

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 慢性の痛み解明研究事業
(英語) Research Project on Elucidation of Chronic Pain

研究開発課題名： (日本語) 慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ
—精神心理学的・神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発—
(英語) A translational research on chronic pain:
The elucidation of the pathology and development of the evaluation
method from the psycho-neuro-immunological aspects

研究開発担当者 (日本語) 九州大学病院 講師 細井 昌子
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University Hospital, Lecturer, Masako Hosoi

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発課題名：
(日本語) 慢性疼痛患者における生物心理社会的評価法の開発
(英語) The development of biopsychosocial evaluation on chronic pain
patients

研究開発分担者 (日本語) 九州大学病院 講師 細井 昌子
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University Hospital, Lecturer, Masako Hosoi

分担研究開発課題名：
(日本語) 慢性疼痛患者における誘導ミクログリア様細胞(iMG)を使った診断シ
ステムの開発
(英語) The development for diagnostic system of chronic pain using blood
induced microglia-like (iMG) cells

研究開発分担者
所属 役職 氏名： (日本語) 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点 特任准教授 加藤 隆弘
(英語) Innovation Center for Medical Redox Navigation,
Kyushu University, Research Associate Professor, Takahiro Kato

分担研究開発課題名：

(日本語) 慢性疼痛動物モデルにおける精神心理的障害に伴う痛覚異常に関する基礎研究

(英語) Basic research for pain abnormality accompanying psychophysiological dysfunction in a model of chronic pain

研究開発分担者

所属 役職 氏名： (日本語) 九州大学大学院 薬学研究院 ライフイノベーション分野
教授, 津田 誠

(英語) Department of Life Innovation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Professor, Makoto Tsuda

分担研究開発課題名：

(日本語) 慢性疼痛患者の精神医学的評価に関する臨床研究

(英語) Clinical study on psychiatric evaluation of patients with chronic pain

研究開発分担者

所属 役職 氏名： (日本語) 大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合 小児発達学研究所・精神医学 准教授 橋本 亮太

(英語) Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University, Hamamatsu University School of Medicine, Chiba University and Fukui University, Associate Professor, Ryota Hashimoto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

1) 慢性疼痛患者における生物心理社会的評価法の開発 (細井)

これまでの研究で慢性の局所痛 (CLP) と慢性広範囲痛 (CWP) に関連した心理社会的因子における違いが示唆されてきた。しかし、CLP と CWP において家族機能の観点からの相違については評価されてこなかった。我々は CWP と CLP に関連した違いを明らかにするために、第 3 次医療において横断研究を行った。CLP126 人と CWP75 人について、家族評価デバイス (FAD) を用いて家族機能を調べたところ、CLP 患者と比べて、CWP 患者は役割と情緒的関与において家族機能低下が認められた (Hayaki C et al., Medicine, 2016)。我々の知見より CWP の治療や予防にとって、慢性疼痛患者の家族機能低下について治療初期より同定し介入することが重要であることが示唆された。

2) 慢性疼痛患者における末梢血の単球由来の誘導ミクログリア様細胞 (iMG) を使った診断システムの開発 (加藤、細井)

線維筋痛症患者や対照健常人を対象として、ヒト末梢血の単球由来ミクログリア様細胞 (iMG 細胞) を用いた慢性疼痛患者の客観的バイオマーカー評価法開発を推進してきた。線維筋痛症患者由来 iMG 細胞では健常者由来 iMG 細胞と比較して、ATP 刺激後の TNF- α 発現が有意に亢進していることを見出

すことに成功した。さらに、この値と臨床データとの相関を解析したところ、主観的な疼痛の程度（重症度）との有意な正の相関を認めた。本発見は、疼痛患者の iMG 細胞解析が痛みの重症度の客観的バイオマーカーになる可能性を示唆している。

3) 慢性疼痛動物モデルにおける精神心理的障害に伴う痛覚異常に関する基礎研究(津田)

母子分離飼育モデルにおいて神経障害性疼痛が悪化した。社会的敗北ストレス負荷モデルでは、神経障害性疼痛の発症に変化はないが、疼痛回復期での再ストレス負荷によりストレス経験マウスで疼痛の再燃傾向があった。ストレス負荷後、末梢マクロファージの脳への浸潤が観察され、ストレス群で細胞数の増加傾向が認められたものの大きな変化はなかった。ミクログリアへの遺伝子導入のため、Iba1 プロモーターの選択的配列を同定し、同配列搭載ウイルスを脳実質内へ微量注入してミクログリアへの遺伝子導入が確認できた。しかし、ニューロンへの漏込も同時に観察され、選択性と導入効率の更なる向上が必要となった。脳ミクログリアとニューロンの in vivo ダブルイメージングの可視化マウスを作製し、両細胞のイメージングに成功した。

