

令和 3 年 6 月 29 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09821

研究課題名(和文) 三叉神経神経障害性疼痛の中枢性感作-infra-slowオシレーションの変調-

研究課題名(英文) Central Sensitization for Neuropathic Pain in Trigeminal Nerve-Modulation of Infra-slow Oscillation

研究代表者

照光 真 (TERUMITSU, Makoto)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：60401767

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)：口腔顔面の慢性疼痛を増悪させる要因の一つに、中枢神経系で痛みを増幅してしまう中枢性感作がある。本研究では三叉神経が脳への神経伝達を行う視床と、痛みの不快な情動に関する前帯状回での代謝物質と神経活動を計測した。患者群は、正常群よりも前帯状回で興奮性と抑制性の神経伝達物質が増加し、中枢性感作の質問紙の結果とこれらの神経伝達物質の量は相関していた。慢性疼痛患者では2つの脳部位での周期的な神経活動の同期に変調を認めた。中枢性感作に関する脳機能の一端を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔顔面の慢性疼痛は増悪して難治性になる場合がある。特に中枢性感作の予防やその治療方法については確立されておらず、患者と治療者ともに難渋しているのが現状である。三叉神経の痛みは、脳への伝達経路が他の身体部位とは異なり、また人での脳研究は少なく知見が乏しい。本研究で中枢性感作に関する所見を示すことができ、今後、診断や治療方針を判断するための臨床応用に有用となりうるだろう。

研究成果の概要(英文)：Central sensitization is one of factors which amplifies pain in the central nervous system and exacerbates chronic pain in the orofacial region. We measured metabolites and neural activity in thalamus and anterior cingulate cortex (ACC) where the trigeminal nerve connected to the cortices and controlled unpleasant emotion of pain, respectively. Excitatory and inhibitory neurotransmitters increased in ACC, and correlated with the central sensitization inventory score in patient. Coherent neural activities between the two brain regions were modulated in patient. The current investigation indicated one aspect of brain function associated with central sensitization.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：三叉神経 慢性疼痛 中枢性感作 代謝産物 MR spectroscopy 安静時fMRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔顔面の慢性疼痛は増悪して難治性になる場合がある。特に中枢性感作の予防やその治療方法については確立されておらず、患者と治療者ともに難渋しているのが現状である。三叉神経の痛みは、脳への伝達経路が他の身体部位とは異なり、また人での脳研究は少なく知見が乏しい。

本研究では三叉神経からの疼痛信号が上行する 2 カ所の脳部位に注目した。一つは視床で、脳幹から脳の各部位へ投射する神経へと伝達が行われる部位で興奮性神経細胞の過剰な活動が推測される。もう一つは前帯状回 (ACC) で、痛みの不快な情動に関する脳領域である。

MR スペクトロスコピーは脳の代謝産物を非侵襲的に計測することができる。本研究では、興奮性および抑制性の神経伝達物質を 2 つの脳部位で計測することにより中枢性感作との関連を検索した。

さらに、ヒトの脳は多数のニューロンの集合体である。感覚情報は、例えば強さ、時間、頻度、種類などのいくつかの性質が統合されてある特定の知覚として認知される。そこには空間的に離れた複数のニューロン群の発火が時間的に同期化して情報が統合されるにより、感覚として認知される。視床と皮質間の 0.1Hz 以下の infra-slow オシレーションの同期性から、中枢性感作を検討した。これには、神経活動を安静時機能的 MRI で非侵襲的にデータ取得を行った。

加えて、すでに日本語化されている中枢性感作質問紙との比較検討を行った。

2. 研究の目的

口腔顔面領域における、慢性化した三叉神経神経障害性疼痛に対して、非侵襲的に中枢性感作を検討する

3. 研究の方法

口腔顔面領域に慢性疼痛を有し、歯科麻酔科で疼痛コントロールを行っている患者群を対象とした。疼痛が 3 ヶ月以上持続し、現段階で検索しうる手法で調べても明らかな病変が口腔顔面領域に特定できず、さらに各種の治療に対して難治性である患者に説明と同意を得て、20 名が研究に参加していただいた。これに対し、年齢と性別を一致させた疼痛のない健常ボランティア群 21 名を統制群とした。

3.0T MRI 装置 (Philips, Ingenia) によりデータ取得を行った。MR スペクトロスコピーは、図 1 に示す視床と ACC に関心領域を設定し、single-voxel point-resolved spectroscopy (PRESS) 法で TR=2000ms, TE=35ms, 128 回加算で計測した。

解析は、linear combination model (LC Model) を用いて代謝産物の絶対量と全 Creatine 量と産物の比を算出した。さらに関心領域内の代謝産物情報を有しない脳脊髄液の体積を算出してそれぞれの補正值を求めた。

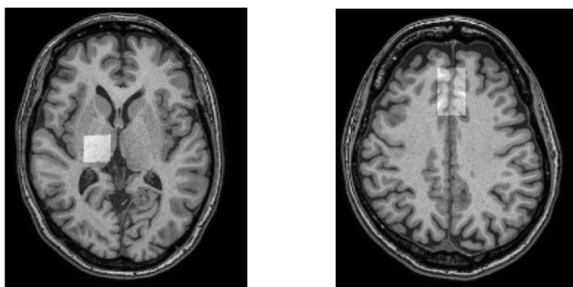


図 1 関心領域 左図：疼痛と反対側の視床に 2 × 2 × 2 cm、右図：前帯状回 (ACC) 3 × 2 × 2 cm

安静時機能的 MRI は、echo planar imaging (EPI) シークエンスにより、TR=1000ms, TE=30ms で小脳を除く全脳を 300 秒間、眠らずに開眼した状態で撮像した。解析は statistical parametric mapping (SPM)12 と functional connectivity tool box を用いた。

