

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07372

研究課題名(和文)慢性痛に対し運動療法が奏効する脳メカニズムの解析：脳報酬系の役割

研究課題名(英文)Brain mechanisms of exercise-induced hypoalgesia: possible involvement of the Reward system

研究代表者

仙波 恵美子 (Senba, Emiko)

和歌山県立医科大学・医学部・名誉教授

研究者番号：00135691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、運動は脳報酬系を活性化させてEIHに働くことを明らかにしてきた。運動により活性化したVTAのDAニューロンは側坐核(NAc)に投射して、D1-MSNを興奮させ、D2-MSNを抑制することにより鎮痛効果を発揮する。さらに運動は、扁桃体基底外側核(BLA)からNacへの投射を活性化することで、積極的な行動を促進させる。また、BLAに投射する腹側海馬の錐体細胞は恐怖記憶の形成に関与するが、運動は、この投射を抑制し、恐怖記憶の形成を抑える。運動療法が慢性痛の治療法として最適である科学的根拠を明らかにした。線維筋痛症患者の3週間の運動療法の結果は、動物実験の結果と一致することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動療法は、有効で安価で安全な慢性痛の治療法として推奨されているが、その奏功機序は不明である。我々は慢性痛患者が辺縁系の機能障害により恐怖回避思考と行動障害に陥っていることに注目し、神経障害性疼痛のモデルマウスにおいて、2週間の自発運動を負荷したところ、辺縁系の機能が正常化し、疼痛行動が著明に改善した。そのメカニズムとして、運動は、1)脳報酬系を活性化し、2)扁桃体基底核側坐核の経路を活性化して積極的な行動を促し、3)腹側海馬から扁桃体への投射を抑制し、恐怖記憶の形成を阻害することがわかった。運動が、患者の日常生活をアクティブにし、慢性痛を克服させるメカニズムを明らかにした意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We have shown that exercise activates the brain reward system and works on the EIH. Exercise-activated VTA DA neurons project to the nucleus accumbens (NAC) to excite D1-MSN and suppress D2-MSN, thereby exerting analgesic effects. In addition, exercise promotes goal-directed behavior by activating projection from the basolateral nucleus of the amygdala (BLA) to the NAc. In addition, pyramidal neurons of the ventral hippocampus that project to the BLA are involved in the formation of fear memory, but exercise suppresses this projection and suppresses the formation of fear memory. We have provided the scientific evidence which shows that exercise therapy is the most recommended treatment for chronic pain.

The results of a three-week exercise regimen in patients with fibromyalgia were shown to be consistent with the results of animal studies.

研究分野：疼痛学、神経科学、リハビリテーション医学

キーワード：慢性痛 運動療法 脳報酬系 扁桃体 側坐核 腹側海馬 恐怖回避モデル 線維筋痛症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全世界の人口の 15~20%が慢性痛を抱えており、その社会的・経済的損失は計り知れない。慢性痛患者の脳では、外側手綱核(LHb)が活性化され、glutamate(Glu)作動性の投射が、吻内側被蓋核(RMTg)の γ -aminobutyric acid(GABA)ニューロンを興奮させ、VTAのDAニューロンが抑制されVTAから側坐核(NAc)へのDA投射が減弱、すなわち脳報酬系が抑制され(図1-)、うつや睡眠障害などを併発し、患者のQOLは低下している。有酸素運動などの運動が鎮痛効果を発揮すること(exercise-induced hypoalgesia: EIH)は、多くの臨床研究により明らかにされており、その奏功メカニズムについては、末梢組織(筋からのmyokineの放出)、末梢神経のサイトカイン産生、脊髄後角のミクログリアへの影響、脳幹のオピオイド産生などが言われている。しかし、慢性痛は急性痛とは異なり中枢神経系の変化を伴うため、中枢の神経メカニズムに焦点を当てなければ、EIHの本態に迫ることはできない。動物実験の結果、中枢神経系の変化として脳報酬系の抑制が慢性痛の病態の根底にあることから、我々は、運動は脳報酬系の活性化に働くのではないかと考えた。これまで、研究分担者の成田らは、DREADD法(薬理遺伝学的手法)によりVTAのDAニューロンを抑制すると、EIHが起こらないことを明らかにしており(Wakaizumi et al., 2019)、我々はNPPモデルマウスにおいて抑制されているVTAのDAニューロンが、運動により活性化されることを見出し(Kami et al., 2018)。さらに、脳報酬系のアクセルともいえるVTAのDAニューロンに対し、LDT(図1-)、視床下部外側核のOrexinニューロン(図1-)が興奮性の入力を与えることを明らかにした。

