

平成 22 年 5 月 18 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20791060
 研究課題名（和文） 神経因性疼痛における前帯状回の役割：痛みの情動的側面に関する電気生理学的検討
 研究課題名（英文） The role of the anterior cingulate cortex in the mechanisms underlying the neuropathic pain:
 研究代表者
 橘 かおり（TACHIBANA KAORI）
 北海道大学・北海道大学病院・医員
 研究者番号：503744468

研究成果の概要（和文）：神経因性疼痛により、視床前核群-前帯状回シナプスにおけるシナプス伝達効率が抑制された。シナプス短期可塑性の指標である paired-pulse response は変化せず、神経因性疼痛では視床前核群における神経伝達物質の量的な変化ではなく前帯状回神経細胞の変化が生じていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Neuropathic pain caused significant suppression of EPSPs in the ACC compared with rats subjected to sham surgery without altering the paired-pulse responses. These findings suggest that the alterations in EPSPs were not attributable to the presynaptic site of action. This abnormal excitability of the ATN-ACC synapse may be important in understanding the mechanism underlying neuropathic pain, particularly with respect to the affective and cognitive aspects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	700,000	210,000	910,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：疼痛管理学

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経因性疼痛は、痛みの感覚のみならず、痛みに関するさまざまな感情的な変化や、認知機能の変化をもたらす。例えば、感情的には不安やうつ状態をひき起こす。また、認知機能では、集中力低下や記憶力の減退が生じる。このような変化に、中枢神経系の変化が

大きく寄与している可能性があるが、詳細は不明である。

(2) 慢性疼痛の代表的疾患である神経因性疼痛は、難治性で患者に著しい苦痛をもたらす。大脳領域では、神経因性疼痛により痛みの感知・認識といった機能的な変化が生じるとともに、不安や恐怖など、痛みに伴う情動的な

変化も大きく関与している可能性がある。実際、負の感情と関連する前帯状回において、神経因性疼痛による血流の増加が報告されており、この血流の増加が抗うつ薬や抗不安薬による治療に応答性を示すことが報告されている。したがって、前帯状回領域は、神経因性疼痛の情動的側面と密接に関連していることが予測される。神経因性疼痛による前帯状回における血流の増加は、疼痛による神経活動や、シナプス伝達効率の変化に伴って生じることが予測されるが、これについて調べた報告は少ない。

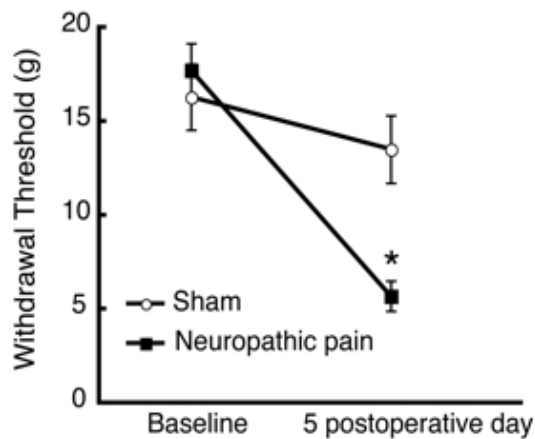
2. 研究の目的

本研究の目的は、ATN-ACC シナプスにおける電気生理学的検討を行い、神経因性疼痛の情動的側面における前帯状回の意義を明らかにすることである。具体的には、ラット神経因性疼痛モデルを用いて前帯状回における神経細胞のシナプス伝達効率などの電気生理学的活動と神経因性疼痛の関連を明らかにする。

