用部位が明らかになると考えられる。

(2) 抗精神薬の脳を介した薬効の検証を行う。痛みの動物モデルの脳内に抗うつ薬や抗精神薬を投与して鎮痛効果を確認するとともに、各種薬剤が関与する神経伝達物質やその受容体についてそれぞれ作動薬と遮断薬を用いて薬理的評価を行い、MR スペクトロスコピーの評価につなげていく。

3. 研究の方法

(1) MRI による脳内評価

情動が関与すると考えられる痛み動物モデルである眼窩下神経拘扼モデルで評価を行った。このモデルは三叉神経の枝である眼窩神経を緩く拘扼させた顔面の神経障害性疼痛モデルで、長期にわたって顔面の痛みや違和感が生じるものである。眼窩下神経拘扼モデルおよび絞扼せず手術操作だけ行ったシヤムをラットで作成し、疼痛行動は von Frey Filament を用いてその逃避行動で評価した。モデルにおいて疼痛行動が明らかになった術後 3 週の段階で、11.7 テスラ高解像 MRI による MRI 撮像を行い MR スペクトロスコピーで脳内の神経伝達物質の定量的評価を行った。また、塩化マンガン撮像前に腹腔内投与してマンガン造影 MRI を撮像し脳内での活性化を検証した。

(2) 抗精神薬の薬効の検証

MRI と同じく眼窩下神経拘扼モデルで評価を行った。ラットの眼窩神経を緩く拘扼させモデルを作成しその疼痛行動を経時的に評価した。術後 2 週で疼痛行動が明らかになったモデルに対して、頸部くも膜下に薬剤投与用のチューブを留置し手術の回復期間を 1 週間置いた。モデル作成後 3 週でくも膜下に薬剤投与を行い von Frey Filament による疼痛行動の変化を評価した。非定型抗精神薬としてアリピプラゾール・クロザピン・リスペリドン投与した。非定型抗精神薬は主な作用効果がドーパミン受容体を介するので D1、

D2、D3、D4 受容体の作動薬と遮断薬を用いて薬理的評価を行った。また、抗うつ薬や抗精神病薬はアドレナリン受容体とアセチルコリン受容体にも作用するのでアドレナリン受容体では 1a・2a・2c 受容体について、アセチルコリン受容体ではニコチン受容体の 7・4・2 受容体について作動薬と遮断薬を投与して鎮痛効果の評価を行った。

4. 研究成果

(1) MRI による脳内評価

MR スペクトロスコピーによる眼窩下神経拘扼モデルの脳内評価では前帯状回において興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸では差がないものの抑制伝達物質 GABA が増加する傾向を見出した。マンガン造影 MRI では扁桃体において神経の活動性が上がっていることが確認できた。前帯状回は報酬予測や意思決定など共感や情動に関与しており、扁桃体は恐怖学習などの情動に関与する。当初の目的通り術後遷延性疼痛は脳内の情動に関係する部位の変化による影響があることを痛みの動物モデルの MRI 評価で確認することができた。MRI は同時に脳内の多くの部位について神経の活性化や神経伝達物質の変化を明らかにできるので、特定の部位ではなく脳内神経回路の解析につながる。このことにより痛みを局所の変化ではなく、脳内の認知過程・修飾過程の異常について分析することが可能となる。これは世界に先駆けた研究であり、痛みの原因を取り除くアプローチから痛みの認知・辛い痛みと感じる修飾過程をブロックする治療のパラダイムシフトとなりうる。

(2) 抗精神病薬の薬効の検証

眼窩下神経絞扼モデルでは非定型抗精神病薬アリピプラゾール・クロザピン・リスペリドンが眼窩下神経絞扼モデルにおいて疼痛行動抑制効果がある事を明らかにした。ドーパミン受容体の D1、D2、D3、D4 受容体につ

