

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07730

研究課題名（和文）脳ネットワーク解析を用いた慢性疼痛における下行性疼痛抑制系の検討

研究課題名（英文）Investigation of the descending pain inhibitory system in the chronic pain using brain network analysis

研究代表者

和田 昭彦（Wada, Akihiko）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90379686

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：この研究では慢性疼痛患者の脳内ネットワークを脳MRIの拡散テンソル解析で可視化し、健常者と比較検討した。グラフ理論の脳ネットワーク解析にて大脳半球における疼痛関連領域の一部でネットワーク指標に両者の間に差異が認められた。しかし、下行性疼痛抑制系に関する変化は明確に捉えられず、当初の目標を達成するには至らなかった。一方、病型に分けた検討では舌痛症患者群において、帯状回や扁桃核、頭頂葉など一部の疼痛関連領域において、他の病型とは異なるネットワーク指標の低下が確認された。この知見は、慢性疼痛の中でも特に舌痛症の病態解明への手がかりとなる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性疼痛の病態解明に脳内の疼痛制御ネットワークの探求と理解が進められている。本研究の学術的意義は拡散テンソルMR画像と機械学習を応用した新しいアプローチで検討を行った点にある。本手法のような客観的な評価指標を臨床医療にフィードバックしていくことが、疼痛制御メカニズム解明に貢献できると期待される。今回の検討内では当初期待した明確な結果は得られなかったものの、舌痛症などの一部疾患で見出されたネットワーク変化は、慢性疼痛の病態解明の手がかりとなりうる。本研究での知見を活かし、慢性疼痛の診断や治療法選択を支援するツール開発につなげることで、罹患患者の苦痛の客観的理解、よりよい治療への寄与が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, brain networks were visualized by diffusion tensor analysis of brain MRI in chronic pain patients and healthy subjects and compared. Graph theory brain network analysis revealed differences in network indices in some pain-related regions in the cerebral hemispheres between the two groups. However, changes in the descending pain suppression system were not clearly detected, and the study did not achieve its initial goal. On the other hand, in an investigation of the different disease types, a decrease in network metrics was observed in some pain-related regions, such as the cingulate gyrus, amygdala, and parietal lobe, in the group of patients with glossodynia, which was different from that in the other disease types. This finding may provide clues to elucidate the pathophysiology of tongue pain, especially in chronic pain.

研究分野：画像診断

キーワード：慢性疼痛 舌痛症 脳ネットワーク MRI グラフ理論解析 機械学習 疼痛抑制系

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は罹患者の生活の質を低下させる病態であり、罹患による社会的参加機会現象がもたらす社会の経済的・機能的損失は世界的にも大きな問題・課題と認識されている。様々な治療方法が導入され、鎮痛薬の処方がある一定の治療効果を収めているが、鎮痛薬が奏功しない慢性疼痛において、抗てんかん薬や抗うつ薬、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液などが有効なことがあり、この疾患には様々な病型が存在し、病型に合わせた効果的な治療が必要である。慢性疼痛への治療効果の機序としては以前から、脳内の疼痛関連領域でのアンバランス状態や疼痛感覚発生およびその感覚抑制に関連する前頭前野や帯状回から中脳に投射し脊髄での侵害刺激発生を制御する下行性疼痛抑制系の賦活化が推測されているが、詳細は解明されていない。本研究では拡散 MRI による脳ネットワーク解析法を用いて、慢性疼痛における疼痛関連ネットワークおよび下行性疼痛抑制系の働きを可視化し、脳ネットワーク解析を用いた慢性疼痛の診断、適切な治療法の選択およびその治療効果の予測を試みる。

2. 研究の目的

本研究の目的は慢性疼痛の病態・治療においてまだ詳細が解明されていない下行性疼痛抑制系ネットワークの可視化と、慢性疼痛の診断・治療における重要性を明らかにすることである。具体的には、慢性疼痛に関連した脳ネットワークの可視化、とくに下行性疼痛抑制系に関して、症状の重篤度との関連、治療効果の評価およびその事前予測の可能性を追求することであった。

3. 研究の方法

本研究期間の検討にて、140 例の慢性口腔内疼痛疾患（舌痛症、口腔異常感症、非定型歯痛）の臨床データおよび頭部 MRI 画像データを収集。

3T MRI 装置にて撮像した拡散テンソル画像に対し、確率的 MR トラクトグラフィの手法で用いた構造的脳ネットワーク解析を用いて、全脳ネットワークおよび侵害刺激の伝達・処理システムである疼痛関連領域（ペインマトリックス）；17 の関心領域間および、中脳にある中脳中心灰白質（脊髄の疼痛信号入力抑制）との神経学的結合性（コネクティビティ）をグラフ理論解析とグラフニューラルネットワークを用いた機械学習モデルを作成し、疾患病型の識別が可能であるかを検討した。

4. 研究成果

(1) 拡散テンソル（神経線維路）解析、大脳半球のペインマトリックス 17 領域間のネットワーク解析（グラフ理論解析）これに機械学習（人工知能技術）を応用したネットワーク隣接行列の認識・分類では、慢性疼痛関連の脳内ネットワーク解析は実行可能であったが、下行性疼痛抑制系に関する疾患群と健常者、また慢性疼痛疾患内での病型・臨床経過の分類では研究計画当初に目標としていた分類精度には到達できなかった。

(2) 付随研究として、歯科心身症のうち罹患頻度の高い病型である舌痛症とそれ以外の病型群を対象として、脳内ネットワークの違い、また特徴量の定量値での病型鑑別を目指して、これまで報告されていないグラフニューラルネットワーク機械学習という新たな手法を導入した。

