

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592317

研究課題名(和文) 前頭前野・セロトニン神経を介する急性痛・癌性疼痛の制御

研究課題名(英文) 5-HT induced-regulation of acute and cancer pain via prefrontal cortex

研究代表者

大島 勉(Oshima, Tsutomu)

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：50223805

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は運動性鎮痛のメカニズムを解明し、急性痛、延いては癌性疼痛への影響を検討し、これらの軽減の一手段としての運動療法の有効性を評価する上での視点・尺度として感情・意欲・創造を司るヒトの脳の前頭前野とセロトニン下行性抑制系の活動および両者の相互作用を検討することである。運動性鎮痛のモデルとして、運動はリズム運動である自転車漕ぎ、痛みは第2指への電気刺激を採用した。自転車漕ぎによる鎮痛の特徴として、発現は遅延性であり、運動終了後もその作用は持続する。その機序としては前頭前野およびセロトニン下行性抑制系の活性化が考えられる。癌性疼痛などの慢性痛への応用は今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that pedaling exercise-induced analgesia is achieved via activation of prefrontal cortex as well as serotonergic descending inhibitory pathway. To verify this hypothesis, we investigated the effects of pedaling exercise on nociceptive responses, referred to changes in regional cerebral oxygenation in the prefrontal cortex and serotonin levels in the blood and urine. Both NWR area and VAS decreased at 5 min after the onset of pedaling exercise, and then these reductions persisted until just after cessation of pedaling exercise. Oxyhemoglobin gradually increased in the prefrontal cortex during pedaling exercise. The blood and urinary serotonin levels were raised after pedaling exercise. The pedaling exercise-induced antinociception is characterized by a delayed onset and a prolonged action of analgesia. Pedaling exercise-induced analgesia may be achieved by activation of the prefrontal cortex and the serotonergic descending inhibitory pathway.

研究分野：麻酔蘇生学

キーワード：前頭前野 セロトニン下行性抑制系 急性痛 癌性疼痛

1. 研究開始当初の背景

(1)運動性鎮痛は走行もしくは自転車を漕いでいる人間で最も多く検討されている(Sports Med 29: 85-98, 2000)が、運動性鎮痛の機序に関しては、オピオイドと非オピオイド系が運動性鎮痛に関与しているであろうことが示唆される。非オピオイド系に関しては、セロトニンおよびノルアドレナリンのようないくつかの神経伝達物質の関与が考えられる。Hoffmanらはラットで運動性鎮痛効果がセロトニン合成阻害薬によって消失することを示した(Acta Physiol Scand 138: 125-131, 1990)が、これは運動性鎮痛の原因がセロトニンにあることを示唆し、さらにはセロトニン下行性抑制系が運動性鎮痛において重要な役割を果たしていることをも示す。

(2)末梢血中および尿中のセロトニン濃度を脳のセロトニンニューロン活動増強の指標として評価するためには、血液脳関門(BBB)を通過するセロトニン輸送機構の存在が証明されなければならない。この関連として、最近、BBBにおけるセロトニントランスポータが発見され(Neurosci Res 44: 173-180, 2002)、我々の研究グループが脳内のセロトニン値の上昇がセロトニントランスポータを介して末梢血中のセロトニン値を反映することを示している(Eur J Neurosci 27: 2466-72, 2008)。

2. 研究の目的

本研究は、運動性鎮痛機序を解明し、急性痛への影響、延いては癌性疼痛緩和の一手段としての運動療法の有効性を評価する新たな視点及び尺度として、感情・意欲・創造を司るヒトの脳の前頭前野とセロトニン下行性抑制系の活動及びそれら両者間の相互作用を検討しつつ、前頭前野・セロトニン下行性抑制系を介する急性痛および癌性疼痛の制御法・治療法を模索する。

3. 研究の方法

(1)対象者は中等度の運動負荷として自転車

エルゴメーターを使用したリズム運動を行い、その前後で、血中および尿中のセロトニン濃度を測定することによって、体内のセロトニン動態の変化、すなわちセロトニン下行性抑制系活動を検討した。リズム運動前・中・後において、脳波の同時計測とともに、近赤外線による脳活動計測を施行して前頭前野の脳血流分布の変化を検討し、これらの生理学的な計測だけでなく、POMS(Profile of Mood States) 短縮版による心理学的検討を加えた。

(2)痛みの評価法として施行する Visual Analogue Scale および運動生理学で用いられる侵害逃避反射の筋電図評価を用いた。

4. 研究成果

(1)いくつかの候補の筋で検討した結果、侵害逃避反射を計測する上で最適な筋は腕橈骨筋であることが判明した。自転車漕ぎによる鎮痛の特徴として、発現は運動を開始してすぐに出現するわけではない。あくまで遅延性に出現し、運動終了後もその鎮痛作用は持続した。その機序としては前頭前野およびセロトニン下行性抑制系の活性化が考えられた。前頭前野の活性化は多チャンネルの近赤外線計測装置による測定で脳血流分布の変化によって支持された。セロトニン下行性抑制系の活性化は運動前後の血中セロトニン濃度の変化からも支持された。癌性疼痛などの慢性痛への応用は今後の課題である。この研究成果の一部は2011年の日中麻酔討論会で最優秀賞を受賞することになり、2012年の中国麻酔科学会で招待講演されるに至った。

(2)以上は主たる研究成果であり、現在、論文として投稿すべく原稿を作成中である。これ以外の派生した研究成果においても2014

年の IARS Meeting の一般演題の中から選ばれて、The Kosaka Abstract Forum で別個に発表するなど国際的にも注目されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

大島 勉、佐藤 元、麻酔科診療における医療の質の評価 米国における最近の動向を中心に、臨床麻酔、査読無、39: 771-775, 2015.

