

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11326

研究課題名(和文)パーニングマウス症候群における脳内疼痛調節機構の変調に関する研究

研究課題名(英文)A study of the impaired pain modulation system in the brain of BMS patients

研究代表者

今村 佳樹 (IMAMURA, Yoshiki)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：90176503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：口腔顔面領域の代表的な原因不明痛である、パーニングマウス症候群(BMS)について、その病態解明のために、脳内の疼痛調節機構について、定量感覚検査、機能核磁気イメージング(fMRI)法を用いて検討を行った。BMS患者では、痛みを感受する際の時間的修飾や空間的修飾が健常者に比べて増強しており、脳内の痛みの調節機構の変調が関わっているものと考えられた。BMSでは痛みに対する馴れが生じにくい。ガム咀嚼後、BMS患者では痛みの軽減がみられるが、この時、BMS患者では対照群に比べて背部注意ネットワークの活性化がみられ、左側視床と左側前頭下回弁蓋部、左側視床と右側小脳第7領域の結合の増強がみられた。

研究成果の概要(英文)：The pain modulation system in the brain of the BMS patients was investigated using quantitative sensory testing and functional MRI to clarify the pathophysiology of BMS which is one of the most typical orofacial pain with unknown origin. In BMS patients, temporal and spatial summation is facilitated as compared to healthy controls, in which impaired pain modulation system of the brain is involved. Habituation was less significant in BMS patients when noxious heat stimulation was applied at the lower lip. BMS patients report pain reduction after gum chewing. At this moment, BMS patients showed facilitated activity of the Dorsal Attention Network and increased connectivity between the thalamus and the inferior frontal gyrus (pars opercularis).

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：パーニングマウス症候群 機能脳科学 fMRI QST

1. 研究開始当初の背景

本研究の先行研究(課題番号24593065)では、バーニングマウス症候群(BMS)患者における脳活動として、BMSならびに対照のいずれにおいても、手掌に侵害熱刺激を加えた時の方が同じ刺激を口唇に加えた時よりも島皮質、前頭前野、運動野といった疼痛関連領域(pain matrix)で著明に脳活動の亢進が認められていた。また、その反応はBMS群で顕著であった。一方、BMS患者と健康対照における脳活動の差異をみてみると、手掌に刺激を加えた時よりも口唇に刺激を加えた時の方がその亢進の強さは強大で、前述のpain matrixに一致してその亢進が認められた。これらのことから、特にBMS患者では、口腔領域の侵害刺激に対して過敏に反応し、痛みの認知、情動、修飾の機能が変調していることが示されていた。このため、本研究(課題番号15K11326)では、BMSにおける脳活動の一端を解明するために、機能脳核磁気共鳴画像(fMRI)を用いてBMS患者における脳内疼痛調節機構の変調に関する研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的として、以下の3点を設定した。

(1) 実際の BMS 患者を用いた中枢の Pain Matrix における疼痛の識別、修飾機構の解明

疼痛の識別や疼痛の修飾にかかわる部位における脳活動の低下部位と促進部位を検討する。刺激を反復して加えることにより、痛み刺激による脳活動の時間的修飾、空間的修飾を検討する。

(2) BMS における脳皮質の再構築を調べる

疼痛の識別や疼痛の修飾にかかわる脳活動部位における脳灰白質の体積の変化を求める。疼痛刺激による脳の機能的変化(脳活動の変化)と器質的変化(脳皮質の体積)にどのような関係があるかを調べる。

(3) BMS の罹患が Pain Matrix の Network (connectivity) に及ぼす影響の研究

本研究では、Pain Matrix Networkの観点からその脱抑制の解明を進める。各種イメージング手法を用いて、疼痛の修飾に深くかかわっているPain Matrix領域間のNetworkの関係を検討する。

3. 研究の方法

(1) 脳皮質の再構築を調べるために、fMRI を用いて末梢の刺激(侵害、非侵害)による脳活動の変化を観察し、脳

の代償性活動亢進を確認した。fMRIを用いて、BMS患者のうつ、不安の状態と疼痛の修飾機構の変化を検討した。末梢の刺激には、インタークロス社製 Peltier 装置 NC200 を用いて右側手掌および右側下口唇 Peltier 素子を当てることで、Baseline32 32秒を加えた後に非侵害刺激 40 32秒、Baseline32 秒、侵害熱刺激 48 32秒、Baseline32 秒の順で刺激を繰り返す、その間、T2 強調画像を撮像した。口唇刺激、手掌刺激により、それぞれア)侵害刺激時、イ)非侵害刺激時の voxel 値を記録し、Statistical Parametric Mapping (以下SPM) 8 MatLab2009bを用いて、a) 侵害刺激時 - 非侵害刺激時(侵害刺激による特異的脳活動)、b) BMS群 - 対照群(BMS 増強部位)ならびに対照群 - BMS群(BMS 減少部位)を求めた。また、非侵害刺激 32 秒と侵害刺激 32 秒をそれぞれ前半の 16 秒と後半の 16 秒に分け、前半と後半における脳活動の差異を検討した。さらに、非侵害刺激と侵害刺激の 1 回めから 4 回めの各刺激によって引き起こされた脳活動の差異についても比較検討した。

