

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11107

研究課題名（和文）脳可塑性変化からみる漢方薬の鎮痛メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the analgesic mechanism of Japanese herbal medicine resulting from changes in brain plasticity

研究代表者

中西 美保（Nakanishi, Miho）

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：40382048

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：難治性神経障害性疼痛に対する漢方薬の需要は高まっている。本研究の目的は、マウスの神経障害性疼痛モデルを使って、漢方薬の脳における鎮痛機序を現代医学的に解明することである。まず小動物用超高磁場11.7T MRI装置を用いたMRIの撮像パラメータを確立した。次に、神経障害性疼痛モデルで、磁性酸化鉄ナノ粒子に標識された脳内の単球・マクロファージ分布を術後7日目、14日目において評価した。疼痛モデル群は対象群に比べて、脳内の単球・マクロファージ分布が増加している個体もあったが、両群間に有意な差は認めなかった。術後14日目の牛車腎気丸投与群では分布が減少している個体もあったが、有意な差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

漢方薬の脳における鎮痛機序が科学的に明らかにすることにより、使用目標が明確化して、経験則で行われていた漢方治療が、漢方薬の知識が十分でない医師でも使える有用な一手段となる可能性がある。また、MRIで脳内のどの部位の異常に有用であるかを明らかにすることにより、磁気刺激など最新の治療の代用に漢方薬を使うなど、医療費の削減にも繋がる可能性がある。特に、高齢者では、鎮痛剤の投与が難しく副作用が致命的になりやすいため、安価な漢方薬治療を普及させることは、患者の最大の苦痛である痛みから解放させるだけでなく医療経済面でも有意義である。

研究成果の概要（英文）：Demand for Japanese herbal medicine for refractory neuropathic pain is increasing. The purpose of this study is to elucidate the analgesic mechanism of Japanese herbal medicine in the brain using a neuropathic pain model mouse. First, we established the imaging parameters of MRI using an ultra-high magnetic field 11.7T MRI device for small animals. Next, in a neuropathic pain model, the distribution of monocytes and macrophages in the brain labeled with intravenous administration of superparamagnetic particles of iron oxide (SP10) was evaluated on the 7 and 14 days after surgery. In the pain model group, there were individuals with increased monocyte / macrophage distribution in the brain compared to the control group, but no significant difference was observed between the two groups. There were some individuals whose distribution decreased in the Goshainkigan administration group compared to the neuropathic pain group on day14, but no significant difference was observed.

研究分野：MRI

キーワード：牛車腎気丸 慢性疼痛 神経障害性疼痛 MRI MRS NAA 坐骨神経部分損傷モデル 絞扼性神経損傷モデル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「痛み」は不快な情動体験であり、痛みの慢性化による経済損失はがん・糖尿病・心臓病を超えると言われ、取り組むべき課題である (Vos T. Lancet. 2012)。痛みの中でも神経障害性疼痛は慢性化しやすく治療抵抗性で示すことが多い。高齢者では特に鎮痛薬の副作用が出現しやすく、国際疼痛学会 (IASP) 高齢者治療ガイドライン (Thomas H and Heather D. Pain Management for Older Adults. 2008) でも、鎮痛薬の減量が推奨されており、痛みの治療が不十分となりやすい (Platts-Mills TF. J Pain. 2013)。漢方薬は神経障害性疼痛の治療において、鎮痛作用以外に、血液・うっ滞・浮腫の改善など複数の作用があり質の高い有効性を示すが、単一成分でないため薬効機序の科学的な解明が遅れており、臨床の現場では漢方治療が十分に生かされていないのが現状である。牛車腎気丸は、古来より神経痛や老化に対して用いられてきた漢方薬で、我々はこれまでに、老化促進モデルマウスにおいて、牛車腎気丸が筋肉における TNF の発現を抑制し、筋萎縮を改善させることを明らかにし (Kishida Y. Phytomedicine. 2015)、さらに、坐骨神経結紮モデル (CCI モデル) マウスにおいて、牛車腎気丸が高い鎮痛効果を示し、脊髄後角における活性化ミクログリア由来の TNF の発現を抑制することを明らかにした (Nakanishi M. Molecular Pain. 2016)。最近の脳研究では、痛みの慢性化の機序には、脳の痛みの感受性の亢進が関与していると考えられており、痛みの認知は、中脳水道灰白質、視床下部、扁桃核、海馬、小脳などの領域が重要な役割を果たしていることが明らかになっている (Ramirez S. Nature. 2015)。

2. 研究の目的

神経障害性疼痛は、そのメカニズムが解明されつつあるが、臨床の現場では未だに治療に難渋し、治療期間の長期化が問題となっている。その原因の 1 つは脳の可塑性変化が考えられる。牛車腎気丸は、“八味地黄丸”に生薬の“牛膝”“車前子”が加わった方剤であるが、これらの構成方剤や生薬は、認知機能改善作用や抗うつ作用、抗不安作用を持つことが数多く報告されており (Iwasaki K. J Am Geriatr Soc. 2004) 牛車腎気丸の鎮痛効果は末梢神経や脊髄レベルだけではなく、脳における鎮痛機序を有している可能性があると考えられる。本研究の目的は、マウスの神経痛モデルを使って、漢方薬の脳への薬効機序を現代医学的に解明し、長期化した慢性痛患者に有効な新たな創薬シーズを見出すと共に漢方薬の化学的作用を通じてよりよい医療の提供につなげることにある。

3. 研究の方法

1) 神経障害性疼痛モデルの作製

6 週齢の C57BL/6 系雄性マウスを用いて、Bennett らが提唱し絞扼性神経損傷 (chronic constriction injury, CCI) モデル、Seltzer らが報告した坐骨神経部分損傷 (partial sciatic nerve ligation, PSL) モデル (Seltzer モデル) を作製した。CCI モデルは左坐骨神経を 6-0 ナイロンで 3 回絞扼して作製した。Seltzer モデルは左坐骨神経の 1/2 から 1/3 を部分結紮して作製した。対照として、神経を絞扼/部分結紮しない Sham モデルを作製した。

2) 漢方薬の投与

牛車腎気丸エキスを普通餌に 4% (w/w) 混餌して、手術当日より投与した。

3) 脳内マクロファージの分布の評価

神経障害性疼痛モデル (CCI モデル、Seltzer モデル) 群と神経を絞扼/部分結紮しない Sham モデル群、牛車腎気丸 (漢方薬) 投与群に群分けして比較検討した。術後 7 日目、14 日目に SPI0 を外頸静脈投与して、SPI0 を投与した翌日に還流固定した。還流固定後の標本を 11.7T 小動物用高解像 MRI (AVANCE11, Bruker) 内のコイルに固定して撮像した。

4) MR スペクトロスコピーを用いた脳内代謝物質の経時的変化

MRS の撮像はイソフルラン麻酔下に Agilent 社製の 7T MRI システム (マウス用口径 6cm の傾斜磁場コイルと DDR2 デジタル RF を付備) にて直径 9mm のマウス頭部用自作コイルを用いて、脳内の代謝物質 (NAA, GABA, グルタミン酸, MI, 乳酸) を経時的に測定した。MR スペクトロスコピーによる脳内代謝物質の評価は、術前、術後 3 日目、7 日目、14 日目、21 日目、28 日目にを行った。

4. 研究成果

1) 神経障害性疼痛モデル作製手技の確立

- ・神経障害性疼痛モデルは、CCI モデルと Seltzer モデルをマウスで作製する手技を獲得し、再現性をもってモデルを作製することに成功した。神経障害性疼痛モデルの作製手技は、行動試験 (von Frey test, cold-plate test) で疼痛閾値の低下を評価して、作製手技を確認した。

2) 脳内マクロファージの分布の評価

- ・CCI モデルと Seltzer モデルを用いて、造影剤 SPI0 を外頸静脈より投与した後の脳内マクロファージの分布を 11.7 T MRI で撮像する方法を確立した。

- ・CCI モデルでは、術後 7 日目 (各群 n=3) 術後 14 日目 (各群 n=5) には、Sham 群に比較して CCI 群ではマクロファージの分布が増加傾向を認める個体もあったが有意な差を認めなかった。

- ・Seltzer モデルでも検討した。術後 7 日目 (各群 n=3) 術後 14 日目 (各群 n=5) には、Sham 群に比較して Seltzer モデル群ではマクロファージの分布が増加傾向の個体も認めたが、群間の比較では有意な差は認めなかった。牛車腎気丸 (漢方薬) 投与群での術後 14 日目の評価ではマクロファージの分布が減少している個体もあったが、有意な差は認めなかった。現在、術後早期の評価を進めているところである。

