

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659831

研究課題名(和文) 口腔顔面痛に対するプラシーボ効果の発現機序の解明

研究課題名(英文) The mechanisms of placebo effect on orofacial pain

研究代表者

小林 真之 (KOBAYASHI, Masayuki)

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号：00300830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、口腔顔面疼痛モデル動物におけるプラシーボ効果がどの脳領域で発現するか明らかにすることを目的とした。実験は2段階で行った。まず、口腔顔面領域に慢性疼痛を発症するモデルラットを作製し、プラシーボ鎮痛効果が認められる実験モデルを確立した。第二段階として、モデルラットを用いてPET撮像を行い、対照群と比較して神経活動が有意に増加もしくは減少している領域を同定した。その結果、下歯槽神経切断モデル動物が本実験に適していることが判明した。さらに口腔顔面領域における疼痛の発症により、一次体性感覚野を中心とする脳領域が活性化されることをPET撮像によって明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to explore the activated brain regions responding to placebo effect in a model with orofacial pain. The experiments were divided into two steps: (1) establishment of the model for orofacial chronic pain that is suitable for estimation of placebo effect, and (2) PET imaging to estimate the activated brain regions in awake model rats. We found that the model with inferior alveolar nerve injury is suitable for this study. Furthermore, our PET imaging revealed that orofacial pain principally activated the primary somatosensory cortex.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：プラシーボ 疼痛 大脳皮質 下歯槽神経 モデル動物

## 1. 研究開始当初の背景

プラシーボ効果とは、処方された偽薬を薬であると信じることによって何らかの症状緩和が得られることを言う。痛みの緩和治療において、プラシーボ(偽薬)の投与が鎮痛効果を発揮することは、ヒトを対象とした臨床研究によって科学的に証明されており、いくつかの先進国で偽薬による鎮痛治療が行われている。しかしプラシーボ効果は、非常によく知られた現象であるにもかかわらず、そのメカニズムがほとんど不明であるため、日本では未だ確立された治療として認知されていない。

顎顔面口腔領域における痛みの発現は、歯科医療の中でも大きなウェイトを占めているが、その神経メカニズムについては末梢神経系の研究が中心であり、大脳皮質を含む高次脳でのメカニズムは不明な点が多い。

したがって、歯科医療においてプラシーボ効果を利用した治療を行うためには、その基盤となるメカニズムを解明する必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、

(1) 口腔領域に慢性痛を発現させたラットにおけるプラシーボ鎮痛効果を検出する行動実験系を確立し、

(2) 放射線ラベルした 18F-FDG (フルオロデオキシグルコース, FDG) を用いたポジトロン・エミッション・トモグラフィ (PET) を用いてプラセボ鎮痛効果に関わる脳内の関連領域を解析することを目的として実験を行った。

## 3. 研究の方法

本研究は、二段階に分けて研究を進めた。第一に、口腔顔面領域に疼痛を発症するモデルラットを作製し、プラシーボ鎮痛効果が認められる実験モデルを確立することである。

第二段階として、そのモデルラットを用いて PET 撮像を行い、対照群と比較して神経活動が有意に増加もしくは減少している領域を同定することである。PET 撮像には、覚醒状態における脳賦活領域の同定が可能である FDG 法を用いた。撮像に際しては、小動物に特化した PET カメラを使用し、SPM による統計解析を行うことにより、測定精度の向上を図った。また PET 実験と平行して、PET 実験で明らかにした脳賦活領域の神経活動を記録するために、覚醒動物下での細胞外記録法を確立した。

## 4. 研究成果

### (1) モデルラットの確立

当初計画していた下歯槽神経結紮による神経因性疼痛モデルは、動物間の変動が大き

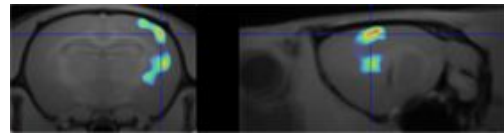
く、本研究には向かないことが明らかになった。これは、結紮する際の手技のばらつきによるものと推定された。そこで、下歯槽神経切断モデルラットを作製したところ、神経損傷の回復過程において著しい疼痛閾値の低下がほぼ全ての個体で認められた。

また予想外の結果として、上顎神経領域の過敏反応が術後 2 週間で観察され、術後 5 週でも継続していることが明らかになった。この点については 今後さらに検討を加えていく予定である。

### (2) PET 撮像

まず、覚醒動物の口腔領域を刺激することによって賦活化される脳領域を FDG-PET 法で明らかにした(Kobayashi et al., J Neurosci Res, 2013)。この実験により、覚醒下での PET 実験の手技および解析の方法を確立することが出来た。

そこで口腔顔面領域に異常な疼痛を発症するモデルラットにおいて、どの脳領域が賦活化されているかを検索した。下図は、覚醒動物において顎顔面領域に侵害刺激を加えた際に得られる脳活動を PET で撮像したものであり、左が冠状断、右が矢状断である。