研究開始当初、脳報酬系と痛みとの関連が注目され始めていた(Porreca F, Navratilova E, Pain158:S43,2017; Navratilova E et al., JCN 524:1646, 2016)が、運動療法との関連で研究を進めているのは、世界的に見ても我々のグループだけである。またEIHについては、筋、末梢神経、脊髄、脳幹レベルの研究は多いが、上位脳、とくに脳報酬系を中心としたmesocortico-limbic systemの関与についての検討は殆ど行われておらず、我々の研究は世界的に見ても先駆的なものであった。

2. 研究の目的

本研究課題においては、脳報酬系のもう一つの重要な核である側坐核(NAc)に焦点を当てて検討を進めた。VTAからの入力以外でNAcに入力する系を明らかにし、さらにそれらが運動により活性化されるか否かについて、神経障害+自発運動モデルを用いて検討し、EIHの神経メカニズムの全貌を解明することを目的とした。本研究の成果は、慢性痛に対する治療を根本的に変える原動力となることが期待できる。

VTAからNAcやmPFCに至る脳報酬系はまた、痛みとも密接に関連している。例えばNAcにMK801, apomorphineなどを注入すると鎮痛が起こるし、NAcに投射する内側前頭前野(mPFC)ニューロンを光遺伝学的に刺激すると鎮痛が起こることが明らかにされている(Lee et al., JN 35:5247, 2015)(図1-)。従ってNAcニューロンの興奮が、EIHのメカニズムにおいてKey pointとなっていると思われる。慢性痛患者の脳内ネットワークについて、Apkarianらのグループは、慢性腰痛患者に治療を行い、3年経っても症状が改善しなかった患者の初診時の脳画像検査では、mPFC-Amyg-NAc(cortico-limbic system)の結合が機能的にも構造的にも増強していることを報告している。mPFC, NAcにはVTAからDAニューロンやGABAニューロンが投射して神経伝達を修飾しており、これらのシステムはmesocortico-limbic systemと名付けられ、報酬行動、うつなどの精神疾患の病態にも関連することから注目を集めている。痛みの慢性化は、このシステムの機能障害と強く関係している。本研究課題では、慢性痛に対して運動

療法が奏効するのは、このシステムの活性化すなわち機能の正常化によることを明らかにすることを目的とした。我々の神経障害性疼痛のマウスモデルでは、さらにVTAからmPFC, NAcへのDA投射が減弱しており、VTAも含めたmesocortico-limbic systemの機能異常が慢性痛の基盤にあると考えられる。運動療法は、VTAを活性化することにより、根本的に慢性痛患者の脳ネットワークの異常を改善することができるのではないかということで、本研究を着想するに至った。BLAのpositive neuronsはNAcに投射して報酬行動に関与することが示されているが(Namburi et al., 2015)、本研究課題では、まずBLAからNAcへの投射(図1-)が運動により活性化するか否かについて検討する。さらに痛みの慢性化には「恐怖-回避思考」が重要な役割を演じている。恐怖条件付けの形成には腹側海馬(vHPC)からBLAへの投射(図1-)が関与しており、この投射が運動によりどのような影響を受けるかということについても検討する。

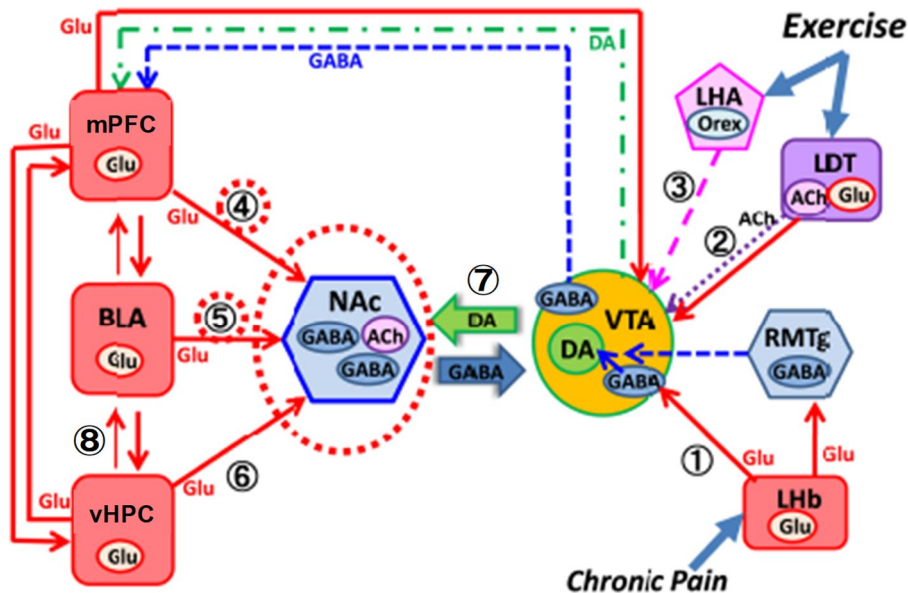


図1 研究の概略(運動によるmesocortico-limbic systemの活性化)