3) MR スペクトロスコピー (MRS) を用いた脳内代謝物質の経時的変化

- ・脳内ネットワーク異常を MRS で評価して慢性疼痛モデルの脳の可塑性変化を検証した。

- ・Seltzer モデル (6 週齢, C57BL/6 系雄性マウス) を用いて、Agilent 社製の 7T MRI システム (マウス用口径 6cm の傾斜磁場コイルと DDR2 デジタル RF を付備) にて直径 9mm のマウス頭部用自作コイルを用いて、脳内の代謝物質 (NAA, GABA, グルタミン酸, MI, 乳酸) を経時的に測定する実験系を確立した。

- ・MRS による脳内代謝物質の評価は、術前、術後 3 日目、7 日目、14 日目、21 日目、28 日目に行ったところ、局所脳神経機能の指標をされている NAA 濃度を測定した結果、Seltzer モデルでは NAA 濃度が Sham モデルに比べて有意に低下していた。今後、漢方薬投与群における NAA 濃度を評価する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Adachi T, Sunohara M, Ogawa M, Enomoto K, Fujita Y, Mizuno Y, Miki K, Yukioka M, Maeda L, Nishiwaki Y, Itoh K, Nakanishi M, Iwashita N, Kitagawa H, Sasaki J, Jensen MP, Fukui S	4. 巻 19
2. 論文標題 A Cross-Cultural Validation of the Multidimensional Pain Readiness to Change Questionnaire 2 for Japanese Individuals With Chronic Pain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pain practice	6. 最初と最後の頁 609-620
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/papr.12782	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Adachi T, Enomoto K, Yamada K, Inoue D, Nakanishi M, Takahashi N, Nishigami T, Shibata M.	4. 巻 33
2. 論文標題 Evaluating the psychometric properties of two-item and four-item short forms of the Japanese Pain Self-Efficacy Questionnaire: a cross-sectional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of anesthesia	6. 最初と最後の頁 58-66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-018-2583-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 中西美保	4. 巻 40
2. 論文標題 【ペインクリニック・緩和領域における東洋医学的治療の応用】神経障害性疼痛における漢方薬の鎮痛機序 基礎研究から(解説).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 917-930
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 松岡由里子, 中西美保.	4. 巻 26
2. 論文標題 がんの支持療法や緩和医療における漢方薬治療 低温少量水での漢方エキス顆粒の懸濁時沈殿率について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 297-302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kiyoka Enomoto, Tomonori Adachi, Keiko Yamada, Daisuke Inoue Nakanishi, Tomohiko Nishigami, Masahiko Shibata	4. 巻 16
2. 論文標題 Reliability and Validity of the Athens Insomnia Scale in Chronic Pain Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pain Research	6. 最初と最後の頁 793-801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JPR.S154852. eCollection 2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中西美保, 福井聖	4. 巻 5
2. 論文標題 慢性疼痛に対する薬物療法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊薬事	6. 最初と最後の頁 799-804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中西 美保, 中江 文, 岸田 友紀, 萩原 圭祐, 福井 聖, 北川 裕利	4. 巻 28
2. 論文標題 総説 神経障害性疼痛に対する牛車腎気丸の分子薬理機序の解明 脊髄活性化ミクログリア由来のTNF- を抑制して痛みを軽減する	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 痛みと漢方	6. 最初と最後の頁 22-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田 恵子, 安達 友紀, 榎本 聖香, 井上 大輔, 西上 智彦, 中西 美保, 柴田 政彦	4. 巻 28
2. 論文標題 うつ病を合併する慢性肛門周囲痛に集学的診療と漢方薬の併用が奏効した1症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 痛みと漢方	6. 最初と最後の頁 68-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中西 美保, 岸田 友紀, 田上 真次, 馬場 孝輔, 萩原 圭祐	4. 巻 68(4)