慢性疼痛関連 17 領域

全脳ネットワークのグラフ理論解析にて、舌痛症群では非舌痛症群と比較して、大部分の領域では差が見られなかったが、疼痛関連脳領域（pain matrix）に所属する帯状回（右）扁桃体（左）中心後回（右）領域で次数中心性（Degree Centrality）が舌痛症群にて低値を示し、中心前回（両側）扁桃（左）中心後回（左）頭頂葉（左）で隣接中心性（Closeness Centrality）が同じく低値を示した（図 1）。

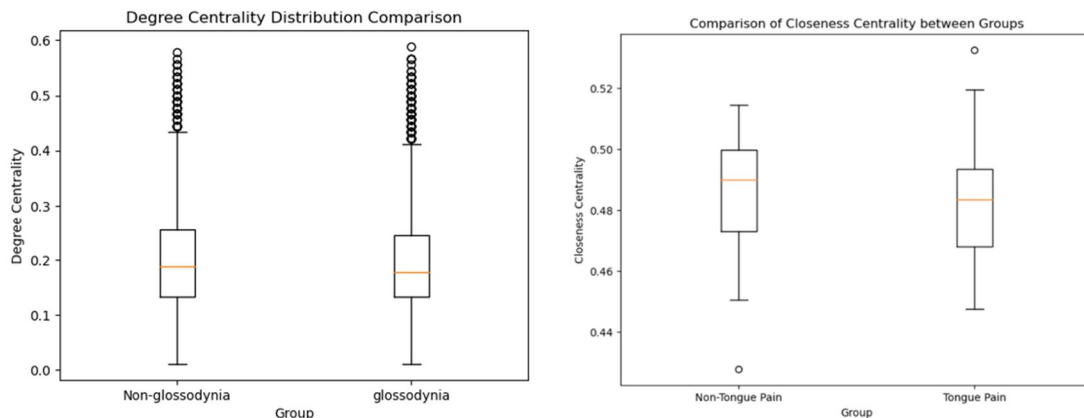


図1 非舌痛症群と舌痛症群の全脳ネットワーク解析（左：次数中心性、右：隣接中心性）

疼痛関連領域での中心性の差の検出は、慢性疼痛疾患が病型によって脳内ネットワークに違いがあることを示しており、臨床症状や長期の臨床経過、治療への反応性、予後などとの関連する可能性がある。

サブネットワーク解析

慢性疼痛関連 17 領域を抽出して、これらの領域をサブネットワークとしてさらにグラフ理論解析した結果では、非舌痛症群と舌痛症患者群の間には、中心後回(両側)、帯状回(右)、島回(左)、扁桃(右) に固有ベクトル中心性(Eigenvector Centrality)の差があることが判明した(図 2)。

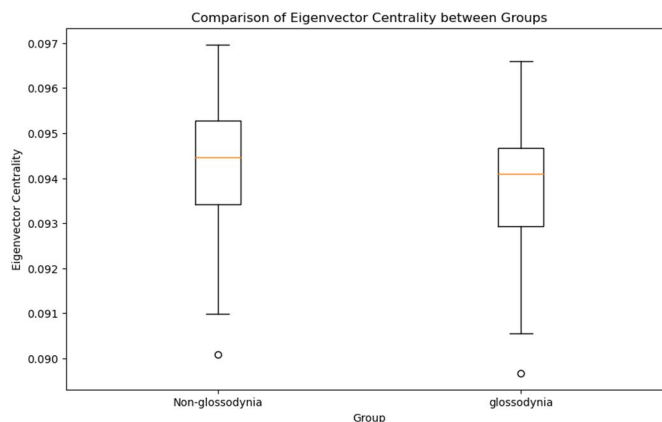


図2 非舌痛症群と舌痛症群のサブネットワーク解析での固有ベクトル中心性

グラフニューラルネットワークでの病型識別

今回得られた脳ネットワーク解析の特徴量を学習データとして、グラフニューラルネットワークの機械学習モデルを作成、脳ネットワークの特徴量から、まず複数の病型を識別できるかどうかの多クラス問題での分類精度を検証。また頻度の高い舌痛症とそれ以外の病型(非舌痛症)を区別する 2 クラス問題としての機械学習モデル構築を試みたが、いずれも統計学的に優位な病型識別能、および病型識別モデルの構築には至らなかった。高い精度が得られなかった原因として、これまでのグラフニューラルネットワークを用いた他の研究と比較して、学習データの数が少ないこと、また病型によるネットワークの差が少なくこれに対応できるモデルの設計、特徴量の数値設定などのハイパーパラメータの調整が十分でないことが考えられた。これらの点を今後研究において検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akihiko Wada, Yuya Saito, Shohei Fujita, Ryusuke Irie, Toshiaki Akashi, Katsuhiko Sano, Shinpei Kato, Yutaka Ikenouchi, Akifumi Hagiwara, Kanako Sato, Nobuo Tomizawa, Yayoi Hayakawa, Junko Kikuta, Koji Kamagata, Michimasa Suzuki, Masaaki Hori, Atsushi Nakanishi, Shigeki Aoki	4. 巻 1
2. 論文標題 Automation of a Rule-based Workflow to Estimate Age from Brain MR Imaging of Infants and Children Up to 2 Years Old Using Stacked Deep Learning	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 57-66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2021-0068	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 和田昭彦
2. 発表標題 脳内ネットワーク解析による歯科心身症の特徴抽出と病型識別の試み
3. 学会等名 第51回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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	堀 正明 (Hori Masaaki) (40334867)	順天堂大学・医学部・客員准教授 (32620)	

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
---------	---------