3. 研究の方法

各実験群での疼痛行動と自発運動量の変化を捉え、次に NAc, mPFC, BLA, vHPC における Glu および GABA 作動性ニューロンの活性化の有無を、FosB/ FosB 抗体を用いた免疫染色(IHC)により明らかにし、疼痛閾値や自発運動量と各活性化ニューロンとの関連性を検討する。さらに逆行性トレーサー実験と IHC を組み合わせることで NAc に投射する mPFC, BLA, vHPC ニューロンの活性化を定量的に捉え、自発運動量との相関を明らかにする。

(1) 神経障害性疼痛(NPP)モデルマウスの作製と実験群

NPP モデルマウスは、右大腿上部の坐骨神経の 1/2~1/3 を糸で結紮する partial sciatic nerve ligation (PSL) により作製する。実験群には、自発運動が出来るようにランニング・ホイールを設置したケージ内で NPP モデルマウスを1匹ずつ飼育する「PSL Runner 群」と走運動が出来ないように固定したランニング・ホイールを設置したケージ内で飼育する「PSL-Sedentary 群」設ける。さらに坐骨神経を露出するだけの「Sham」と実験的処置を加えない「Naive」にも Runner 群と Sedentary 群を設ける。

(2) 自発運動

Runner 群には、ランニング・ホイールによる自発運動に慣れさせるために PSL 手術の2週間前から「馴化走」を行わせる。PSL/Sham-Runner 群は、手術後直ちにランニング・ホイールを設置したケージに戻して、PSL 手術後2週間までの1日毎の自発運動量を記録する

(3) Mesocortico-limbic systemの免疫染色(IHC)とイメージ分析

脳組織は、4% パラフォルムアルデヒド-0.1M PBSにて灌流固定し摘出する。後固定後 NAc, mPFC,

Amyg, vHPC領域を含む脳凍結切片を作製して、各種1次抗体を用いてIHCを行なう。1次抗体として、FosB/ FosB抗体(活性化ニューロンを標識), VGluT2抗体(Gluニューロンを標識), GAD抗体/vGAT抗体(GABAニューロンを標識), Tyrosine hydroxylase(TH)抗体(DAニューロンを標識), pCREB抗体などを用いる。IHC像は、コンフォーカル顕微鏡(Carl Zeiss LSM700)を用いてPCに取り込み、Image J 1.44を用いたイメージ分析により陽性細胞数や染色強度を定量化する。

(4)疼痛行動の評価

疼痛行動は、「von Freyテスト」と「Plantarテスト」により評価する。von Freyテストは「Up-down法」、Plantarテストは足底熱刺激測定装置(Ugo-Basile社製 #37370)を用いて行う。

(5)NAcへのRetrobeads Redの注入と標識ニューロンのIHC

イソフルラン麻酔下にてマウス頭部を脳定位固定装置に固定し、座標軸に従ってハミルトンシリンジの注射針を脳に刺入してRetrobeads Red (RBR) 50 nlをNaive-RunnerのNAcに注入する。Naive-RunnerにはRBRを注入する1週間前から自発運動を行わせ、RBR注入後には2週間の自発運動を行わせた後、灌流固定により脳を摘出する。mPFC, Amyg, vHPC, VTAにおいてRBRを取り込んだニューロン・タイプの定と活性化の有無は、FosB/ FosB抗体、VGluT2抗体、TH抗体、GAD抗体を用いたIHCにより行い、免疫陽性ニューロン数の定量はImage J 1.44を用いたイメージ分析により実施する。

(6)光遺伝学的手法およびDesigner Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD)法

上記の検討で特定した経路が実際にEIHに参与していることを光遺伝学的手法あるいはDREADD法により確認する。確認する経路の数、起始細胞の部位により、光遺伝学的手法あるいはDREADD法を選択する。

4. 研究成果

(1)これまで運動による鎮痛(Exercise-induced hypoalgesia: EIH)の脳メカニズムについて、神経障害性疼痛(NPP)モデルマウスを用いて、運動により腹側被蓋野(VTA)のドーパミン(DA)ニューロンが活性化することを明らかにしてきた(Kami et al., 2018)。本研究期間においては、扁桃体基底核内側部から側坐核(NAc)への投射(図1-)が活性化されることを明らかにした。さらに扁桃体中心核においては、PSLにより活性化したGABAニューロンは運動により著明に抑制された(Kami et al., 2020)。すなわち、運動が、扁桃体基底核内側部から側坐核への投射を活性化することにより、鎮痛と、目的に合った積極的な行動を促進させることがわかった。これは痛みの慢性化につながる「恐怖-回避思考」からの脱却を可能にするものである。