3. 研究の方法

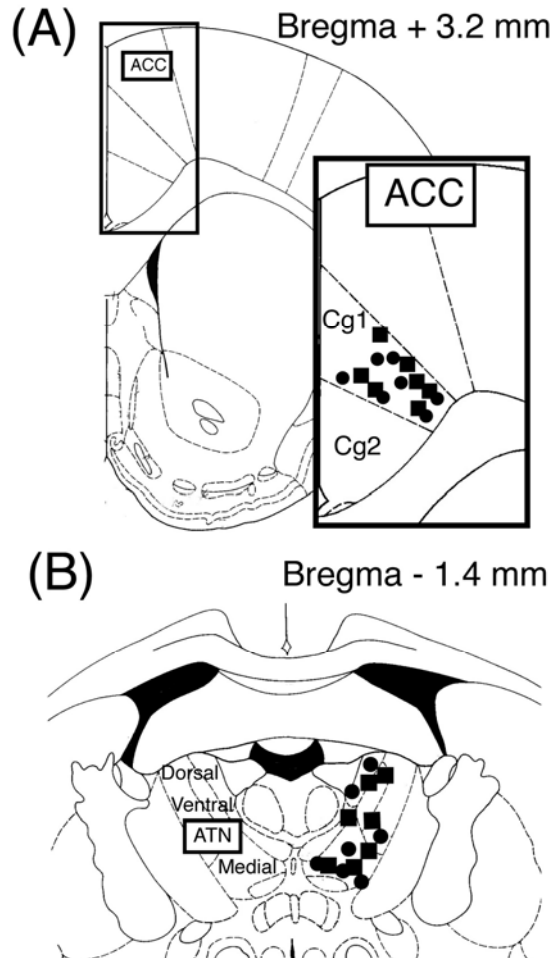
本実験では、神経因性疼痛モデルラット (Seltzer model) を用い、神経因性疼痛による ATN-ACC シナプスにおけるシナプス伝達効率 (synaptic efficacy) ならびに短期シナプス可塑性 (short-term plasticity) の変化を評価した。短期シナプス可塑性に関しては、二連刺激による変化 (paired-pulse response) を評価した。また、これらの変化を、ホルマリン注入による急性疼痛モデルにおける変化とも比較した。シナプス伝達効率の測定について、詳細は以下の通りである。

(1) ラットの L4/5 神経根を選択的に結紮し、神経因性疼痛モデルを作成した。ラットは Wistar 系のオスのラットを使用した。

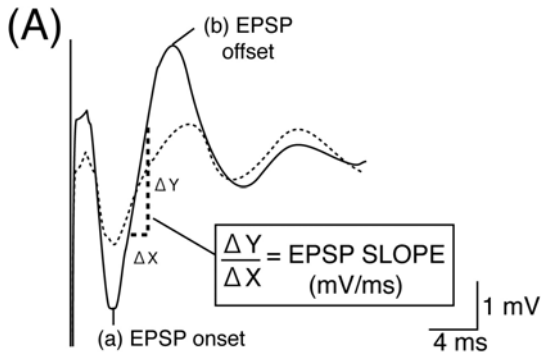


上図：神経因性疼痛群 (Neuropathic pain) では、Von Frey 法による疼痛試験で有意なアロジニアが生じ、モデルとして妥当であることが示された。

(2) 実験は、ラットを定位脳固定装置に固定した後、ハロタン麻酔下に行った。実験中は既存の人工呼吸器で窒素と酸素の混合ガスを吸入させた。視床、前帯状回に電極を挿入し、興奮性シナプス後電位ならびに集合スパイク電位の変化が健常ラットと異なるか観察した。



上図：同定された神経因性疼痛モデルラットにおける電極挿入位置のシェーマ：(A) 前帯状回 (ACC) ならびに (B) 視床前核群 (ATN) に、それぞれ記録電極と刺激電極が挿入された。

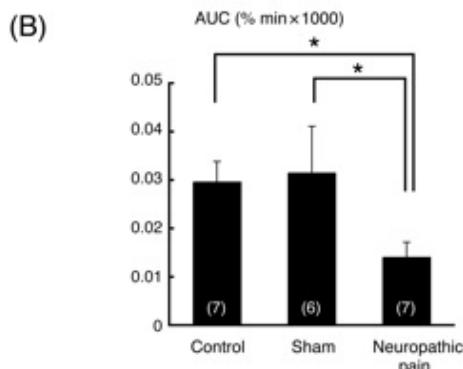
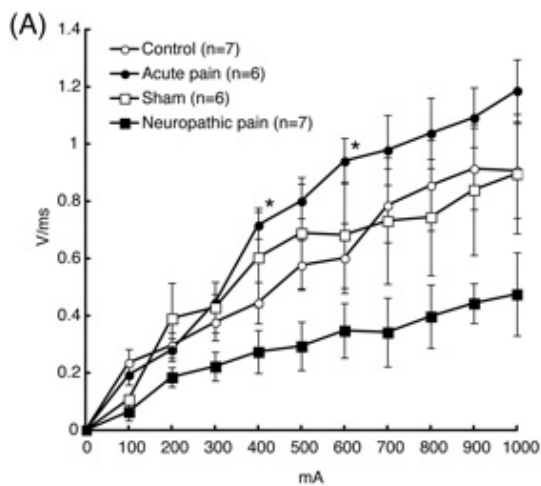


