

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462205

研究課題名(和文) Functional connectivity に注目した脊損後疼痛治療法の開発

研究課題名(英文) Functional connectivity after operation for spinal cord injury

研究代表者

石原 正浩 (Ishihara, Masahiro)

大阪大学・医学系研究科・特任研究員

研究者番号：00533803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：5名の慢性期完全運動麻痺胸椎損傷患者に対して自己嗅粘膜移植手術を施行した。5症例中4症例において機能回復を認めた。本症例において術前後に継時的にfMRIを施行したところ、1次解析で、右上肢運動、下肢運動、下肢運動イメージのそれぞれに対して、主に左中心前回および右小脳での妥当な脳賦活図が示された。手術前後で脳賦活部位の減少を認めており、機能回復により脳の効率的な使用によるものであると考えられた。2次解析では、手術前後の下肢運動での比較において左中心後回、左海馬傍回、左淡蒼球での脳賦活の有意な減少を認めた。上記結果により嗅粘膜移植による下肢運動機能の改善に伴い脳活動の変化をとられることができた。

研究成果の概要(英文)：We performed olfactory mucosa transplantation to 5 patients of complete spinal cord injury. 4 patients showed lower extremity functional recovery. Functional MRI was performed before and after operation. Functional MRI showed activation of left precentral gyrus and right cerebellum. In contrast, activation at left postcentral gyrus, left parahippocampal gyrus and left globus pallidus was decreased. We detected alteration of brain activity by lower extremity recovery after olfactory mucosa transplantation.

研究分野：神経再生

キーワード：神経再生 脊髄損傷 嗅粘膜 fMRI

1. 研究開始当初の背景

外傷などによる脊髄損傷での運動障害は終生続き、QOL は大きく損なわれる。現在わが国には約 10 万人の脊髄損傷患者があり、毎年 5000 人以上の新規受傷者がいるといわれている。損傷時の急性期・亜急性期治療法が有効でない現状から、そのほとんどは慢性期患者であり、長期にわたる医療・介護面の本人・家族および社会的負担は大きい。また、脊髄損傷患者の約 60%が何らかの神経因性疼痛に苦しんでいるが、疼痛緩和には有効な対策が打てているとは言えない。

2. 研究の目的

従来、神経因性疼痛に対する研究は、末梢から損傷部を中心とした疼痛に関する研究が主であり、中枢側での痛み伝導路の変化についての詳細はわかっていなかった。しかし、可視化技術の進歩により、特に機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた研究で、脳の機能的活動を補足する試みが行われてきていた。近年、刺激を伴わない安静時の脳活動における脳の領域の継時的信号変化の相関関係を調べることでそれぞれの活動領域の相互関係を評定する機能的結合 (functional connectivity) 解析と呼ばれる試みが関心を呼んでいる。

腰椎術後症候群や複合性局所疼痛症候群などの神経因性疼痛において脳での機能的結合の変化が報告されており、病態に応じて機能的結合の変化が違っていると報告されている。一方、脊髄損傷後の神経因性疼痛においては、動物実験において pilot study が行われたにすぎずその詳細についてはまだ明らかにされていない。

脊髄損傷後神経因性疼痛における脳での機能的結合変化を明らかにすべく、自主臨床試験「慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能再構成および脊髄再生との関連性についての評価」において、1 年以上の経過の両下肢完全麻痺患者に対して、脳における機能的結合解析を行い、脊髄損傷後の神経因性疼痛および運動機能回復に関する脳における機能解析を並行で行うことにより、神経因性疼痛および運動機能回復に関連する機能的結合を同定することにより、脊髄損傷後神経因性疼痛の効率的な改善が図れることが期待される。

3. 研究の方法

自主臨床試験「慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能再構成および脊髄再生との関連性についての評価」において計 5 名の慢性期完全運動麻痺胸椎損傷 (ASIA A および B) 患者に対して自己嗅粘膜移植手術を施行した。本症例において、スクリーニング時・術前リハビリテーション後・術後 6 か月・術後 12 か月の時点で安静時・右手運動イメージ・右手運動時・右下肢運動イメージ・右下肢運動時の fMRI を施行した。

4. 研究成果

自主臨床試験「慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能再構成および脊髄再生との関連性についての評価」において 5 症例中 4 症例において筋電図での筋収縮および ASIA score の改善を認めた。これらの症例に対しての観察期間が終了した。術後 2 年目においては平均 3.75 点の ASIA score の改善を認めた。5 症例とも有害事象を認めなかった。計画前に想定されたような感覚機能の有意な増悪は認めなかった。

一次解析

スクリーニング時・術前リハビリテーション後・術後 6 か月・術後 12 か月の時点で安静時・右手運動イメージ・右手運動時・右下肢運動イメージ・右下肢運動時の fMRI の賦活部位について解析した。

