

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09358

研究課題名(和文)大規模電気生理記録から疼痛特異的なパターンを見出す脳波モデルの作成と臨床応用

研究課題名(英文)Creation and clinical application of an EEG model to identify pain-specific patterns from large-scale electrophysiological recordings

研究代表者

草間 宣好(Kusama, Nobuyoshi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：60336691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：痛みが慢性的に存在することで、脳活動に対してどのような影響を与えるかについての検討を行った。複数の脳領域から同時に電気生理記録を行う独自のシステムを用いて、神経障害性疼痛ラットの広範囲に渡る脳領域より記録を行った。無麻酔・無拘束(自由行動下)の神経障害性疼痛モデルラットの体性感覚や、情動に関わる脳領域の活動を同時に記録したところ、複数の脳領域で脳活動の変化が認められた。特に、側坐核や前頭前皮質において、 $\gamma$ 帯域の周期的な脳活動が亢進していることが明らかになった。また、この2つの領域における  $\gamma$  帯域脳活動には相関性は見られず、ほぼ同時に発生していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2010年に厚生労働省より慢性の痛み対策についての提言がなされ、早急に医療体制の整備や医療資源の適正配分、社会的損失の軽減に寄与する取り組みもなされているが、目立った成果は得られていない。これは、痛みの慢性化の機構や慢性化した痛みが持つ病態生理的側面が理解されていないからである。本研究成果は、痛みが慢性化する際に活性化する脳領域を同定したことから、これらの脳領域を対象に治療を行うことで、難治性の慢性疼痛を緩和できる可能性を提唱した点で社会的意義が高いと言える。また、脳の活動を読み解くことで、痛みの慢性化機構を明らかにできる可能性を提唱した点で学術的意義も高いと考えている。

研究成果の概要(英文)：The study examined the effects of the chronic presence of pain on brain activity. By a unique system that simultaneously makes electrophysiological recordings from multiple brain regions, recordings were made from a wide range of brain regions in rats with neuropathic pain. Simultaneous recording of somatosensory and emotional brain activity in unanesthetized, unrestrained (free-running) neuropathic pain model rats revealed changes in brain activity in multiple brain regions. In particular, periodic brain activity in the gamma-band was enhanced in the nucleus accumbens and the prefrontal cortex. There was no correlation between the gamma-band brain activities in these two regions, and they occurred almost simultaneously.

研究分野：疼痛科学

キーワード：慢性疼痛 脳活動 前頭前皮質 側坐核

## 1. 研究開始当初の背景

2010年に「日本における慢性疼痛保有者の実態調査-Pain in Japan 2010」が実施され、慢性疼痛の有病率は全成人の22.5%、推定される患者の数は2,315万人と報告された。このため、厚生労働省は、今後の慢性の痛み対策についての提言を発表し、早急に医療体制の整備や医療資源の適正配分、社会的損失の軽減に寄与する取り組みを開始するように提案した。ところが、現在に至るまで、様々な検討が行われてきたものの、痛みの慢性化の機序はいまだ明らかになっておらず、根本的な治療法も確立されていない。

痛みの慢性化機構については、いくつかの仮説が提唱されている。痛覚伝達系の亢進に関連する分子や細胞が痛みの慢性化に関わっているということが数多く報告されているが、これを慢性疼痛治療につなげることはできていない。

うつ病、不安障害、統合失調症を始めとする精神神経系疾患も、原因となる分子や細胞、遺伝子が同定されているにも関わらず、治療法が確立されていない疾患である。近年、精神神経系疾患では、複数の脳領域の機能的連関の異常が原因であるという考えが広まってきた。この裏付けとして、脳の電気活動を用いて対象者の感情を検出する「感情状態検出器：mood detector」や、脳活動を網羅的に記録し、特定の脳領域の活性化から特異的なパターンを見出して脳波モデル (Electome) を作成し、うつ状態へのなりやすさを予測した研究が報告されている。

近年、研究分担者らは、神経障害性疼痛モデルマウスで、側坐核や島皮質などの情動に関わる脳領域の活性化が強度に認められることを quantitative Activation-Induced manganese-enhanced MRI (qAIM-MRI)法により明らかにした。また、側坐核の神経活動の調節により、慢性疼痛が改善することも報告されている。これらのことから、慢性痛の発症と持続には、情動に関わる脳領域の持続的な活性化が必要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、慢性疼痛のモデルラットの脳領域の活動を網羅的に測定・解析し、痛みを客観的に評価可能か検証する。特に、qAIM-MRI法により明らかになった神経障害などの難治性の慢性疼痛では、負の情動を生み出す神経回路の活性化が実際に認められるのかを確認する。さらに、痛みを感じている際の脳領域の活動(領域、脳波パターン)を同定して、痛みを客観的に評価可能か検証し、臨床への応用の可能性を探る。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験動物