(2)NPPモデルマウスの側坐核にD1-R agonist(Chloro-APB)あるいはD2-R agonist(quinpirole)を注入すると、疼痛行動が抑制され、反対にD1-R antagonist(SCH23390)あるいはD2-R antagonist(sulpiride)を注入すると鎮痛効果は認められなかった。次に、D1-Creマウス、D2-Creマウスにそれぞれ、AAV5-Flex-ChR2-mCherry, AAV5-Flex-ArchT-GFPを注入し、2週間後にPSL手術を施行した。optogeneticsを用いて側坐核のD1-MSN, D2-MSNを特異的に活性化あるいは抑制を行ったところ、D1-MSNの活性化およびD2-MSNの抑制はともに、マウスのアロディニアを抑制した。側坐核のlateral shell, medial shell, coreにウイルスを打ち分けても結果は同様であった。また、MSNの終末が分布するVTAにおいてD1-MSNの終末を特異的に興奮させるとやはり鎮痛効果を示した。さらに、D1-MSNを抑制するACh作動性の介在ニューロンを特異的に抑制しても、アロディニアを抑制することがわかった。以上より、運動により活性化したVTAのDAニューロンは側坐核に投射して(図1-), D1-MSNを興奮させ、D2-MSNを抑制することにより鎮痛効果を発揮することがわかった(Sato et al., 2022)。

(3)運動が皮膚の創傷治癒に与える影響についても検討した。マウスの背部皮膚に傷を作成し、10日間のトレッドミル走を行わせるexercise(Ex)群とsedentary(Sed)群に分けるとEx群で著名

に創傷治癒が促進していた。Ex 群では M2 macrophage が早期より出現し、M2 macrophage が産生する TGF β が創傷治癒と血管新生の促進に働くことが示唆された(Kawanishi et al., 2022)。すなわち運動は、皮膚の創傷治癒と血管新生を促進させ、鎮痛に寄与することを示している。

(4) EIH における腹側海馬(vHPC)の役割について検討した。坐骨神経部分結紮(PSL)により NPP モデルマウスを作製し、PSL の前後 2 週間自発運動を行わせた。vHPC-CA1 の錐体細胞は BLA に投射して(図 1-)、恐怖記憶の形成に関与する。PSL-Sedentary 群では、vHPC-CA1 の錐体細胞の活性化が亢進していたが、PSL-Runner 群では、その活性化が抑制されており、これには運動による PV(parvalbumin)陽性 GABA 介在ニューロンの活性化が関与することが示唆された(Minami et al., 2023)。すなわち、扁桃体基底外側核に投射する腹側海馬の錐体細胞は恐怖記憶の形成に関与するが、運動は、GABA 介在ニューロンを活性化することによりこの投射を抑制して、「恐怖-回避思考」からの脱却を可能にすると考えられる。

(5) 痛みに関連する心理的要因である「恐怖」は、痛みの慢性化に重要な役割を担うため、EIH 効果に及ぼす恐怖の影響を検討した。C57BL/6J マウスを用い、自発運動(VR)開始 7 日目に PSL を施行し、Freezing 誘発刺激(FS)としてマウス足底に電気刺激を与えた後、4 週間の VR を継続させ(PSL/FS-運動群)、von Frey テストにより疼痛閾値を評価した。PSL/FS-運動群の 1 日あたり VR 量は PSL-運動群を上回る傾向を示した。しかし、PSL-運動群の疼痛閾値は上昇し疼痛抑制効果を示したが、PSL/FS-運動群では疼痛閾値の改善を認めなかった。これらの結果は、NPP 時における恐怖体験は、EIH 効果を打ち消す可能性を示しており、その神経メカニズムについて検討を進めている(Kami T et al., 2023 学会発表)。

(4)これまでの EIH のメカニズムに関する動物実験の結果を、総説にまとめて報告し(Senba and Kami, Neurobiology of Pain 2023) 2024 年 8 月にアムステルダムで開催される IASP 国際会議での Topical Workshop およびで Satellite Symposium で発表する予定である。実際の慢性痛の治療現場において運動療法の更なる普及と充実に寄与することが期待される。