横田 美幸、森野 良蔵、関 誠、大島 勉、周術期医療事故における術後呼吸合併症の重要性について、日臨麻誌、査読無、33: 150-155, 2013.

Saitoh Y, Sashiyama H, Oshima T, Nakata Y, Sato J. Assessment of neuromuscular block at the orbicularis oris, corrugators supercilii, and adductor pollicis muscles. J Anesth、査読有、26: 28-33, 2012. doi: 10.1007/s00540-011-1262-9.

横田 美幸、関 誠、大島 勉、周術期アクシデントおよび医事紛争からの考察 - 気道・呼吸管理を中心にして -、臨床麻酔、査読無、36: 452-458, 2012.

服部 政治、佐野 博美、大島 勉、横田 美幸、貼付フェンタニルの3製剤の比較と使い分け、日病薬誌、査読無、48: 41-44, 2012.

Nagatani H, Oshima T, Urano A, Saitoh Y, Yokota M, Nakata Y. Blockade of 5-HT(2A) and/or 5-HT(2C) receptors modulates sevoflurane-induced immobility. J Anesth 査読有 25: 225-228, 2011. doi: 10.1007/s00540-011-1103-x.

横田 美幸、関 誠、大島 勉、医事紛争予防の道標 麻酔科領域の医事紛争と解決事案より、日臨麻会誌、査読無、

31: 813-819, 2011.

服部 政治、五十嵐 妙、寶田 潤子、佐野 博美、大島 勉、横田 美幸、がん性疼痛におけるオピオイド、Drug Delivery System、査読無、26: 461-467, 2011.

服部 政治、五十嵐 妙、寶田 潤子、佐野 博美、大島 勉、横田 美幸、緩和ケアチームの中での麻酔科医の役割、Anesthesia 21 Century、査読無、13: 35-39, 2011.

〔学会発表〕(計9件)

道井 亮輔、阿部 真友子、金澤 雅、古賀 夕紀子、田邊 仁志、大島 勉、麻酔科専門医とレジデントにおける日中麻酔業務による心理学的気分とストレスの変動、日本麻酔科学会第62回学術大会、兵庫県・神戸市、2015年5月29日

Oshima T, Hirashima J, Yokota M. Comparative changes in psychological mood and stress after daytime anesthetic practice in certified anesthesiologists and residents. IARS 2014 Annual Meetings and International Symposium, and the Kosaka Abstract Forum (招待講演). Montréal (Canada), 2014年5月19日

戸口 裕介、平島 潤子、長田 理、大島 勉、関 誠、横田 美幸、周術期 Quality Indicator による医療評価と問題点、日本臨床麻酔学会、石川県・金沢市、2013年11月2日

Oshima T, Yokota M. Activation of anterior prefrontal cortex and serotonergic system may be associated with antinociception during pedaling exercise in humans. 2012 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. Washington DC (USA), 2012年

10月13日

Oshima T. Activation of prefrontal cortex and serotonergic system is associated with improved psychological mood after pedaling exercise in humans. 20th Annual Meeting of Chinese Society of Anesthesiology (招待講演). 重慶(中国) 2012年8月31日

Oshima T., Kashiwai A, Hirashima J, Hattori S, Yokota, Nakamura T. Changes in psychological mood and stress after daytime anesthetic practice in residents. 15th WFSA World Congress of Anaesthesiologists. Buenos Aires (Argentina), 2012年3月28日

Oshima T. Activation of anterior prefrontal cortex and serotonergic system may be associated with antinociception during prolonged pedaling exercise in humans. 日本臨床麻酔学会第31回大会日中麻酔討論会 沖縄県・宜野湾市 2011年11月3日

大島 勉、塩谷 賢一、平島 潤子、住谷 泰、横田 美幸、中村 卓、日勤麻酔業務が麻酔科医の気分やストレスに及ぼす影響、日本麻酔科学会第58回学術大会、兵庫県・神戸市、2011年5月19日
齋藤 祐司、大島 勉、中田 善規、エントロピー値からの変動から、全身麻酔中の患者の自発呼吸の出現を予知できるか。日本麻酔科学会第58回学術大会、兵庫県・神戸市、2011年5月20日

〔図書〕(計1件)

横田 美幸、大島 勉、関 誠、診断と治療社、医師賠償保険について、麻酔科研修ノート改訂第2版、総ページ数688(p. 44-49), 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

大島 勉 (OSHIMA, Tsutomu)

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号: 50223805