2. 論文標題 妄想型統合失調症の陰性症状に対して加味逍遥散と補中益気湯が有効であった1症例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本東洋医学雑誌	6. 最初と最後の頁 352-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Aya Nakae, Kunihiro Nakai, Yoshichika Yoshioka, Hiroki Kato, Chie Kishimoto, Koutaro Nomura, Miho Nakanishi, Makoto Miyamae, Ryotaro Urabe, Junichiro Enmi, Toshio Yanagida.
2. 発表標題 Data Driven Quantification of the Effects of different doses of Gabapentin for Pain in Chronic Phase in Mice using Manganese-Enhanced MRI with AI based analyses.
3. 学会等名 11th EFIC Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. NAKANISHI, N. KOYAMA, S. FUKUI, H. KITAGAWA.
2. 発表標題 Goshajinkigan, a Japanese traditional herbal medicine, prevents age-related allodynia in senescence-accelerated mice.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西美保, 岩下成人, 佐田蓉子, 西脇侑子, 伊藤一樹, 福井聖, 北川裕利.
2. 発表標題 ペインクリニック外来における治療満足度に関連する要因の検討.
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西美保、福井聖、岩下成人、高橋健太郎、野坂修一、北川 裕利
2. 発表標題 重症腰部脊柱管狭窄症の腰痛の急性増悪に附子が有効であった1例.
3. 学会等名 第32回日本疼痛漢方研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸本千恵、中江 文、中井國博 吉岡芳親、加藤弘樹、能村幸太郎、中西美保、宮前 誠、 浦邊 亮太郎、圓見 純一郎、柳田敏雄.
2. 発表標題 マウスの慢性の痛みのAIを用いた客観的評価の試み～マンガン造影MRIを用いた投薬量による違いの検証～.
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西美保
2. 発表標題 神経障害性疼痛に対する漢方薬の分子薬理機序の解明.
3. 学会等名 第26回京滋麻酔科医会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西美保
2. 発表標題 ペインクリニックの最前線と漢方治療
3. 学会等名 日本東洋医学会滋賀県部会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西 美保、福井 聖、岩下 成人、高橋健太郎、野坂 修一、北川 裕利
2. 発表標題 慢性下肢痛患者に気剤として用いたきゅう帰調血飲が有効であった 1 例.
3. 学会等名 第31回日本疼痛漢方研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西美保
2. 発表標題 神経障害性疼痛に対する牛車腎気丸の早期鎮痛メカニズム - 脊髄活性化ミクログリア由来のTNF- α を抑制して痛みを軽減する
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第 52 回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田 恵子、安達 友紀、榎本 聖香、井上 大輔、西上 智彦、中西 美保、柴田 政彦
2. 発表標題 うつ病を合併する高齢女性の慢性肛門周囲痛に、集学的診療と漢方薬の併用が奏効した一例
3. 学会等名 第30回日本疼痛漢方研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西 美保、榎本 聖香、安達 友紀、井上 大輔、西上 智彦、山田 恵子、野坂 修一、柴田 政彦
2. 発表標題 集学的診療外来を受診した原因不明の側腹部痛に漢方医学的アプローチが有効であった1例
3. 学会等名 第30回日本疼痛漢方研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西 美保, 山田 恵子, 柴田 政彦
2. 発表標題 慢性側腹部痛に集学的診療と漢方薬治療(柴芍六君子湯)が有効であった1例
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第51回大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 世良田和幸 平田道彦 中西美保	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 181
3. 書名 すぐに使える痛みの漢方診療ハンドブック 現代に合わせた本格的な漢方薬の応用-病態と漢方薬の特性を捉える	

1. 著者名 中西 美保, 岩下 成人(分担)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 薬事日報社	5. 総ページ数 171
3. 書名 日本は慢性疼痛にどう挑戦していくのか	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉岡 芳親 (Yoshioka Yoshichika) (00174897)	大阪大学・生命機能研究科・特任教授(常勤) (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中江 文 (Nakae Aya) (60379170)	大阪大学・生命機能研究科・特任教授（常勤） (14401)	
研究分担者	小山 なつ (Koyama Natsu) (50135464)	滋賀医科大学・医学部・准教授 (14202)	
研究分担者	岸田 友紀 (Yuki Kishida) (20423163)	大阪大学・医学系研究科・招へい准教授 (14401)	
研究分担者	萩原 圭祐 (Keisuke Hagihara) (60423183)	大阪大学・医学系研究科・特任教授（常勤） (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関