(5)動物実験と平行して、線維筋痛症患者において 3 週間の入院運動療法を施行し、症状の改善とともに、身体能力や心理的要因が改善することを確認している。これらの変化が運動による脳機能の変化と関連するかどうかを明らかにするため、運動療法の前後において安静時 fMRI を撮像し、脳の各領域の機能的結合(FC)の変化を検討したところ、以下のような結果を得た(multiple regression analysis)。FM 患者では、a/mINS (島皮質)と S1 の FC が増強しているが、運動により aINS と左の M1/S1 の間の FC は小さくなった。BLA の positive neurons が NAc (側坐核)に投射すると positive な行動を促進するが、運動により、NAc-Left Amyg 間の FC が大きくなるほど(Pre<Post)、PCS(破局的思考尺度)が小さくなったことから、運動により BLA の positive neurons が活性化されて破局的思考が抑制された。Amyg から mPFC への投射は痛みを増強させるが、Right Amyg-mPFC の FC は減少する傾向にあり、FC の減少度が大きいほど HADS(不安抑うつスケール)の改善度も大きいことがわかった。運動により右扁桃体と mPFC の FC が減少し、不安抑うつが改善した。さらに、感覚運動領域は、疾患の重症度およびうつ病の改善に関連していたのに対し、辺縁系(mesocortico-limbic system)に属する脳領域は、運動能力の向上に関連していることがわかった。運動による辺縁系の機能の正常化が、日常生活における行動を活発にすることと関連しており、動物実験における結果と一致するものである(Kan et al., Neurobiology of Pain, 2023)。

これらの研究成果は、運動による辺縁系の機能の正常化が、慢性痛患者の日常生活における行動を活発にすることを示しており、慢性痛に対する運動療法の有効性の科学的根拠となるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Senba E, Kami K	4. 巻 14
2. 論文標題 Exercise therapy for chronic pain: How does exercise change the limbic brain function?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Pain	6. 最初と最後の頁 100143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ynpai.2023.100143.	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 Kan S, Fujita N, Shibata M, Miki K, Yukioka M, Senba E	4. 巻 14
2. 論文標題 Three weeks of exercise therapy altered brain functional connectivity in fibromyalgia inpatients.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Pain	6. 最初と最後の頁 100132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ynpai.2023.100132.	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 Minami K, Kami K, Nishimura Y, Kawanishi M, Imashiro K, Kami T, Habata S, Senba E, Umemoto Y, Tajima F.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Voluntary running-induced activation of ventral hippocampal GABAergic interneurons contributes to exercise-induced hypoalgesia in neuropathic pain model mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-29849-6.	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 Kawanishi M, Kami K, Nishimura Y, Minami K, Senba E, Umemoto Y, Kinoshita T, Tajima F.	4. 巻 10
2. 論文標題 Exercise-induced increase in M2 macrophages accelerates wound healing in young mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15447.	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 Kami K, Tajima F, Senba E.	4. 巻 23
2. 論文標題 Brain Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia: To Find a Way Out from "Fear-Avoidance Belief".	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052886.	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 Sato D, Narita M, Hamada Y, Mori T, Tanaka K, Tamura H, Yamanaka A, Matsui R, Watanabe D, Suda Y, Senba E, Watanabe M, Navratilova E, Porreca F, Kuzumaki N, Narita M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Relief of neuropathic pain by cell-specific manipulation of nucleus accumbens dopamine D1- and D2-receptor-expressing neurons.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Brain. 2022 Jan 6;15(1):10.	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-022-00902-1.	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 該当する

1. 著者名 池田 耕二, 藤田 信子, 松野 悟之, 高井 範子, 金子 基史, 三木 健司, 仙波 恵美子	4. 巻 37
2. 論文標題 数量化 類分析による線維筋痛症女性患者の症状改善傾向の類型化 3週間入院運動プログラムにおける症状変化を通して	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 理学療法科学 Online ISSN: 2434-2807 Print ISSN: 1341-1667	6. 最初と最後の頁 593-599
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 藤田信子, 仙波恵美子, 山野宏章, 松野悟之	4. 巻 43
2. 論文標題 線維筋痛症患者の入院・外来運動療法.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ペインクリニック ISSN:0388-4171	6. 最初と最後の頁 1076-1083
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 仙波恵美子, 上勝也	4. 巻 58(1)
2. 論文標題 私たちのライフスタイルと辺縁系	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 25-31
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 仙波恵美子	4. 巻 42(5)
2. 論文標題 ペインマトリックス再考: 島皮質と前帯状回の働きに注目して	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 583-596
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 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 64
2. 論文標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム-恐怖回避思考からの脱却を目指して	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 397-404
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 Kami K, Tajima F, Senba E	4. 巻 16
2. 論文標題 Plastic Changes in Amygdala Subregions by Voluntary Running Contribute to Exercise-Induced Hypoalgesia in Neuropathic Pain Model Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1.74481E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806920971377	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 Senba E, Kami K	4. 巻 9(5)
2. 論文標題 Potentiation of spinal GABA inhibition as a therapeutic target for chronic neuropathic pain: from transplantation to physical exercise.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Palliat Med	6. 最初と最後の頁 2430-2436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm-20-1010	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 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 35
2. 論文標題 運動による疼痛抑制とmesocortico-limbic system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pain Research (日本疼痛学会誌)	6. 最初と最後の頁 80-91
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 仙波恵美子, 上勝也	4. 巻 58(1)
2. 論文標題 私たちのライフスタイルと辺縁系	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 自律神経 (日本自律神経学会誌)	6. 最初と最後の頁 25-31
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 仙波恵美子	4. 巻 41(12)
2. 論文標題 運動による鎮痛の脳メカニズム: 恐怖回避思考からの脱却	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 1577-1589
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 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 41
2. 論文標題 痛みの認知・情動に関わる脳領域と痛みの慢性化のメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 87-95
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 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 39
2. 論文標題 疼痛の非薬物療法: 運動療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Joint Nerve	6. 最初と最後の頁 615-622
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 仙波恵美子	4. 巻 42(5)
2. 論文標題 ペインマトリックス再考: 島皮質と前帯状回の働きに注目して	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 583-596
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 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 64
2. 論文標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム-恐怖回避思考からの脱却を目指して	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 397-404
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 仙波恵美子	4. 巻 40(1)
2. 論文標題 痛みと情動：辺縁系とはなにか	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 35-46
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 仙波恵美子	4. 巻 39(6)
2. 論文標題 ペイン・リハが奏効する脳内メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 モダンフィジシャン	6. 最初と最後の頁 538-541
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 上 勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 11
2. 論文標題 Exercise-induced hypoalgesiaの脳メカニズム --mesocortico-limbic systemの役割--	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本運動器疼痛学会誌 ISSN 2186-2796	6. 最初と最後の頁 175-181
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 上勝也、田島文博、仙波恵美子	4. 巻 48
2. 論文標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム-mesocortico-limbic systemの役割-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床化学	6. 最初と最後の頁 203-210
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 上勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 41
2. 論文標題 :痛みの認知・情動に関わる脳領域と痛みの慢性化のメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 87-95
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 Kami K, Tajima F, Senba E	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Activation of mesolimbic reward system via laterodorsal tegmental nucleus and hypothalamus in exercise-induced hypoalgesia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Report	6. 最初と最後の頁 11540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29915-4.	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 仙波恵美子	4. 巻 39
2. 論文標題 慢性痛に対し患者主動型治療が奏効する脳メカニズム: Mesocortico-limbic systemとは?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 S9-S23
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 上 勝也, 田島文博, 仙波恵美子	4. 巻 39(8)
2. 論文標題 運動による鎮痛(Exercise-induced hypoalgesia)のメカニズム: 最近の知見.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 981-989
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 仙波恵美子	4. 巻 5
2. 論文標題 慢性痛に対し患者主動型治療が奏効する脳メカニズム(試論).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 大阪行岡医療大学紀要	6. 最初と最後の頁 7-18
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 仙波恵美子	4. 巻 36(12)
2. 論文標題 運動による鎮痛(exercise-induced hypoalgesia)と側坐核.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1457-1460
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 藤田信子、仙波恵美子	4. 巻 76(11)
2. 論文標題 線維筋痛症の運動療法 - その効果と奏功メカニズム -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 2023-2029
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 -