上図： ATN-ACC シナプスにおける波形. 実線：Control 群、破線：神経因性疼痛群における同一刺激強度による波形を示す。

4. 研究成果

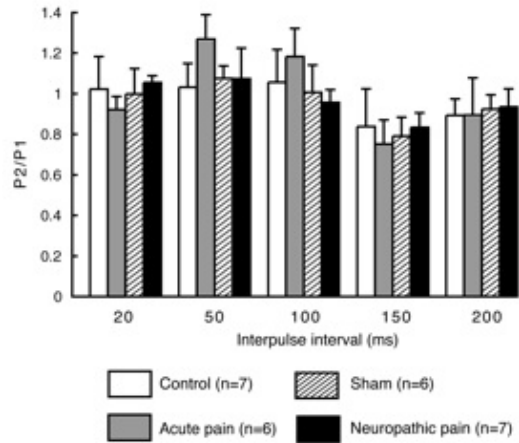
(1) 神経因性疼痛モデルラットは、Naive control と比して有意にシナプス伝達効率を抑制した。Paired-pulse response は変化せず、ATN における神経伝達物質の量的な変化 (presynaptic) ではなく ACC 神経細胞の変化 (postsynaptic) が生じていることが示唆された。

(2) 急性疼痛モデルでは、シナプス伝達効率は有意に増強した。Paired-pulse response は変化せず、ATN における神経伝達物質の量的な変化 (presynaptic) ではなく ACC 神経細胞の変化 (postsynaptic) が生じていることが示唆された。



上図： ATN-ACC シナプスにおけるシナプス伝達効率. の変化。(A) 刺激強度に伴う入出力曲線ならびに (B) 各データの曲線下面積による解析。

下図： ATN-ACC シナプスにおける二連刺激に対する反応 (Paired-pulse responses) .



(3) 以上のように、神経因性疼痛により ACC の抑制が、また急性疼痛により ACC の興奮が生じていることが示唆された。急性疼痛 (amputation, inflammation) により ACC の脱分極が生じ、興奮が生じることは、これまでも報告されており、本実験の結果と矛盾しないと考えられる。一方で、神経因性疼痛により ACC の抑制が生じた理由に関しては、以下が考察される。

(4) 神経因性疼痛により ACC 神経の基本的な活動が亢進しているため、ATN の刺激に対する反応性が低下している可能性がある。MRI を用いた研究では、神経因性疼痛による ACC における血流の増加が認められるが、このような血流の増加は慢性的な疼痛を感じている時点でしか生じず、ブラッシングによるアロディニアが生じた際には、血流の増加は認められないと報告されている。また、神経因性疼痛により、ACC におけるオピオイド作動性の抑制性神経活動が抑制されると言われている。オピオイド受容体の感受性が減弱しているためである。これに伴い、神経因性疼痛による持続的な ACC の活動増加が生じ、ATN からの刺激に反応しなくなっている可能性がある。今後の研究により、このようなシナプス伝達の変化の機序が解明されると考えられる。

(5) 神経因性疼痛により、ATN-ACC シナプス伝達効率に変化が生じたということは下記の点で重要な意味を持つと考えられる。すなわち、神経因性疼痛による記憶・認知機能の低下や、感情の変化などの機序に、中枢神経

系のシナプスにおける変化が生じている可能性を示唆するという点で、重要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Tachibana K, Kato R, Tsuruga K, Takita K, Hashimoto T, Morimoto Y. Altered synaptic transmission in rat anterior cingulate cortex following peripheral nerve injury. Brain Research, 2008, 1238:53-58

[学会発表] (計 2 件)

① 橋 かおり、橋本 聡一、森本 裕二、幼若ラットへのペントバルビタール投与は成長後の海馬シナプス長期増強を抑制する、日本麻酔科学会第56回学術集会、2009年8月17日、神戸

② Tachibana K, Kato R, Hashimoto T, Morimoto Y, Impaired Synaptic Plasticity in the Hippocampus by Neonatal Pentobarbital Administration, American society of anesthesiologists annual meeting (ASA) 2009, October 17, 2009, New Orleans, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋 かおり (TACHIBANA KAORI)
北海道大学・北海道大学病院・医員
研究者番号：503744468

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし