

平成30年5月25日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21142

研究課題名(和文)動物モデルを用いた中枢性脳卒中後疼痛の病態および神経刺激療法の除痛機序の解明

研究課題名(英文)Animal model study for mechanisms of central poststroke pain and pain relieving effect with neurostimulation

研究代表者

細見 晃一 (Hosomi, Koichi)

大阪大学・医学系研究科・特任講師(常勤)

研究者番号：70533800

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):霊長類中枢性脳卒中後疼痛(CPSP)モデルを作成し、行動評価および高磁場MRIを用いた脳機能評価を行った。疼痛発症後には、痛み関連領域内における領域間の機能的結合が増加していた。その疼痛モデルザルに一次運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を実施したところ、感覚過敏が改善すると共に、痛み関連領域内における領域間の機能的結合が減弱していた。CPSPの発症機序やrTMSの除痛機序に痛み関連領域内の領域間機能的結合が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文):We created a macaque model of central poststroke pain (CPSP), and investigated its behavior and brain function using a high magnetic field MRI. Functional connectivities between pain related brain regions increased after pain development. Primary motor cortex stimulation using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) alleviated hyperesthesia, and decreased functional connectivities between pain related brain regions. The findings from this study have suggested that the functional connectivity between pain related brain regions is involved in mechanisms of CPSP development and pain relief after rTMS.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：中枢性脳卒中後疼痛 動物疾患モデル 視床痛 一次運動野刺激 ニューロモデュレーション 安静時fMRI 反復経頭蓋磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

中枢性脳卒中後疼痛(CPSP)は、薬物療法を中心とした標準的治療で十分な除痛が得られないことが多く、慢性疼痛疾患の中でも特に治療が難しい。脳卒中後3~12%にCPSPが発生すると報告されており、脳卒中は国内年間患者数は約140万人であることから、相当数の患者がCPSPに苦しんでおり、日常生活動作や生活の質を著しく損なうことから、社会的損失も多大である。この疾患に対して、我々は臨床の現場で、一次運動野の反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を行っており、多施設共同の二重盲検無作為化比較試験で、短期的な除痛効果とその安全性を報告した(Hosomi et al. 2013a)。また、rTMSの除痛機序として、一次運動野の皮質興奮性が部分的に関与していることも、臨床神経生理学的手法で明らかにした(Hosomi et al. 2013b)。現在、医工連携・産学連携を通じて、利便性に優れたrTMS治療機器を開発し、その治験の準備を行っている。しかし、その有効率は2~3割程度と低く、除痛効果も一時的かつ除痛率は高くなく、その有効性を予測することは現時点では難しい。また、CPSPの病態、rTMSの除痛機序については、部分的に解明されているものの、多くが不明なままである。CPSPの病態およびrTMSの除痛機序の理解をさらに深めることで、より効果の高い治療法、刺激方法の開発が必要である。現時点では、動物実験での基礎的な研究はほとんどなされておらず、上記の課題のためには、動物疾患モデルを用いた研究が急務である。

ヒトにおけるCPSPは、脊髄視床皮質感覚路の脳血管障害で生じることが知られているほか、疼痛認知に関わる領域(Pain matrix)の一部である島皮質や二次感覚野でも生じることが報告されている。疼痛認知は、様々な脳領域で相互に関連しながら、分散並列に処理されているといわれているため、全脳にわたるネットワークとしての解析方法が望まれる。近年、安静時fMRIで機能的結合(functional connectivity)の解析が可能となり、慢性疼痛分野では、Default mode network(DMN)内の機能的結合変化、内側前頭前野と島皮質との機能的結合が慢性疼痛と関わりがあると報告されている(Baliki et al. 2014)。

2. 研究の目的

本研究では、CPSPモデル動物を作成し、疼痛に特異的な脳内活動変化を捉えることで、CPSPの脳内機序の解明を試みる。また、同モデル動物にrTMSを用いた一次運動野刺激を行い、その際の脳内活動変化を測定することで、rTMSの除痛機序を解明する。

具体的には、視床感覚中継核に脳出血を作成し、CPSP霊長類モデルを作成する。疼痛行動を観察し、高磁場MRI装置を用いた安静時fMRIを撮像し、安静時脳活動を計測する。疼痛行動と相関する機能的結合を同定す

る。また、CPSP霊長類モデルに臨床で除痛効果が報告されている一次運動野に対するrTMSを施行する。rTMS前後で疼痛の評価を行うとともに、安静時fMRIを撮像し、rTMSの除痛に伴う脳内変化を捉える。

3. 研究の方法

ニホンザル1頭を用いて実験を行った。まず、各行動評価課題やMRI撮像、rTMSに馴化させて、モデル作成前の評価を実施した。次に出血巣を作成して、CPSPモデルを作成し、行動評価、MRI撮像を繰り返し実施した。痛覚過敏が生じたのちには、rTMS介入実施後の行動評価とMRI撮像を行った。

(1) 行動評価

- ・温冷刺激(ホット・コールドプレートを用いた逃避行動閾値を測定)
- ・機械刺激(フォンフレイ線維で、逃避行動閾値を測定)

(2) 脳MRI撮像

プロポフォルによる浅鎮静下で、構造画像(T1強調画像)、安静時fMRIを7T-MRI装置で撮像した。

(3) rTMS

覚醒下に頭部を固定して、左一次運動野上肢の領域を対象として、8の字コイルを用いて5Hz 500パルス(10秒のトレインを50秒空けて10回)のrTMSを行った。また、同条件のシャム刺激も行った。

(4) CPSPモデル作成

全身麻酔下にcollagenase type IVを左視床感覚中継核(VPL)に注入して、脳内出血を作成した。術後、脳MRIで出血巣を確認し、経時的に行動評価を繰り返すことで、感覚過敏が生じてくるのを観察した。

(5) 安静時fMRIの解析

得られた安静時fMRI画像を前処理の後、相互相関解析を行い痛みと関連するFCを探索した。関心領域は、痛み関連領域とDefault mode networkを構成する領域とした。実験個体が1固体であり、MRI撮像回数も限られているため、統計解析の有意水準を緩和して探索的に機能的結合を検討した。

4. 研究成果

(1) CPSPモデル作成

左視床感覚中継核にcollagenaseを定位的に注入して、局所出血巣を作成した。出血巣作成後4~8週で、患側肢の冷覚過敏と機械刺激過敏が現れ、CPSPモデル作成に成功した。

(2) CPSPモデル化による機能的結合変化

疼痛モデル化前後の機能的結合を比較した。疼痛モデル化後に痛み関連領域(Pain matrix)内の領域間機能的結合が増加する傾向が見られた。特に最も大きな変化を来していたのは、左一次体性感覚野と左島皮質後部の結合であり、痛みの識別的要素の活動増加が示唆された。

(3) rTMSによる行動変化

病側である左一次運動野にrTMSを行ったところ、患側肢の冷温刺激と機械刺激に対する逃避閾値が有意に上昇したが、健側肢の感覚刺激に対する逃避閾値は有意な変化がなかった。また、シャム刺激によっても有意な逃避閾値の変化は見られなかった。よって、CPSPモデルザルにおいても、rTMSによる一次運動野刺激の除痛効果が観察された。

(4) rTMSによる機能的結合変化

疼痛モデル化後のrTMSを行っていない状態とrTMS後の機能的結合を比較した。rTMS後にPain matrix内の領域間機能的結合が減少する傾向が見られた。最も大きな変化を来していたのは、左一次運動野と左島皮質後部の結合であった。疼痛モデル化後に増加していた左一次体性感覚野と左島皮質後部の結合は、rTMS後に減少していた。

CPSPモデル化することで、痛み関連領域内の機能的結合が強化され、rTMSによって除痛されると同時に、その結合が弱まること示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計17件)

