



Brain activation in a cynomolgus macaque model of chymopapain-induced discogenic low back pain: a preliminary study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 後迫, 宏紀 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003707

博士（医学） 後迫 宏紀

論文題目

Brain activation in a cynomolgus macaque model of chymopapain-induced discogenic low back pain: a preliminary study

（キモパpainを用いて誘発したカニクイザル椎間板性腰痛モデルにおける脳活動; 予備実験）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

マウスやイヌなどの椎間板性腰痛動物モデルの問題点として、痛みの評価が困難であり、4足歩行のために椎間板への力学的負荷がヒトと異なることが挙げられる。モデル動物としては2足歩行可能なサルが適しており、椎間板への力学的負荷がヒトと類似している。その他の動物モデルと同様に、痛みの評価は困難であるが、脳の形態がヒトと類似しているため、サルとヒトとのfunctional MRI (fMRI)の比較が可能である。fMRIは痛みに対する脳神経活動に伴う脳血流変化を客観的に評価できるため、痛みのバイオマーカーとして期待されている。我々は、ヒトと椎間板の生体力学性および脳領域の役割に近いカニクイザルの腰椎椎間板内にコラゲナーゼを注入し、椎間板性疼痛モデルを作成した。本研究の目的は本モデルに対し腰部刺激後にfMRIを撮影し、サルの腰痛関連脳活動を解明することである。

〔対象ならびに方法〕

本研究は浜松医科大学の動物実験委員会に承認済みであり、浜松ファーマリサーチとの共同研究契約を結んでいる。実験動物は4匹の雄カニクイザル（全例4歳齢、体重4-5 kg）を用い、injection群（透視下経皮的L4/5髄核吸引後に1 mg/mL キモパpainを0.3 mL注入; n=2）、aspiration群（L4/5髄核吸引のみ; n=2）とした。腰痛定量法として、覚醒下にあるサルに対してL4/5レベル背部正中から右2 cmの部位にて加圧計測装置を用い、立位姿勢にて痛みによる表情変化までの刺激閾値（3回の平均値）を計測した。脳活動評価のため、プロポフォール鎮静下にfMRI(3-T MRI)を腹臥位にて撮影した（処置前、処置後1、3、7、14日）。Block-designとして、注射シリンジを用いた刺激装置を用い、30秒おきに痛み刺激を繰り返した。fMRIデータはSPM12にて解析した。

〔結果〕

Injection群/ aspiration群の平均疼痛刺激閾値は、投与前1.4/ 1.4 kg、投与後1日0.6/ 1.4 kg、3日0.7/ 1.5 kg、7日1.0/ 1.4 kg、14日1.2/ 1.5 kgであった。キモパpain注入後7日間のinjection群は、aspiration群と比して刺激閾値が低く（ $p < 0.05$ ）、徐々に閾値が上昇し、投与後14日には差はなかった。一方、aspiration群の刺激閾値に変化はなかった。キモパpain注入後7日間のinjection群は、fMRI

にて二次体性感覚野 (SII)および島皮質 (Ins)の活動が増加していた。その他の fMRI は脳活動を認めなかった。

[考察]

従来、実験動物における疼痛試験は、刺激に対する回避行動が指標とされてきたが、より客観的な評価方法として、我々はプロポフォール鎮静下での fMRI 測定により、痛みを感じる脳領域の同定を行った。本研究の結果より、コラゲナーゼ誘発性椎間板性腰痛モデルでは、腰部圧迫刺激に対して、SII および Ins の活性が生じることが明らかになった。また、過去の研究において、抗がん剤誘発性神経障害性疼痛モデルでは冷感刺激に対して SII および Ins の活性化が生じた。Pregabalin, duloxetine, tramadol の 3 剤を評価した結果、duloxetine のみが行動的に有効性を示し、SII および Ins の活性化を抑えた。また、術後痛モデルでは圧刺激によって、主として SII および Ins が活性化し、morphine, pregabalin, diclofenac の 3 剤を評価した結果、morphine のみが行動的に有効性を示し、SII および Ins の活性化を抑えた。さらに、自然発症の子宮内膜症サルでは、腹部への圧刺激に応じて疼痛反応を呈し、その他のモデルと異なり視床の活性化が生じた。この疼痛反応に対し、morphine, meloxicam, acetaminophen の有効性を検討したところ、morphine のみが行動的に有効性を示し、視床の活性化を抑えた。急性疼痛では SII および Ins、慢性疼痛では視床の脳活動を増加させ、痛みの違いにより脳の活性化部位が変化する可能性が示唆された。

[結論]

カニクイザル椎間板性腰痛モデルでは、SII および Ins の脳活動を増加させ、疼痛刺激閾値低下と fMRI による脳活動が矛盾しなかった。本研究は疼痛バイオマーカーとしての fMRI の有用性を証明し、この領域での新規治療薬開発には、カニクイザルを用いた fMRI 解析が有効な手段になると考える。