実験には、12週齢のLong Evansラットを用いた。飼育環境は、温度 $23 \pm 2$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ に維持し、12時間の明暗サイクル(点灯7:00、消灯19:00)に設定した。

### (2) 神経障害性疼痛モデルの作製

イソフルラン(導入4%、維持1.8%)により麻酔したラットの坐骨神経を露出し、坐骨神経のうち腓腹神経のみを残して、残りの神経を切断するSpared Nerve Injury (SNI)モデルを作製した。

### (3) 行動解析

機械的刺激に対する反応閾値(機械痛覚閾値)は、von Frey filamentを用いて測定した。ラットの足蹠へ圧力を調整されている太さの異なるフィラメントを押し当て、逃避行動が認められる重さ(g)から評価した。

### (4) 大脳における大規模多点同時電気生理記録

イソフルラン(導入4%、維持1.8%)麻酔下のラットに複数のタングステン電極を埋植し、ラットの頭上に銅メッシュを用いて固定した。電気生理記録については256チャンネルの同時記録が可能であるシステム(Amplipex:電極、プレンプ、増幅器、記録ソフトウェア)を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 神経障害性疼痛モデルラットの痛み閾値の測定

Long EvansラットにおいてSNIモデルを作製し、痛み閾値の変化を検討した。SNI処置により、術後1週間から機械痛覚閾値の低下が認められ、術後2ヶ月間以上持続した。また、SNI障害を行っていない逆側の足蹠ならびにSham手術群では、機械痛覚閾値に対して有意な影響は認められなかった。

### (2) 神経障害性疼痛モデルラットを用いた大規模脳活動同時記録

神経障害性疼痛モデルラットの脳内へ多数の電極を埋植し、無麻酔・無拘束(自由行動)下のラットの脳活動を測定した。この神経障害性モデルラットの脳活動を一次体性感覚野(S1)、補足運動野(M2)、前帯状回皮質、前頭前皮質、島皮質、側坐核、淡蒼球、視床背内側核、扁桃体、

海馬から多点電気生理記録を行った。神経障害性疼痛の持続により、脳活動の変化が顕著な領域が複数同定された。また、周波数に特異的な活動の変化を示す領域も見出された。

痛みに知覚については、動物の覚醒状態が重要であるため、脳波活動から動物の覚醒状態を区別し解析を行うべきだが、今回の結果では動物の状態を判別することができなかったため、記録を行ったすべてのデータについて解析を行ったところ、前頭前皮質と側坐核において、帯域脳活動(40-120 Hz)が神経障害の処理後より上昇していた。また、前頭前皮質と側坐核の帯域脳活動の活動同期性について検討を行ったところ、いずれの領域においてもトリガーとなる領域を区別することはできず、2つの領域における帯域脳活動の生じる時間的ラグは無いことが明らかになった。

これらの結果より、前頭前皮質および側坐核における帯域脳活動の変化が、疼痛の慢性化を客観的に評価する指標として有効であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takeuchi Yuichi, Nagy Anett J., Barcsai Livia, Li Qun, Ohsawa Masahiro, Mizuseki Kenji, Berenyi Antal	4. 巻 15
2. 論文標題 The Medial Septum as a Potential Target for Treating Brain Disorders Associated With Oscillopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncir.2021.701080	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 Shida Kyoko, Ohsawa Masahiro, Takahashi Satoru, Ota Haruko, Tamura Tetsuya, Kusama Nobuyoshi, Nakasone Mina, Yamazaki Hisaaki, Sobue Kazuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Peripheral neuropathy in the pre-diabetic state of the type 2 diabetes mouse model (TSOD mice) involves TRPV1 expression in dorsal root ganglions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IBRO Neuroscience Reports	6. 最初と最後の頁 163 ~ 169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ibneur.2022.02.001	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0件

〔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	徐 民恵 (So MinHye) (60381886)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師  (23903)	
研究分担者	大澤 匡弘 (Ohsawa Masahiro) (80369173)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・准教授  (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	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	祖父江 和哉  (Sobue Kazuya)  (90264738)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授     (23903)	

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