- 1) 細見晃一、清水豪士、後藤雄子、眞野智生、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション療法、Pain Research、査読有、2018/3、33(2018):18-25
- 2) 柳澤琢史、福岡良平、Ben Seymour、細見晃一、清水豪士、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、BMIによる幻肢痛の病態解明と新たな治療法開発、日本定位・機能神経外科学会機関誌、査読無、2017、56:41-45
- 3) 細見晃一、押野悟、貴島晴彦、Mohamed Ali、大西諭一郎、岩月幸一、柳澤琢史、吉峰俊樹、齋藤洋一、脊髄神経根引き抜き損傷後疼痛に対する脳神経外科的治療の治療成績、日本定位・機能神経外科学会機関誌、査読無、2017、56:36-40
- 4) 柳澤琢史、福岡良平、ベン シーモア、細見晃一、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、皮質可塑性の制御による幻肢痛の病態解明と治療、Pain Research、査読有、2017、32(2):104
- 5) 細見晃一、清水豪士、眞野智生、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション療法、Pain Research、査読有、2017、

32(2):103

- 6) 細見晃一、貴島晴彦、押野悟、平田雅之、吉田史章、柳澤琢史、眞野智生、枝川光太郎、後藤雄子、小林真紀、田中将貴、清水豪士、橋本洋章、吉峰俊樹、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛の治療戦略:神経刺激療法を中心に、機能的脳神経外科、査読無、2016、55:9-16
- 7) 細見晃一、清水豪士、後藤雄子、眞野智生、角野喜則、押野悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、Voxel-based lesion mappingを用いた中枢性脳卒中後疼痛の病態解析、Pain Research、査読有、2016、31(4):228-237
- 8) 細見晃一、齋藤洋一、難治性疼痛に対する脳刺激療法、日本医事新報、査読無、2016、no.4798:36-42
- 9) 細見晃一、【巻頭言】中枢性脳卒中後疼痛に対する神経刺激療法、ペインクリニック、査読無、2016、37(2):143-4
- 10) 細見晃一、齋藤洋一、後藤哲、吉峰俊樹、痛みに関する脳神経外科領域の画像診断 機能的画像診断 拡散テンソル画像(Tractography)、ペインクリニック、査読無、2016、別冊秋号37:S427-S436
- 11) 細見晃一、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法、ペインクリニック、査読無、2015、36(9):1163-72
- 12) 細見晃一、Shayne Morris、坂本知三郎、田口潤智、圓尾知之、影山悠、木下雄介、後藤雄子、清水豪士、押野悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、脳卒中後運動機能回復を目指した反復経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激、機能的脳神経外科、査読無、2015、54:6-11
- 13) 細見晃一、清水豪士、圓尾知之、渡邊嘉之、Khoo Hui Ming、谷直樹、後藤雄子、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、一次運動野刺激による中枢性脳卒中後疼痛患者の機能的結合、Pain Research、査読有、2015、30(3):173-6
- 14) 細見晃一、吉峰俊樹、齋藤洋一、脳卒中後運動麻痺に対するrTMS、脳21、査読無、2015、18(1):53-59
- 15) Yokoe M, Mano T, Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino S, Morris S, Kageyama Y, Goto Y, Shimizu T, Mochizuki H, Yoshimine T, Saitoh Y, The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study、J Clin Neuroscience、査読有、2018、47:72-78、doi:10.1016/j.jocn.2017.09.023. Epub 2017 Oct 17.
- 16) Hosomi K, Morris S, Sakamoto T, Taguchi J, Maruo T, Kageyama Y, Kinoshita Y, Goto Y, Shimokawa T,

Koyama T, Saitoh Y, Daily repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke upper limb paresis in the subacute period, J Stroke Cerebrovasc Dis. 査読有、2016、25(7):1655-64、doi : 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.024.

- 17) Hosomi K, Seymour B, Saitoh Y, Modulating the pain network - neurostimulation for central poststroke pain, Nat Rev Neurol. 査読有、2015、11(5):290-9、doi: 10.1038/nrneurol.2015.58. Epub 2015 Apr 21.

