

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10400

研究課題名(和文)脳科学を応用した疼痛関連SNP解析技術の確立

研究課題名(英文)Evaluatuin for pain with brain function and SNP analysis

研究代表者

岩月 克之(Iwatsuki, Katsuyuki)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90635567

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)：手根管症候群で母指と中指刺激で体性感覚誘発脳磁場の推定電流源間距離は短いことが認められた。正中神経の2連続刺激により得られるSEFの回復曲線は手根管症候群で早期の回復が認められ、感覚皮質での抑制的神経活動が減少していることが示唆された。coherence解析で島皮質での周波数対応に差が認められ、脳内の接続性異常を検出することが可能になった。同様にCRPS患者においてVASと皮質間coherence値の相関を解析し、帯状回および島皮質、前頭葉などでVAS値とcoherenceが高い負の相関を示し、脳内の接続性異常を検出した。これらの検出結果と生化学的な結果についての相関解析を行った。

研究成果の概要(英文)：The recovery function of somatosensory evoked magnetic fields was recorded to investigate excitatory and inhibitory balance in the somatosensory cortex of patients with carpal tunnel syndrome. Distances on the vertical axis between the equivalent current dipoles for the first and third digits were shorter in patients than in control participants. The root mean square for the N20m recovered earlier in patients compared to controls; this was statistically significant at an interstimulus interval of 10 ms. Coherence value was analyzed in the measurement population including carpal tunnel syndrome, complex regional pain syndrome patients, and healthy subjects. Coherence value showed significant differences between these patients and healthy controls.

研究分野：整形外科

キーワード：脳機能 疼痛

1. 研究開始当初の背景

慢性の痛みは患者の生活の質を著しく低下させ、社会的損失が大きい。米国では「痛みの10年」宣言を採択し、疼痛の研究を行い、経済的な損失を防ぐ政策を行ってきている。我々は、基礎研究、臨床研究を行い疼痛メカニズムの解明を行ってきた。動物実験を主体とした基礎研究では、炎症性サイトカインやNGFが疼痛に与える影響を証明し報告している。また臨床研究においては、詳細な主観的評価指標と患者データを用いた解析を行って関連痛を含む手術後疼痛の個人差に関する前向きコホート研究を行った。術後関連痛の発生は、統計学的解析の結果、患者背景や手術関連因子、および患者主観的評価などの一般的に予想されうる候補因子が、実際は周術期の疼痛の発生に影響を与えない。とりわけ関連痛の有無に関しては概ね原疾患に由来する慢性疼痛が原因となっており、その発現パターンは遺伝的に大きく制約を受けており、原疾患の治療により治療可能であることを明らかにした。遺伝的背景に踏み込んだ疼痛研究は近年盛んに行われ、疼痛関連遺伝子の多型により大きく影響を受けていることが示されている。その中でも大きなトピックとして中枢性疼痛感作の発見者であるClifford Woolfらのグループにより報告されたCGH1/BH4の影響が注目されている。しかし、現在の疼痛研究の問題点は動物実験に至るまで、主観的評価に依存していることである。von Freyテストなどに代表される疼痛評価は、ラットの足の動きをみるものであり、また臨床においても多くは患者自身の記入する評価票や疼痛スケールが主体である。これらは妥当性の検証がされており有用であることは示されているが、ばらつきも大きい。以上のことから主観的評価だけでは正確性に限界があり、より客観的評価が求められている。疼痛関連部位の脳活動の変化を指標とすることでより正確な疼痛評価と研究が可能となると考えている。

2. 研究の目的

疼痛研究では主観的疼痛尺度への過度の依存という問題がある。この研究の目的は脳科学研究の推進を目的に学内に設置された「脳とこころの研究センター」の全面的な支援を得て、脳機能解析による疼痛の客観的指標の導入を可能とし、さらに疼痛への遺伝子の関与を明らかにすることである。本研究により信頼性の高い疼痛研究のあり方が確立され、この分野の研究を飛躍的に向上させることが期待される。

3. 研究の方法

神経障害性疼痛患者や複合性局所疼痛症候群(CRPS)のコホート研究を行う。患者登録を行い、臨床評価、疼痛評価、鬱尺度、上肢機能評価などを継時的に行う。治療介入前後において、経時的に脳機能解析を行う。SNPにより、脳機能解析結果に差が生じるかを検証する。治療介入に対し、良好に反応する患者