中枢性感作に関する質問紙は、central sensitization inventory (CSI) 日本語版を患者群に回答してもらい、0-100 のスコアを算出した。

4. 研究成果

MR スペクトロスコピーによる代謝産物を患者群と健常群で比較したところ、視床ではすべての産物に有意差はなかった。ACC では興奮性および抑制性の神経伝達物質ともに患者群で有意に上昇した。

患者群において、CSI との有意な相関は、視床と ACC とともに、興奮性神経伝達物質量が正の相関を、さらに ACC では抑制性神経伝達物質が負の相関を示した。

安静時機能的 MRI は、視床と ACC の間の機能的結合性に両群の相違が示唆され、さらに解析を進めているところである。

視床は大脳皮質と両方向性の線維や脳幹での網様体賦活系との連絡を有し、中枢性感作に重要な役割を果たしていると考えられ、CSI と興奮性神経伝達物質との相関はこれまでの知見を支持している。しかし、口腔顔面領域の慢性疼痛では、患者群が健常群よりも高値ではなく、ACC に興奮性と抑制性物質の群間の違いが現れた。慢性疼痛は不快な情動に関する脳機能により変化が生じると推測される。抑制神経伝達物質が多ければ CSI を低下させることを示唆している。CSI が脳機能と関連した質問紙であると考えられ、興奮性と抑制性の神経伝達物質の変化は中枢性感作の一つの指標となりうるであろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 大塚（須田）有紀子，照光 真，瀬尾 憲司 | 4. 巻 49(1) |
| 2. 論文標題 拡散強調画像のクラスタ解析による下歯槽神経の成分分画 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 新潟歯学会誌 | 6. 最初と最後の頁 13-18 |
| 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 照光 真 | 4. 巻 46(3) |
| 2. 論文標題 歯科麻酔におけるMRIの役割とは？ - 水分子の動態を反映した研究と臨床応用および新たな可能性 - | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 日本歯科麻酔学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 115 - 120 |
| 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 Hanako Ohke, Toshiya Sato, Kohei Mito, Makoto Terumitsu, Hisayoshi Ishii | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Effect of the parasympathetic vasodilation on temperature regulation via trigeminal afferents in the orofacial area | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences | 6. 最初と最後の頁 22 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-020-00749-y | 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 - |

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 4件／うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 加藤栄助，照光真，瀬尾憲司，福田謙一 |
| 2. 発表標題 神経MRIで観察・評価した根管治療後の下歯槽神経感覚障害3例 |
| 3. 学会等名 日本歯科麻酔学会学術大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 照光 真 |
| 2. 発表標題 Diagnosis and treatment of neuropathic toothache |
| 3. 学会等名 International Federation of Dental Anesthesiology Societies. 15th International Dental Congress on Anesthesia. (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 照光 真 |
| 2. 発表標題 三叉神経損傷後の神経障害性疼痛に対する外科的治療 |
| 3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 照光 真 |
| 2. 発表標題 Peripheral Neuropathy following Dental Implant Surgery: Diagnostic Protocol and Evaluation of Severity |
| 3. 学会等名 41st Asia Pacific Dental Congress (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 郷 賢治, 根津 顕弘, 照光 真, 谷村 明彦 |
| 2. 発表標題 ラットグリア細胞腫瘍由来 C6 細胞の ATP 刺激による細胞体と突起部のカルシウム応答の特性 |
| 3. 学会等名 歯科基礎医学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 照光真、吉川博之、佐藤由美子、瀬尾憲司 |
| 2. 発表標題 下歯槽神経損傷モデルラットに対する微小ナノ鉄粒子造影MRIを用いたマクロファージイメージング |
| 3. 学会等名 日本歯科麻酔学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 加藤栄助、照光 真、福田 謙一 |
| 2. 発表標題 神経MRIで描出した特異的な走行を呈する舌神経の一症例 |
| 3. 学会等名 口腔顔面痛学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 照光 真 |
| 2. 発表標題 三叉神経損傷のイメージングと診断 |
| 3. 学会等名 日本口腔顔面痛学会ほか4学会合同開催（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 一戸達也他 照光 真 共著 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版 | 5. 総ページ数 599 |
| 3. 書名 歯科麻酔学 第8版 | |

〔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 | 福田 謙一 (FUKUDA Kenichi) (80228907) | 東京歯科大学・歯学部・教授 (32650) | |
| 研究分担者 | 瀬尾 憲司 (SEO kenji) (40242440) | 新潟大学・医歯学系・教授 (13101) | |
| 研究分担者 | 大塚 有紀子(須田有紀子) (OTSUKA Akiko) (30815767) | 新潟大学・医歯学総合病院・医員 (13101) | |
| 研究分担者 | 倉田 行伸 (KURATA Shigenobu) (20464018) | 新潟大学・医歯学系・助教 (13101) | |
| 研究分担者 | 吉本 裕代 (YOSHIMOTO Hiroyo) (40453287) | 北海道医療大学・歯学部・講師 (30110) | |
| 研究分担者 | 金澤 香 (KANAZAWA Kaoru) (40453279) | 北海道医療大学・歯学部・講師 (30110) | |
| 研究分担者 | 大桶 華子 (OHKE Hanako) (90295907) | 北海道医療大学・歯学部・助教 (30110) | |
| 研究分担者 | 高堂 裕平 (TAKADO Yuhei) (60593564) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員(任常) (82502) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|