(2) 次に、Free Surfer、Voxel-based morphometry (以下VBM)を用いて、情動や下行性疼痛抑制に関連した領域の脳皮質の萎縮、肥大(厚さや体積の変化)を計測し、対照と比較した。灰白質体積の解析には、MATLAB2017aを用い、灰白質体積はSPM12を用い、VBMにより評価した。評価には、年齢、病脳期間、疼痛VASスケールを共変量とした。

(3) さらに安静時機能脳核磁気共鳴画像(rsfMRI)ならびに拡散テンソル画像(Diffuse Tensor Imaging: DTI)を用いて運動皮質、基底核、帯状皮質、前前頭皮質、島、中脳水道、視床等 Pain Matrix の疼痛の修飾に深くかかわっている領域間の network について検討した。

(4) ガム咀嚼が BMS の疼痛抑制に及ぼす影響について、BMS と対照において、(3)と同じく rsfMRI を用いてガム咀嚼前後の各領域患 network について検討した。

4. 研究成果

(1) BMS患者における疼痛刺激の時間的・空間的修飾

BMS群では、対照群に比べて口唇刺激時に有意に後半の刺激で脳の前方部位（前頭前野、運動前野、帯状回、島）の活動が増強しており、時間的加重が認められた。一方、1回目の刺激（侵害刺激 - 非侵害刺激）と4回目の刺激（侵害刺激 - 非侵害刺激）を比べると、対照群では帯状回に活動の抑制が見られたのに対し、BMS群ではこの抑制が見られなかった。すなわち、侵害刺激に対する慣れが生じないことがわかった。これらのことは、本来健康な人が有している侵害刺激に対する脳の調節機構がBMS患者では障害されていることを示す。

(2) BMSにおける脳皮質の再構築

BMS患者群はコントロール群に比較して背側後帯状皮質、背側前帯状皮質、前運動野、扁桃体、縁上回、前頭前野背外側に増大が見られた。一方、縁上回では減少が見られた。次に、BMS群における灰白質体積の変化と年齢・病脳期間・疼痛VAS値との相関を示す領域を求めた。年齢との相関では、中側頭回、角回に、病脳期間では前頭眼野、嘴峰、前頭前野背外側、前運動野に正の相関が見られた。疼痛VAS値では相関の見られた領域は無かった。すなわち、従前の研究で機能異常が観察された、痛みの修飾機構に関わる内側系の疼痛回路に当たる部位に灰白質の増大が見られた。帯状皮質や扁桃体は疼痛や認知に深く関わっており、BMS患者群で帯状皮質や扁桃体に灰白質体積の変化がみられたことは、BMSでは疼痛認知の修飾作用に何らかの影響が及んでいることが考えられる。また、脳体積との相関では、年齢や病脳期間に相関が見られ、これらの領域は疼痛の抑制や知覚に関わる領域であるため、体性感覚に変化が生じたと考えられた。

(3) BMSの罹患がPain MatrixのNetwork (connectivity) に及ぼす影響

Resting functional MRI の研究からは、default mode network ならびに graph based network において、BMS 患者では、安静時の両側背側前帯状回、右側内側眼窩前頭皮質、左側眼窩部において接続性が高まっており、また、これらの Pin Matrix において Cluster 化係数が顕著に低下していることが示された。Global network analysis では BMS 患者とコントロールの間に顕著な差異は見られなかったものの、local network analysis では、上記 4 部位との接続性が増強した部位として、両側上前頭野、右側背側中前頭野、左側視床、左側淡蒼球、脳幹が検出された。これ等の結果は、先に我々が報告した、BMS 患者の侵害熱刺激に対する脳活動において、観察された過活動の領域と重なるものであり、BMS 患者における病態の説明に大きな

意味を成すと考えられる。

(4) ガム咀嚼がBMS患者の脳活動に及ぼす影響

安静時（ガム咀嚼前）の脳コネクティビティでは、BMS患者において前頭下回言語領域と後上側頭回間の結合が対照群に比べて弱かったのが、ガム咀嚼後には、右側前上側頭回と左側島皮質、右側前上側頭回と左側中心前回、右側前上側頭回と左側側頭平面、右側横側頭回と左側前上側頭回、右側横側頭回と左側側頭平面などの結合がさらに減弱していた。一方、ガム咀嚼の後には、BMS患者で対照群に比べて背部注意ネットワークの活性化がみられ、左側視床と左側前頭下回弁蓋部、左側視床と右側小脳第7領域などのコネクティビティの増強がみられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

Khan J, Noma N, Imamura Y, Eliav E. (2018) Effect of Pregabalin and Diclofenac on tactile allodynia, mechanical hyperalgesia and pro-inflammatory cytokine levels (IL-6, IL-1β) induced by chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats. Cytokine. 104: 124-129. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.003. (査読あり)

Noma N, Iwasa M, Young A, Ikeda M, Hsu YC, Yamamoto M, Inoue K, Imamura Y. (2017) Orofacial pain and headaches associated with exfoliation glaucoma. J Am Dent Assoc. 148(12): 936-940. doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.010 (査読あり)

Noma N, Hayashi M, Kitahara I, Young A, Yamamoto M, Watanabe K, Imamura Y. (2017) Painful trigeminal neuropathy attributed to a space-occupying lesion presenting as a toothache: A report of 4 cases. J Endod. 43(7):1201-1206. doi: 10.1016/j.joen.2017.02.002. (査読あり)

Wada A, Shizukuishi T, Kikuta J, Yamada H, Watanabe Y, Imamura Y, Shinozaki T, Dezawa K, Haradome H, Abe O. (2017) Altered structural connectivity of pain-related brain network in burning mouth syndrome-investigation by graph analysis of probabilistic tractography. Neuroradiology. 59(5):525-532. doi: 10.1007/s00234-017-1830-2. (査読あり)

Hitomi S, Okada-Ogawa A, Sato Y, Shibuta-Suzuki I, Shinoda M,

Imamura Y, Ono K, Iwata K. (2017) Enhancement of ERK phosphorylation and photic responses in Vc/C1 neurons of a migraine model. *Neurosci Lett*. 647:14-19. doi: 10.1016/j.neulet. (査読あり)

Noma N, Shimizu K, Watanabe K, Young A, Imamura Y, Khan J. (2017) Cracked tooth syndrome mimicking trigeminal autonomic cephalgia: A report of four cases. *Quintessence Int*. 48(4):329-337. doi: 10.3290/j.qi.a37688. (査読あり)

Noma N, Watanabe K, Sato Y, Imamura Y, Yamamoto Y, Ito R, Maruno M, Shimizu K, Iwata K. (2017) Botulinum neurotoxin type A alleviates mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve constriction injury in rats. *Neurosci Lett*. 637:96-101. doi: 10.1016/j.neulet. 2016.11.043. (査読あり)

[学会発表](計6件)

Shinozaki T, Kohashi R, Imamura Y. Change of brain gray matter volume in BMS patients a functional study. 17th Asian Academy of Craniomandibular Disorders, 2017

Imamura Y. Burning mouth syndrome, a neuropathic pain condition? Invited Lecture, Orofacial Pain- Core China 2017, 2017

Imamura Y, Shinozaki T, Noma N, Okada-Ogawa A, Iwata K, Kohashi T, Watanabe K, Shizukuishi T, Wada A, Abe O. Spatial and temporal brain responses to noxious heat stimuli in Burning Mouth Syndrome. 6th International Congress on Neuropathic Pain, 2017

Shinozaki T, Kohashi R, Okada A, Noma N, Imamura Y, Shizukuishi T. Spatial and Temporal Brain Responses to Noxious Heat Thermal Stimuli in Burning Mouth Syndrome. International Congress on Orofacial Pain 2016, 2016.

Shinozaki T, Imamura Y, Iwata K. Burning Mouth Syndrome, A Disordered Condition of Pain Modulatory System –Activated and Suppressed Brain Areas Evoked by Noxious Heat Stimulation-. 5th International Congress on Neuropathic Pain, 2015

Imamura Y, Shinozaki T, Dezawa K, Iwata K. Burning Mouth Syndrome, A Disordered Condition of Pain Modulatory System –Temporal

Summation and Changes in Grey Matter Volume-. 5th International Congress on Neuropathic Pain, 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今村 佳樹 (IMAMURA, Yoshiki)
日本大学・歯学部・教授
研究者番号：90176503

(2) 研究分担者

篠崎 貴弘 (SHINOZAKI, Takahiro)
日本大学・歯学部・専任講師
研究者番号：50339230

岩田 幸一 (IWATA, Koichi)
日本大学・歯学部・教授
研究者番号：60160115

野間 昇 (NOMA, Noboru)
日本大学・歯学部・准教授
研究者番号：70386100

岡田 明子 (OKADA, Akiko)
日本大学・歯学部・准教授
研究者番号：10434078