



Evaluation of brain activation related to resting pain using functional magnetic resonance imaging in cynomolgus macaques undergoing knee surgery

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-10-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 一ノ瀬, 初美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000245

博士（医学）一ノ瀬 初美

論文題目

Evaluation of brain activation related to resting pain using functional magnetic resonance imaging in cynomolgus macaques undergoing knee surgery

（膝関節手術を受けたカニクイザルにおける安静時疼痛に関連する脳活動の機能的磁気共鳴画像法による評価）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

疼痛を評価する実験で霊長類を使用することは、げっ歯類を使用するよりも、疼痛刺激の処理に関与する脳領域が人間に類似している点で有利である。一方、霊長類は負傷してもそれを隠そうとするなどして、疼痛の強さと行動が必ずしも一致せず、疼痛の客観的な評価がしにくい点で不利である。霊長類を用いた実験においては、客観的な疼痛の評価法の確立が必要とされている。機能的磁気共鳴画像法（fMRI）は、血液中の酸素化ヘモグロビンの増加により T2 *値が上昇することを利用して脳血流の増加をとらえ、活性化している脳領域を可視化することが可能である。fMRI を用いて様々な種類の疼痛が、脳の活性化として客観的に評価されている。本研究は、膝関節手術を受けたカニクイザル (*Macaca fascicularis*) の疼痛モデルを開発し、膝関節手術後の安静時疼痛による脳の活性化を確認することを目的とした。

〔材料ならびに方法〕

4 頭のカニクイザルに対してケタミンで麻酔を行い、片側の膝の大腿骨顆部への骨軟骨移植手術を行った。プロポフォールによる軽麻酔下に、術前と術後 48 時間以内に、3.0 T の MRI 装置を用いて fMRI を撮像し、術後はモルヒネなしでの撮影と、モルヒネ投与後の撮影を行った。fMRI の解析では、関心領域を左右の島皮質と帯状皮質に設定し、それぞれ時間—信号強度曲線を作成した。得られた時間—信号強度曲線は、4 個体を合わせて分析するためのソフトウェアを使用して補正した。ベースラインよりも信号強度が上昇した領域を疼痛信号発生区間とし、その他の時間を信号安定時として統計画像解析を実施し、Z 値 > 1.96 を統計的に有意とみなした。この研究は、浜松ファーマリサーチ動物実験委員会によって承認を受け実施した（承認番号：HSTIRB-319）。

〔結果〕

右島皮質の Z 値は、術前 0.74、術後 0.96、術後モルヒネ投与後 0.51 であった。左島皮質の Z 値は、術前 1.03、術後 3.06、術後モルヒネ投与後 1.21 であった。帯状皮質の Z 値は術前 1.05、術後 3.09、術後モルヒネ投与後は 1.38 であった。手術前の fMRI では有意な脳の活性化は認められなかった。手術後、帯状皮質と手術と反対側の島皮質において脳の活性化がみられ、手術前よりも有意に大き

かった。モルヒネ投与後、術後安静時痛による活性化は帯状皮質と島皮質ともに減少した。この脳の変化は4頭全てのカニクイザルで観察された。

〔考察〕

本研究では、片側膝関節の手術後、MRI 撮像中の追加刺激なしで帯状皮質と手術と反対側の島皮質の活性化がみられた。過去の文献から帯状皮質と島皮質は侵害受容処理に関係する脳領域であるとされており、本研究での帯状皮質と島皮質の活性化は、膝関節手術後の安静時痛をとらえていると考えられる。この活性がモルヒネにより減少したことは、帯状皮質と島皮質が疼痛の認識に関与していることを支持している。また本研究では、疼痛の大きさと行動が必ずしも一致しない霊長類において fMRI は疼痛の客観的な指標となり得ること、fMRI の撮影中に追加刺激を行わない安静時痛の観測も可能であることが明らかとなった。今後の、外傷や手術による安静時痛の研究や鎮痛剤の開発研究に役立つ結果となった。

〔結論〕

fMRI は、片側膝関節への手術により引き起こされた術後の安静時疼痛を、疼痛に関連した脳領域の活性化として可視化することができ、霊長類における疼痛の客観的な評価に利用できる。