その結果、主に刺激を加えた反対側の一次体性感覚野に賦活化が認められることが明らかになった。体性感覚野は脳梁を介した投射があることが知られているが、本実験では同側の体性感覚野の賦活は認められなかった。また、大脳皮質以外にも脳幹および視床での痛覚関連領域での活性化を観察することが出来た。

現在プラシーボ効果を検証する行動実験を行っており、本研究を継続していく予定である。

## 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 10 件)

- 1) Koyanagi Y, Oi Y, Yamamoto K, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Fast-spiking cell to pyramidal cell connections are the most sensitive to propofol-induced facilitation of GABAergic currents in rat insular cortex. *Anesthesiology*, in press. 査読有り。
- 2) Komiyama O, Nishimura H, Makiyama Y, Iida T, Obara R, Shinoda M, Kobayashi M,

- Noma N, Abe O, De Laat A, Kawara M (2013) Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci*, 55, 17-22. 査読有り。
- 3) Sato H, Toyoda H, Saito M, Kobayashi M, Althof D, Kulik A, Kang Y (2013) GABA<sub>B</sub> receptor-mediated presynaptic inhibition reverses inter-columnar covariability of synaptic actions by intracortical axons in the rat barrel cortex. *Eur J Neurosci*, 37, 190-202. 査読有り。
- 4) Adachi K, Fujita S, Yoshida A, Sakagami H, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Anatomical and electrophysiological mechanisms for asymmetrical excitatory propagation in the rat insular cortex: in vivo optical imaging and whole-cell patch-clamp studies. *J Comp Neurol*, 521, 1598-1613. 査読有り。
- 5) Ebihara K, Yamamoto K, Ueda K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Cholinergic interneurons suppress action potential initiation of medium spiny neurons in rat nucleus accumbens shell. *Neuroscience*, 236, 332-344. 査読有り。
- 6) Fujita S, Kato R, Cui YL, Terakado M, Suga K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Apomorphine-induced modulation of neural activities in the ventrolateral striatum of rats. *Synapse*, 67, 363-373. 査読有り。
- 7) Teramoto K, Tsuboi Y, Shinoda M, Hitomi S, Abe K, Kaji K, Tamagawa T, Suzuki A, Noma N, Kobayashi M, Komiyama O, Urata K, Iwata K (2013) Changes in expression of growth-associated protein-43 in trigeminal ganglion neurons and of the jaw opening reflex following inferior alveolar nerve transection in rats. *Eur J Oral Sci*, 121, 86-91. 査読有り。
- 8) Kobayashi M, Cui YL, Sako T, Sasabe T, Mizoguchi N, Yamamoto K, Wada Y, Kataoka Y, Koshikawa N (2013) Functional neuroimaging of aversive taste-related areas in the alert rat revealed by positron emission tomography. *J Neurosci Res*, 91, 1363-1370. 査読有り。
- 9) Tomiyama K, Kato R, Hara Y, Kobayashi M, Mishina M, Yanagawa Y, Kinsella A, Koshikawa N, Waddington JL (2013) Phenotypic characterisation of orofacial movement topography in mutants with disruption of amino acid mechanisms: glutamate N2A/B/D [GluR 1/2/4] subtypes and the GABA synthesising enzyme GAD65. *Neuroscience*, 250, 743-754. 査読有り。
- 10) Yamamoto K, Ebihara K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Reciprocal regulation of inhibitory synaptic transmission by nicotinic and muscarinic receptors in rat nucleus accumbens shell. *J Physiol*, 591, 5745-5763. 査読有り。
- 〔学会発表〕(計5件)
- 1) Kato R, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Gustatory neuron profiles in rat reticular thalamic nucleus. 3月18日, 第91回日本生理学会, 鹿児島
- 2) Nakamura H, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Spatial profile of neural excitation in rat somatosensory cortex evoked by electrical stimulation of tooth pulps: an optical imaging study. 3月17日, 第91回日本生理学会, 鹿児島
- 3) Yamamoto K, Ebihara K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Muscarinic suppression of inhibitory synaptic transmission among medium spiny neurons in rat nucleus accumbens. 6月21日, Neuro2013, 京都
- 4) Ebihara K, Yamamoto K, Ueda K, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Cholinergic interneurons suppress action potential initiation of medium spiny neurons in rat nucleus accumbens shell. 6月20日, Neuro2013, 京都
- 5) 小柳裕子, 小林真之, 越川憲明, 大井良之 (2013) Propofolによる抑制性入力の増強効果は抑制性介在ニューロンより錐体細胞において強い. 5月23日, 日本麻酔科学会第60回学術集会, 札幌
- 〔図書〕(計0件)
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)
- 名称:  
発明者:

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

<http://www2.dent.nihon-u.ac.jp/g.pharmacology/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 真之 (KOBAYASHI, Masayuki)  
日本大学・歯学部・准教授  
研究者番号：00300830

### (2) 研究分担者

崔 翼龍 (CUI, Yilong)  
理化学研究所・分子イメージング科学研究  
センター・ユニットリーダー  
研究者番号：60312229

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：