群であるか否かを検討し、遺伝的背景を持った患者群の脳機能解析による疼痛評価を行う。

4. 研究成果

手根管症候群における脳機能解析では、脳磁図により母指から環指の感覚入力が障害されると対応する皮質受容野内での機能構築が不明瞭となると考えられた。また母指および中指の皮膚電気刺激によって得られる体性感覚誘発脳磁場(somato-sensory evoked magnetic field, SEF)(図1)の推定電流源間距離は手根管症候群で年齢対照群より短いことが認められた(図2、3)(iwatsuki, 2016)。

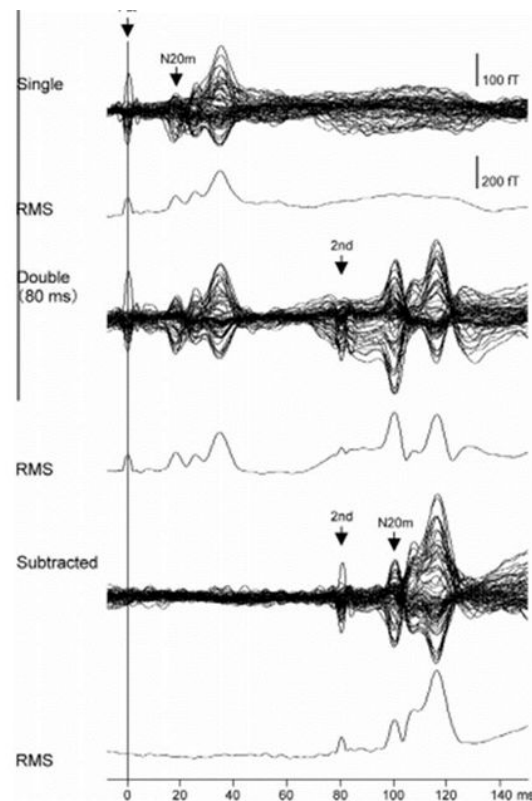


図1 SEF および N20m の検出

(iwatsuki, 2016 より引用)

また、正中神経の2連続刺激により得られるSEFの回復曲線は手根管症候群で早期の回復が認められ、手根管症候群では感覚皮質での抑制的神経活動が減少していることが示唆された(図4)(iwatsuki, 2016)。

このことは手根管症候群患者に対する疼痛や知覚異常のメカニズムを解明していくときの、大きな手掛かりとなってくる可能性がある。

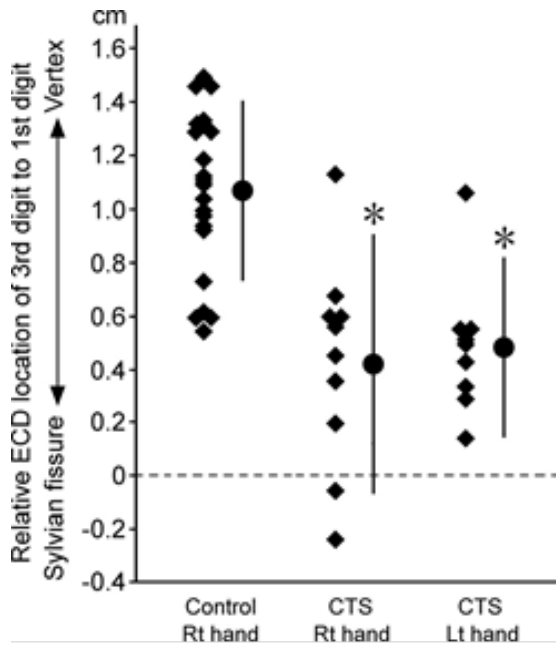


図2 手根管症候群と健常者における母指と中指の推定電流源間距離
(iwatsuki ,2016 より引用)