〔学会発表〕 計51件(うち招待講演 35件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 上拓馬、上勝也、田島文博、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による疼痛抑制 (Exercise-induced hypoalgesia)に及ぼす恐怖の影響
3. 学会等名 第45回日本疼痛学会 2023年12月、福島市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南晃平、上勝也、仙波恵美子、田島文博
2. 発表標題 自発運動による腹側海馬の抑制性介在ニューロン活性化は運動による疼痛抑制(Exercise-induced hypoalgesia)に関与する
3. 学会等名 第45回日本疼痛学会 2023年12月、福島市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 羽端章悟、上勝也、上拓馬、幸田剣
2. 発表標題 運動による疼痛抑制(Exercise-induced hypoalgesia)に及ぼすオレキシンの影響
3. 学会等名 第45回日本疼痛学会 2023年12月、福島市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 運動療法は慢性疼痛患者の辺縁系機能を正常化することによりQOLを改善する．シンポジウム11：慢性疼痛に対するリハビリテーションはどこまでペインクリニックに貢献できるか
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第57回学術集会2023.7.15 佐賀市（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仙波恵美子、上 勝也
2. 発表標題 運動療法が奏効する脳メカニズム．シンポジウム4 運動療法の有効性とそのメカニズム．
3. 学会等名 第26回日本ペインリハビリテーション学会学術集会 2022.6.12 神戸市（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仙波恵美子、上 勝也、田島文博
2. 発表標題 神経障害性疼痛モデルマウスに対する運動療法の効果とその脳メカニズム。合同シンポジウム14 末梢神経障害とリハビリテーション医学。
3. 学会等名 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会 2022. 6.25 横浜市 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 痛みの上行性ネットワークと辺縁系：痛みの慢性化についての試論。シンポジウム3：基礎・臨床研究を応用した脳ゲートコントロール治療戦略。
3. 学会等名 第44回日本疼痛学会 2022.12.2 岐阜市 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仙波恵美子、上 勝也
2. 発表標題 慢性疼痛に対する運動療法の作用機序：脳メカニズムの解明。シンポジウム7：運動療法による慢性疼痛対策はどこまで可能か。
3. 学会等名 第44回日本疼痛学会 2022.12.3 岐阜市 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム：恐怖回避思考からの脱却
3. 学会等名 生理研痛み研究会2020 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Emiko Senba, Katsuya Kami
2. 発表標題 Brain mechanisms how physical exercise can affect pain sensation and emotion
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会・公募シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙波恵美子、上勝也
2. 発表標題 運動はどのようにして「生活の質」を改善するか--脳科学の立場から--
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会、教育講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上勝也，田島文博，仙波恵美子
2. 発表標題 慢性痛に対する運動療法の効果とそのメカニズム 基礎研究を踏まえて -
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会・特別企画シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上勝也，田島文博，仙波恵美子
2. 発表標題 神経障害性疼痛に対する運動療法の効果とそのメカニズム
3. 学会等名 第32回日本末梢神経学会学術集会・シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 Basic Science からペイン・リハへ
3. 学会等名 日本痛み関連学会連合 発足記念シンポジウム記念講演3 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 痛みと自律神経系の接点～ペインマトリックスとCANについて考える～
3. 学会等名 第74回 日本自律神経学会総会 スポンサーシップシンポジウム 痛み研究最前線とエムガルティ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙波恵美子、上 勝也
2. 発表標題 運動と脳--慢性痛の克服に向けて
3. 学会等名 第43回 日本疼痛学会 シンポジウム11 『慢性痛に対する運動療法の挑戦』 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Senba E, Kami K
2. 発表標題 Exercise promotes active defensive response and prevents pain chronification.
3. 学会等名 International Workshop on Frontiers in Defensive Survival Circuit Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 運動による鎮痛(EIH)の脳メカニズムと慢性痛患者に対する集中的入院運動療法の効果
3. 学会等名 第63回 日本手外科学会オンライン学術集会 ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田島文博, 上勝也, 仙波恵美子
2. 発表標題 疼痛に対するリハビリテーション医学のチャレンジ
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会・特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙波恵美子, 上勝也
2. 発表標題 ライフスタイルと中枢自律神経ネットワーク
3. 学会等名 第73回日本自律神経学会 総会・特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Emiko Senba, Katsuya Kami
2. 発表標題 Brain mechanisms how physical exercise can affect pain sensation and emotion
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会・公募シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上勝也, 仙波恵美子
2. 発表標題 運動が鎮痛に働く脳メカニズム：恐怖回避思考からの脱却
3. 学会等名 生理研痛み研究会2020（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 恐怖記憶の抑制はExercise-induced hypoalgesiaに關与する
3. 学会等名 第96回 日本解剖学会 近畿支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南晃平，上勝也，仙波恵美子，田島文博
2. 発表標題 自発運動による腹側海馬ニューロンの抑制はexercise-induced hypoalgesiaに關与する
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会（最優秀ポスター賞受賞）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上勝也，南晃平，仙波恵美子
2. 発表標題 腹側海馬-扁桃体経路の抑制を介した恐怖記憶の消去はExercise-induced hypoalgesiaに關与する
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上 勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による疼痛抑制とmesocortico-limbic system.
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会 . 7月12~13日, 名古屋市 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 脳をターゲットにした慢性痛の治療---運動によるmesocortico-limbic systemの活性化