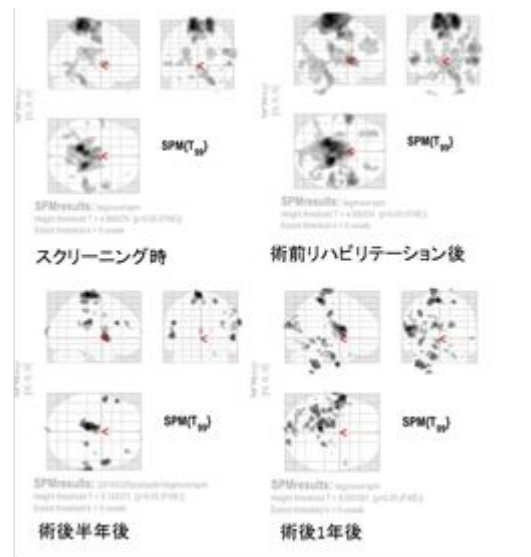


図 1 下肢運動動作時の脳賦活部位の変化 (症例 1)

1 次解析で、5 名に対しての右上肢運動、下肢運動、下肢運動イメージのそれぞれに対して、主に左中心前回および右小脳での妥当な脳賦活図が示された。

多くの賦活図において、手術前後で脳賦活部位の減少 (中心となる部分はしっかりと残っており、無駄な部分が減っている) を認め、手術およびリハビリテーション後の機能回復による、脳のより効率的な使用によるものであると考察される。

二次解析

一次解析のデータを基に、それぞれのタスクでのリハビリ前後もしくは術前後での変化をみたものになります。(増えた賦活部位と減った賦活部位) の解析を行った。

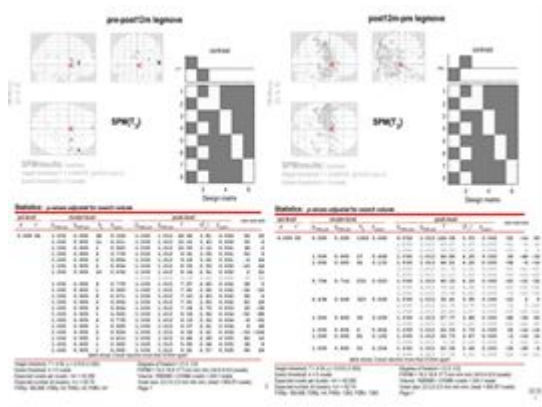


図2 2次解析(下肢運動:術後12か月と術前リハビリテーション後との差分の比較)

2次解析では、リハビリ前後の比較での下肢運動イメージにおいて、左中心後回での賦活減少、手術前後の下肢運動での比較において左中心後回、左海馬傍回、左淡蒼球での脳賦活の有意な減少を認めた。

上記結果により嗅粘膜移植による下肢運動機能の改善に伴い脳活動の変化をとることができた。慢性期脊髄損傷症例に対する神経再生治療による機能回復の評価の指標としてfMRIが有用であることが示された。

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 5 件)

Iwatsuki K, Tajima F, Sankai Y, Ohnishi YI, Nakamura T, Ishihara M, Hosomi K, Ninomiya K, Moriwaki T, Yoshimine T.

Motor evoked potential and voluntary EMG activity after olfactory mucosal autograft transplantation in a case of chronic, complete spinal cord injury: case report. Spinal Cord Ser Cases. 2016 Jan 7;2:15018 査読あり

Iwatsuki K, Tajima F, Ohnishi Y, Nakamura T, Ishihara M, Hosomi K, Ninomiya K, Moriwaki T, Yoshimine T. A Pilot Clinical Study of Olfactory Mucosa Autograft for Chronic Complete Spinal Cord Injury. Neurol Med Chir (Tokyo). 2016 Jun 15;56(6):285-92. 査読あり

Ohnishi Y, Iwatsuki K, Ishihara M, Shikina T, Shinzawa K, Moriwaki T, Ninomiya K, Ohkawa T, Umegaki M, Kishima H, Yoshimine T.

Isolation of human adult olfactory sphere cells as a cell source of neural progenitors. Stem Cell Res. 2015

Jul;15(1):23-9. 査読あり

Moriwaki T, Iwatsuki K, Mochizuki-Oda N, Ohnishi Y, Ishihara M, Umegaki M, Ninomiya K, Yoshimine T.

Presence of trans-synaptic neurons derived from olfactory mucosa transplanted after spinal cord injury. pine (Phila Pa 1976). 2014 Jul 15;39(16):1267-73. 査読あり

Ishihara M, Mochizuki-Oda N, Iwatsuki K, Kishima H, Ohnishi Y, Moriwaki T, Umegaki M, Yoshimine T. Primary olfactory mucosal cells promote axonal outgrowth in a three-dimensional assay. J Neurosci Res. 2014 Jul;92(7):847-55. 査読あり

[学会発表](計 1 件)

石原正浩、小田紀子、岩月幸一、二宮貢士、森脇崇、吉峰俊樹
嗅粘膜組織による神経軸索誘引効果の検討 第30日本脊髄外科学会 平成27年6月25日 北海道立道民活動センター かでる2.7

[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

6. 研究組織

(1)研究代表者

石原 正浩 (ISHIHARA, Masahiro)
大阪大学, 医学系研究科, 特任研究員
研究者番号: 00533803

(2)研究分担者

岩月 幸一 (IWATSUKI, Koichi)

大阪大学, 医学系研究科, 准教授

研究者番号: 80346204

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

()