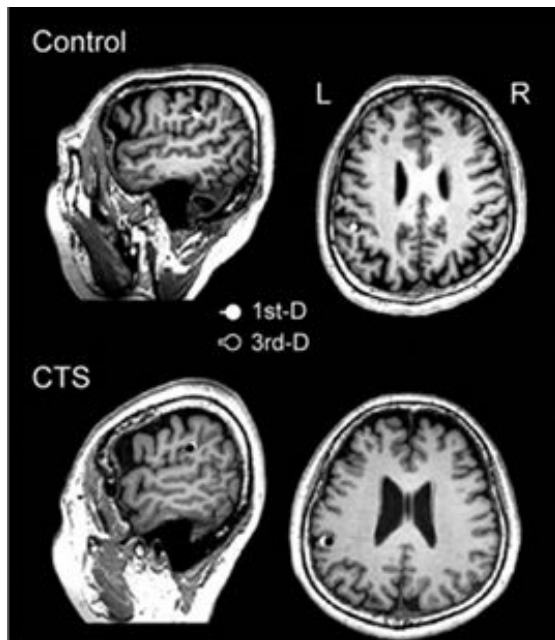


図3 手根管症候群と健常者における母指と中指の推定電流源
(iwatsuki ,2016 より引用)

さらに感覚野および感覚関連野における自発性皮質活動に変化が生じていることが推測された。測定では、島皮質での周波数対応に対象群との差が認められることもわかり、脳内の接続性異常を検出することが可能になった。

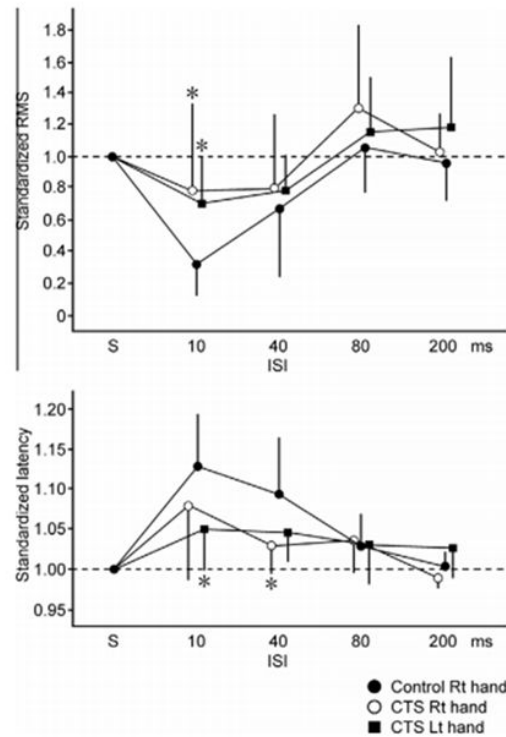


図4 正中神経の2連続刺激により得られるSEFの回復曲線およびN20mの潜時
(iwatsuki ,2016 より引用)

CRPS患者を対象とし安静閉眼時の脳波と脳磁図を測定した。30秒間の脳活動記録について144の皮質小領域(Destrieux atlasによる)に分割した大脳皮質各部位の皮質時系列活動を推定した後、活動関連指数として帯域(9-12Hz)の皮質間脳活動のcoherence値を算出した。臨床症状評価指数には疼痛のVisual Analogue Scale(VAS)値を用いた。患者と同年代の健常者や、急性疼痛患者も同様に脳活動を記録し、患者と健常者を含めた測定群においてVASと皮質間coherence値の相関を解析し、脳波および脳磁図のいずれにおいても、帯状回および島皮質、前頭葉における皮質小領域間でVAS値とcoherenceが高い負の相関を示し、CRPS患者でも脳内の接続性異常を検出することが可能になった。

これらの検出結果と生化学的な結果についての相関解析を行った。

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 13 件)

岩月克之、平田仁、CRPS の病態と治療・予後、ペインクリニック、査読無、39 巻、2018、S160-164、

<http://www.sshinko.com/magazine/?p=1874>

岩月克之、平田仁、手根管症候群で手術療法を選択するのはどのような場合ですか？、神経内科 Clinical Questions & Pearls、末梢神経障害、査読無、2018、115-118、

<http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=2217>

太田英之、矢島弘毅、岩月克之、山本美知郎、平田仁、CRPS における不働化ストレスの影響 - CRPS 動物モデルにて -、PAIN RESEARCH、査読有、32 巻、2017、1-6、https://www.jstage.jst.go.jp/article/pain/32/1/32_1/_pdf/-char/ja

中野智則、栗本秀、岩月克之、平田仁、末梢神経内に作成した異所性 neural ganglion による機能再建、末梢神経、28 巻、査読有、2017、78-85、

<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=et2perip&ye=2016&vo=27&issue=2>

岩月克之、平田仁、CRPS 研究最新の動向、ペインクリニック、査読無、38 巻、2017、449-452、

<http://www.sshinko.com/magazine/?p=1684>

岩月克之、平田仁、上肢の痛み、診断と治療の ABC 慢性疼痛疾患、査読無、114 巻、2016、198-204、

http://www.saishin-igaku.co.jp/abc_n/backnum/abc114y.html

岩月克之、末梢神経障害総論 1、MB Med Reha、査読無、204 巻、2016、7-10、<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ap5merree&vo=&nu=204>

寶珠山稔、吉田彬人、岩月克之、平田仁、末梢神経障害の脳への影響、MB Med Reha、

査読無、204 巻、2016、73-76、

<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ap5merree&vo=&nu=204>

岩月克之、平田仁、神経の癒痕癒着に対する最新の知見、Locomotive Pain Frontier、査読無、15 巻、2016、20-23、

http://med.m-review.co.jp/magazine/detail1/J0067_0502_0020-0023.html

Urano H、Iwatsuki K、Yamamoto M、Ohnishi T、Kurimoto S、Endo N、Hirata H. Novel anti-adhesive CMC-PE hydrogel significantly enhanced morphological and physiological recovery after surgical decompression in an animal model of entrapment neuropathy. PLoS One. 2016 Oct 14;11(10):e0164572. doi: 10.1371/journal.pone.0164572. 査読有

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164572>

Iwatsuki K、Yoshida A、Shinohara T、Nakano T、Uemura J、Goto S、Hirayama M、Hoshiyama M、Hirata H. Recovery function of somatosensory evoked brain response in patients with carpal tunnel syndrome: A magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol. 2016 May 28;127(8):2733-2738. doi: 10.1016/j.clinph.2016.05.273. 査読有

岩月克之、麻痺肩の再建、末梢神経、26 巻、査読有、2015、240-242、

<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=et2perip&ye=2015&vo=26&nu=2>

岩月克之、平田仁、腱滑膜の変化と手根管症候群、関節外科、査読無、34 巻、2015、623-626、

<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ap4kange&ye=2015&vo=34&issue=7>

[学会発表](計 21 件)

Katsuyuki Iwatsuki、Minoru Hoshiyama、Akihito Yoshida、Tetsuro Onishi、Hitoshi Hirata、Evaluation for Complex Regional

Pain Syndrome by Brain Function Analysis, Orthopaedic Research Society Annual Meeting, 2018/3/10-13

岩月克之、建部将広、山本美知郎、栗本秀、西塚隆伸、大西哲朗、中野智則、石井久雄、平田仁、竇珠山稔、吉田彬人、臨床応用可能な複合性局所疼痛症候群の評価法の開発、第32回日本整形外科学会基礎学術集会、2017年10月26-27日

Katsuyuki Iwatsuki, Akihito Yoshida, Tomonori Nakano, Minoru Hoshiyama, Hitoshi Hirata, Plastic changes in the brain in carpal tunnel syndrome, The 72nd Annual Meeting of the American Society For Surgery Of The Hand 2017/9/7-9

吉田彬人、栗本秀、岩月克之、西塚隆伸、中野智則、米田英正、大西哲朗、石井久雄、山本美知郎、建部将広、篠原孝明、西川貴久子、松井泰行、勝呂咲、平田仁、女性の両側特発性手根管症候群患者に対する患者立脚型上肢機能評価は疼痛強度および心理学的ストレスに影響を受ける、第28回日本末梢神経外科学会、2017年8月26-27日

岩月克之、建部将広、栗本秀、西塚隆伸、大西哲朗、中野智則、石井久雄、平田仁、竇珠山稔、吉田彬人、脳機能解析を用いた複合性局所疼痛症候群評価法、第28回日本末梢神経外科学会、2017年8月26-27日

岩月克之、竇珠山稔、吉田彬人、平田仁、栗本秀、西塚隆伸、中野智則、大西哲朗、米田英正、石黒直樹、複合性局所疼痛症候群に対する診断技術の開発、第90回日本整形外科学会学術総会、2017年5月18-21日

岩月克之、手と脳、第23回日本手外科学会春季教育研修会、2017年4月29日

岩月克之、竇珠山稔、吉田彬人、平田仁、複合性局所疼痛症候群の評価法の開発、第60回日本手外科学会、2017年4月27-28日

Akihito Yoshida, Shigeru Kurimoto,

Kikuko Nishikawa, Katsuyuki Iwatsuki, Hitoshi Hirata. Upper extremity disability is associated with grip strength and psychology stress in carpal tunnel syndrome according to a patient-reported questionnaire. The 10th Triennial Congress of the International Federation of Societies for Hand Therapists. 2016/10/24-28

岩月克之、吉田彬人、竇珠山稔、平田仁、脳機能解析を応用した複合性局所疼痛症候群の解明、第9回日本運動器疼痛学会、2016年11月26-27日

岩月克之、複合性局所疼痛症候群の汎用的で客観的な重症度評価技術の開発、第9回日本運動器疼痛学会、2016.11.26-27

岩月克之、竇珠山稔、吉田彬人、平田仁、複合性局所疼痛症候群における脳機能変化、第27回日本末梢神経学会、2016年8月26-27日

岩月克之、手の外科の新しい話題-評価における脳機能解析の活用-、第99回岐阜県整形外科集談会、2016年6月25日

岩月克之、竇珠山稔、吉田彬人、篠原孝明、石黒直樹、平田仁、手根管症候群に対する脳機能解析による疼痛機序の解明、第89回日本整形外科学会学術総会、2016年5月12-15日

岩月克之、吉田彬人、竇珠山稔、篠原孝明、平田仁、手の疼痛に対する脳内変化、第59回日本手外科学会、2016年4月21-22日

Katsuyuki Iwatsuki, Minoru Hoshiyama, Akihito Yoshida, Takaaki Shinohara, Hitoshi Hirata, Somatosensory evoked responses by the median nerve stimulation for carpal tunnel syndrome, Orthopaedic Research Society Annual Meeting, 2016/3/5-8

岩月克之、竇珠山稔、吉田彬人、篠原孝明、平田仁、手根管症候群患者における脳機能変

化、第8回日本運動器疼痛学会、2015年12月12-13日

岩月克之、麻痺肩の再建、第26回日本末梢神経学会、2015年9月18-19日

岩月克之、竇珠山稔、吉田彬人、篠原孝明、上村純一、平山正昭、山本美知郎、栗本秀、西塚隆伸、大西哲朗、石井久雄、中野智則、倉橋俊和、平田仁、手根管症候群における脳内変化について、第26回日本末梢神経学会2015年9月18-19日

Katsuyuki Iwatsuki, Hoshiyama Minoru, Akihito Yoshida, Takaaki Shinohara, Michiro Yamamoto, Hitoshi Hirata, Pain mechanism in carpal tunnel syndrome revealed through magnetoencephalography The 70th Annual Meeting of the American Society For Surgery Of The Hand, 2015/9/10-12

②岩月克之、平田仁、竇珠山稔、上村純一、平山正昭、脳磁図を用いた手根管症候群における脳皮質の変化の検証、第58回日本手外科学会、2015年4月16-17日

〔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

6. 研究組織

(1)研究代表者
岩月 克之 (IWATSUKI Katsuyuki)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：90635567

(2)研究分担者
下田 真吾 (SHIMODA Shingo)
国立研究開発法人理化学研究所・知能行動制御連携ユニット・研究員
研究者番号：20415186

研究分担者
竇珠山 稔 (HOSHIYAMA Minoru)
名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授
研究者番号：30270482

研究分担者
栗本 秀 (KURIMOTO Shigeru)
名古屋大学・医学系研究科・特任講師
研究者番号：70597856

研究分担者
平田 仁 (HIRATA Hitoshi)
名古屋大学・予防早期医療創成センター(医)・教授
研究者番号：80173243

研究分担者
山本 美知郎 (YAMAMOTO Michiro)
名古屋大学・医学系研究科・特任講師
研究者番号：90528829

(3)連携研究者
(なし)
研究者番号：

(4)研究協力者
(なし)