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会 . 7月20日, 熊本市 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 脳と生活習慣をターゲットにした慢性痛の治療~その科学的根拠~ .
3. 学会等名 第18回新・痛み研究会 . 8月1日, 長久手市 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 脳をターゲットにした慢性痛の治療~運動療法が鎮痛に働くメカニズム~ 公募シンポジウム11 「慢性痛の心理生物学的基盤」 . 2019.9.11
3. 学会等名 日本心理学会第83回 大会 . 9月11-13日, 茨木市 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 ストレスや陰性情動が痛みを強める脳メカニズム . シンポジウム 5 『基礎研究における線維筋痛症とその関連疾患』
3. 学会等名 日本線維筋痛症学会第11回 学術集会 . 10月5 - 6日, 東京 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子、藤田信子
2. 発表標題 運動療法が痛みによく基礎医学的機序と線維筋痛症患者に対する集中的入院運動療法の効果 . 公募シンポジウム 8 『慢性痛の痛み政策研究事業』からみた集学的診療・運動療法の実際』
3. 学会等名 日本線維筋痛症学会第11回 学術集会 . 10月5 - 6日, 東京 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子、上 勝也
2. 発表標題 私たちのライフスタイルと辺縁系 (mesocortico-limbic system)
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会【教育講演】11月2日, 小倉市 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emiko Senba
2. 発表標題 Mesocortico-limbic system plays a key role in the exercise-induced hypoalgesia (EIH)
3. 学会等名 8th Asian Pain Symposium 12.5-6, Incheon, Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emiko Senba, Katsuya Kami
2. 発表標題 Exercise promotes active defensive response and prevents pain chronification
3. 学会等名 International Workshop on Frontiers in Defensive Survival Circuit Research 1.7-8, Okazaki (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Senba E
2. 発表標題 The role of amygdala in the exercise-induced hypoalgesia (Topical Workshop)
3. 学会等名 The 7th NeuPSIG Congress 5.11-15, London (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kami K, Senba E
2. 発表標題 The role of amygdala-accumbens pathway in exercise-induced hypoalgesia
3. 学会等名 The 7th NeuPSIG Congress 5.11-15, London (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上 勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 Exercise-induced hypoalgesiaにおける内側前頭前野の役割
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会 . 7月12 ~ 13日, 名古屋市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuya Kami, Emiko Senba
2. 発表標題 The role of amygdala-accumbens pathway in exercise-induced hypoalgesia.
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会 . 7月25日 ~ 28日, 新潟市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 運動誘発性鎮痛(exercise-induced hypoalgesia)の脳メカニズム . シンポジウム「慢性疼痛に対する運動療法の効果のメカニズムを探る」
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会, 長崎市 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 慢性疼痛に対する脳科学的アプローチ---運動療法のすすめ---
3. 学会等名 NeP Academy, Tokyo (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Senba E.
2. 発表標題 The role of brain reward system in the exercise-induced hypoalgesia (EIH). Topical Workshop
3. 学会等名 17th World Congress on Pain, 2018.9.12-16. Boston, U.S.A. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上 勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による疼痛制御機構;Exercise-induced hypoalgesiaの脳メカニズム (教育講演)
3. 学会等名 第11回日本運動器疼痛学会, 大津市(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 exercise-induced hypoalgesiaを生み出す脳報酬系活性化の神経メカニズム.
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会, 長崎市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kami K, Senba E
2. 発表標題 Activation of mesolimbic reward pathway via laterodorsal tegmental nucleus and hypothalamus contributes to exercise-induced hypoalgesia in neuropathic pain model mice.
3. 学会等名 17th World Congress on Pain, 2018.9.12~16. Boston, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 運動による鎮痛(exercise-induced hypoalgesia)の脳メカニズム:扁桃体の役割.
3. 学会等名 第11回日本運動器疼痛学会, 大津市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上勝也、仙波恵美子
2. 発表標題 Exercise-induced hypoalgesiaの脳メカニズム - mesocortico-limbic systemの役割-
3. 学会等名 2018年度生理学研究所 痛み研究会, 岡崎市
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 生活習慣病としての慢性疼痛---脳を標的にした治療戦略---
3. 学会等名 第11回痛み研究会, 東京都(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 仙波恵美子: 慢性疼痛における痛み関連脳活動—pain matrixの病的変化	4. 発行年 2020年
2. 出版社 真興交易(株)医書出版部	5. 総ページ数 384
3. 書名 痛みのバイオマーカーとしての機能的脳画像診断法 倉田二郎編	

1. 著者名 仙波恵美子: ペインリハビリテーションの理論(分担執筆)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 310
3. 書名 痛み診療All in One(麻酔科プラクティス7)	

〔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	上 勝也 (Kami Katsuya) (20204612)	宝塚医療大学・医療学部・教授 (24701)	
研究分担者	成田 年 (Narita Minoru) (40318613)	星薬科大学・薬学部・教授 (32676)	

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