〔学会発表〕(計 34 件)

- 1) 細見晃二、中枢性脳卒中後疼痛 171 例の後方視的検討、第 43 回日本脳卒中学会学術集会、2018、福岡
- 2) 細見晃二、齋藤洋一、貴島晴彦、柴田政彦、渡邊嘉之、中枢性脳卒中後疼痛のボクセル単位病変マッピング、平成 29 年度 4 事業合同成果報告会 健やかな未来への戦略 研究者からのメッセージ、2018、東京
- 3) 眞野智生、横江勝、岡田研一、細見晃二、後藤雄子、小仲邦、押野悟、貴島晴彦、小林康、齋藤洋一、rTMS を用いたパーキンソン病の脳内メカニズムの解明研究、第 57 回日本定位・機能神経外科学会、2018、奈良
- 4) 細見晃二、清水豪士、後藤雄子、眞野智生、柳澤琢史、谷直樹、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対する神経刺激療法の効果予測、第 57 回日本定位・機能神経外科学会、2018、奈良
- 5) 柳澤琢史、福間良平、Ben Seymour、細見晃二、貴島晴彦、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、MEG-BMI による幻肢痛の制御、第 57 回日本定位・機能神経外科学会、2018、奈良
- 6) 齋藤洋一、細見晃二、柳澤琢史、大西諭一郎、押野悟、貴島晴彦、引き抜き損傷後疼痛に対する包括的治療 - DREZotomy、デコードドニューロフィードバックによる治療 -、一般社団法人 日本脳神経外科学会 第 76 回学術総会、2017、名古屋
- 7) 細見晃二、押野悟、平田雅之、柳澤琢史、眞野智生、後藤雄子、田中將貴、清水豪士、山本祥太、橋本洋章、柴田政彦、貴島晴彦、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション療法を中心とした包括的医療、第 76 回日本脳神経外科学会総会、2017、名古屋
- 8) 細見晃二、難治性疼痛に対する一次運動野刺激療法、スモンに関する調査研究班平成 29 年度ワークショップ、2017、名古屋
- 9) 細見晃二、清水豪士、眞野智生、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション療法、第 39 回日本疼痛学会、2017、神戸
- 10) 柳澤琢史、福間良平、ベン シーモア、細見晃二、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、皮質可塑性の制御による幻肢痛の病態解明と治療、第 39 回日本疼痛学会、2017、神戸
- 11) 細見晃二、清水豪士、後藤雄子、眞野智生、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法、第 31 回日本ニューロモデュレーション学会、2017、東京
- 12) 細見晃二、清水豪士、角野喜則、後藤雄子、眞野智生、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、Voxel-based lesion mapping を用いた中枢性脳卒中後疼痛の病態解析、第 42 回日本脳卒中学会、2017、大阪
- 13) 細見晃二、梅原徹、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、顔面痛に対して上部頸髄刺激を試行した 2 例、第 2 回かんさい機能神経外科研究会、2017、大阪
- 14) 細見晃二、押野悟、貴島晴彦、大西諭一郎、岩月幸一、柳澤琢史、吉峰俊樹、齋藤洋一、脊髄神経根引き抜き損傷後疼痛に対する脳神経外科的治療の治療成績、第 56 回日本定位・機能神経外科学会、2017、大阪
- 15) 細見晃二、難治性疼痛に対する一次運動野刺激療法、スモンの集い(平成 28 年度)、2016、東京
- 16) 細見晃二、清水豪士、後藤雄子、眞野智生、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一、難治性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法、第 46 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2016、福島
- 17) 細見晃二、齋藤洋一、難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激、第 46 回日本臨床神経生理学学会学術大会、2016、福島
- 18) 細見晃二、貴島晴彦、押野悟、平田雅之、吉田史章、柳澤琢史、眞野智生、枝川光太郎、後藤雄子、小林真紀、田中將貴、清水豪士、橋本洋章、吉峰俊樹、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛へのニューロモデュレーションの挑戦、2016、福岡
- 19) 細見晃二、清水豪士、後藤雄子、眞野智生、角野喜則、押野悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、Voxel-based lesion mapping を用いた中枢性脳卒中後疼痛の病態解析、第 38 回日本疼痛学会、2016、札幌
- 20) 細見晃二、清水豪士、後藤雄子、平山龍一、眞野智生、中村仁志、押野悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、神経障

- 害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激の実臨床へ向けての取り組み、第 30 回日本ニューロモデュレーション学会、2016、東京
- 2 1) 細見晃一、貴島晴彦、押野悟、後藤雄子、清水豪士、角野喜則、吉峰俊樹、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション、第 41 回日本脳卒中学会総会、2016、札幌
- 2 2) 細見晃一、貴島晴彦、押野 悟、平田雅之、吉田史章、柳澤琢史、枝川光太郎、後藤雄子、小林真紀、田中将貴、清水豪士、橋本洋章、吉峰俊樹、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛の治療戦略 - 神経刺激療法を中心に - Strategy for treating central poststroke pain -- Neurostimulation therapies、第 55 回日本定位・機能神経外科学会、2016、仙台
- 2 3) 細見晃一、井間博之、Shayne Morris、坂本知三郎、田口潤智、圓尾知之、影山悠、木下雄介、後藤雄子、清水豪士、押野悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、脳卒中後運動機能回復を目指した反復経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激、臨床神経生理学学会 2015、2015、大阪
- 2 4) 細見晃一、貴島晴彦、押野 悟、平田雅之、吉田史章、柳澤琢史、枝川光太郎、後藤雄子、小林真紀、田中将貴、清水豪士、吉峰俊樹、齋藤洋一、中枢性脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法 Supraspinal ニューロモデュレーション、一般社団法人日本脳神経外科学会第 74 回学術総会、2015、札幌
- 2 5) 細見晃一、清水豪士、後藤雄子、圓尾知之、中村仁志、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激の実臨床に向けての取り組み、第 37 回日本疼痛学会、2015、熊本
- 2 6) 細見晃一、圓尾知之、清水豪士、後藤雄子、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、慢性疼痛に対する一次運動野刺激療法、第 18 回日本薬物脳波学会、2015、和歌山
- 2 7) 細見晃一、清水豪士、後藤雄子、柳澤琢史、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、神経障害性疼痛に対する神経刺激療法、第 29 回日本ニューロモデュレーション学会(招待講演)、2015、東京
- 2 8) Takufumi Yanagisawa, Ryohei Fukuma, Ben Seymour, Koichi Hosomi, Haruhiko Kishima, Hiroshi Yokoi, Masayuki Hiata, Toshiki Yoshimine, Yukiyasu Kamitani, Youichi Saitoh, MAGNETOENCEPHALOGRAPHIC-BASED BRAIN-MACHINE INTERFACE ROBOTIC HAND FOR CONTROLLING SENSORIMOTOR CORTICAL PLASTICITY AND PHANTOM LIMB PAIN, The

- 16th European Congress of Clinical Neurophysiology ECCN 2017,2017, BUDAPEST,HUNGARY
- 2 9) Koichi HOSOMI, Mohamed ALY, Haruhiko KISHIMA, Satoru OSHINO, Youichi SAITOH, Spinal cord stimulation for central poststroke pain. WSSFN 2017, 17th QUADRENNIAL MEETING EMERGING TECHNIQUES AND INDICATIONS,2017, Berlin(Germany)
- 3 0) Hosomi K, Saitoh Y, Stimulation therapy of the primary motor cortex for neuropathic pain, 16th World Congress on Pain,2016, Yokohama(Japan),
- 3 1) Hosomi K, rTMS of the primary motor cortex for treating intractable pain, International Symposium on rTMS Treatments,2016, Tokyo
- 3 2) Hosomi K, Saitoh Y, Educational course rTMS for treatment - PAIN -,15th European Congress on Clinical Neurophysiology,2015, Bruno(招待講演)
- 3 3) Hosomi K, Goto Y, Shimizu T, Nakamura H, Saitoh Y, The Japanese rTMS experiences - present and future, 15th European Congress on Clinical Neurophysiology,2015, Bruno(招待講演)
- 3 4) Hosomi K, Shimizu T, Maruo T, Watanabe Y, Khoo HM, Tani N, Goto Y, Kishima H, Yoshimine Y, Saitoh Y, Functional connectivity study on repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain, 15th European Congress on Clinical Neurophysiology,2015, Bruno

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕該当無

出願状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.neuromod.med.osaka-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細見 晃一 (HOSOMI, Koichi)
大阪大学・大学院医学系研究科・特任講師
(常勤)

研究者番号：70533800

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

無

(4)研究協力者

齋藤 洋一 (SAITOH, Youichi)

岡田 研一 (OKADA, Kenichi)

角野 喜則 (KADONO, Yoshinori)