いてはいずれも遮断薬により脊髄より中枢の脳内の受容体の活動を下げること疼痛行動が抑制されることを確認した。アドレナリン受容体の 1a・2a・2c 受容体とニコチン受容体の 7・4・2 受容体については作動薬により脳内の受容体の活動を上げることで疼痛行動が抑制されることを確認した。術後遷延性疼痛は多くの神経伝達物質やその受容体に関与することが薬理的に明らかになった。脳内の部位により各受容体の機能が違うことを考慮すると、抗うつ薬や抗精神病薬の鎮痛効果は脳内の特定の部位での特定の受容体だけを分析するのではなく、脳内神経回路を包括的に解析していく必要があることが示唆される。これは MRI 評価により可能であり、MRI による解析を深めていくことで世界に先駆けた治療のパラダイムシフトとなりうる術後遷延性疼痛のメカニズムの解明につながる。

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 2 件)

Nakai K, Nakae A, Kubo T, Minegishi Y, Fujino Y, Hosokawa K.

Contribution to Pain-Related Behavior By Various Types of Spinal Alpha 2 Adrenergic Receptor in A Rat Model of Trigeminal Neuropathic Pain

Anesthesia & Analgesia. 査読有 2016;123(3S Suppl):417

Nakai K, Nakae A, Sosuke Oba, Ko Hosokawa, Takashi Mashimo, Koichi Ueda.

Anti-allodynic effects following intrathecal administration of alpha1- and alpha2-adrenergic receptor agonists in a rat model of trigeminal neuropathic pain.

Medical Research Archives 査読有 2015;2:15-21.

[学会発表](計 7 件)

K. Nakai, A. Nakae, T. Kubo, Y Minegishi, Y Fujino, K Hosokawa.

The role of spinal adrenoceptor subtypes in trigeminal nerve injury-induced mechanical hypersensitivity of rats.

Neuroscience 2016 (San Diego, USA) November 15, 2016

K. Nakai, A. Nakae, T. Kubo, Y Minegishi, Y Fujino, K Hosokawa.

Pharmacological studies of spinal alpha2 adrenoceptor subtypes in a rat model of trigeminal neuropathic pain.

16TH World Congress of Pain (Yokohama, Japan) September 29, 2016

中井國博, 中江文, 浦邊亮太郎, 峯岸芳樹, 久保盾貴, 細川互

ラット神経障害性顔面疼痛モデルにおける脊髄アドレナリン受容体サブタイプの関与

第 25 回日本形成外科学会基礎学術集会
「ナレッジキャピタルコングレ・コンベンションセンター (大阪府大阪市)」

2016.9.16

K. Nakai, A. Nakae, T. Kubo, Y Minegishi, Y Fujino, K Hosokawa

Contribution to pain-related behavior by various types of spinal alpha 2 adrenergic receptor in a rat model of trigeminal neuropathic pain.

16TH World Congress of Anaesthesiologist (Hong Kong, China) August 30, 2016

K. Nakai, A. Nakae, T. Kubo, Y. Minegishi, Y. Fujino, K. Hosokawa.

Possible involvement of spinal dopamine receptor subtypes in trigeminal nerve

injury-induced mechanical hypersensitivity of rats.

Neuroscience 2015 (Chicago, USA) October 21, 2015

中井國博, 中江文, 峯岸芳樹, 久保盾貴, 細川互

ラット神経障害性顔面疼痛モデルにおけるドーパミン受容体の関与

第 24 回日本形成外科学会基礎学術集会
「岩手県民会館 (岩手県盛岡市)」

2015.10.08

Kunihiro Nakai, Aya Nakae, Tateki Kubo, Yoshiki Minegishi, Ko Hosokawa.

Role of spinal dopamine receptors in a rat model of trigeminal neuropathic pain.

Euroanaesthesia 2015 (Berlin, Germany) June 1, 2015

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中井 國博 (NAKAI, Kunihiro)
福井大学・学術研究院医学系部門 (附属病院)・准教授
研究者番号 : 80362705

(2) 研究分担者

久保 盾貴 (KUBO, Tateki)
大阪大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・准教授
研究者番号 : 00362707

中江 文 (NAKAE, Aya)
大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・准教授
研究者番号 : 60379170