4) 慢性疼痛患者の精神医学的評価に関する臨床研究（橋本）

医療法人 行岡医学研究会行岡病院の線維筋痛症専門外来の初診患者に DSM-5 による精神医学的診断を行い、347 例の初診患者のうち、94.6%の患者が何らかの精神疾患に罹患していた。これらのうちで、身体症状症が69.4%と最も多く、続いて持続性抑うつ障害と大うつ病性障害がそれぞれ14.8%と14.5%で多かった。本データは論文投稿中である。次に、Pain Vision System や Pathway System による精神疾患における疼痛特徴の検討を行い、精神疾患患者や健常者での測定を行った。自閉スペクトラム症 15 例、健常者 15 例のデータから、自閉スペクトラム症では、疼痛耐性に対する主観的痛みが低下していることが見出された (Yasuda et al., Ann Gen Psychiatry, 2016)。

Abstract in English

1) The development of biopsychosocial evaluation on chronic pain patients (Masako Hosoi)

Previous studies have shown differences in the psychosocial factors related to chronic localized pain (CLP) and chronic widespread pain (CWP). However, no studies have done an evaluation of differences between CLP and CWP from the viewpoint of family functioning. We did a cross-sectional study in a tertiary care setting to investigate possible differences in the relation of CWP and CLP to family functioning. Patients with CLP (N = 126) or CWP (N = 75) were assessed for family functioning by the Family Assessment Device (FAD) and a comparison was done. Compared to patients with CLP, patients with CWP showed a lower functional status for Roles and Affective Involvement (Hayaki C et al, Medicine, 2016). Our findings suggest that early identification and interventions for the family dysfunction of chronic pain patients are important to the treatment and prevention of CWP.

2) The development for diagnostic system of chronic pain using blood induced microglia-like (iMG) cells (Takahiro Kato, Masako Hosoi)

Using a technique to induce microglia-like (iMG) cells from human blood, we herein compared the activation of iMG cells between fibromyalgia patients and healthy volunteers. TNF- α mRNA and

protein levels were significantly increased in ATP-stimulated iMG cells from fibromyalgia patients, and this expression levels were significantly correlated with severity of pain and mental manifestations. Microglia-derived TNF- α may be a possible key modulating factor of fibromyalgia, and future translational research is needed to establish a novel diagnostic system and therapeutic strategies against fibromyalgia.

3) Basic research for pain abnormality accompanying psychophysiological dysfunction in a model of chronic pain (Makoto Tsuda)

We showed that maternally isolated mice displayed aggravated neuropathic pain behavior. Social defeat stress did not affect the development of neuropathic pain, but in recovery phase, neuropathic pain tended to be re-emerged by re-challenging the social stress. We further examined infiltration of peripheral macrophages in the brain and found a tendency to increase the number of infiltrated macrophages. To introduce a gene of interest in microglia in vivo, we identified a sequence of the promoter of Iba1 and microinjected a viral vector containing the promoter to the brain parenchyma. While the viral injection labeled microglia, some neurons were also labeled, suggesting a need to further improve the selectivity and efficiency of viral transfection. In in vivo imaging of brain microglia, we created a mouse line for visualizing microglia and neurons simultaneously and successfully visualized both cells.

4) Clinical study on psychiatric evaluation of patients with chronic pain (Ryota Hashimoto)

Psychiatric diagnosis with DSM-5 was performed on 347 first visit patients with chronic pain in Fibromyalgia clinic at Yukioka Hospital. 94.6% of patients of 347 cases were diagnosed as psychiatric illnesses. Of these, somatoform disorders were the most frequent at 69.4%, followed by Dysthymic disorder and major depressive disorder at 14.8% and 14.5% respectively. This data is being submitted to the manuscript. Next, we examined pain characteristics in mental illness by Pain Vision System and Pathway System, and measured in patients with psychiatric disorders and healthy subjects. From the data of autism spectrum disorders (15 cases) and healthy subjects (15 cases), subjective pain to pain tolerance was found to decrease in autism spectrum disorders (Yasuda et al., Ann Gen Psychiatry, 2016).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 20 件、国際誌 8 件)

1. Kohro Y, Sakaguchi E, Tashima R, Tozaki-Saitoh H, Okano H, Inoue K, **Tsuda M.**, A new minimally-invasive method for microinjection into the mouse spinal dorsal horn. Scientific Reports. 2015, 5, 14306.
2. 平川奈緒美, **細井昌子**, 受傷機転以外にも家族の問題が影響していた慢性痛の 2 症例: 家族葛藤に関する情報の重要性 (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント: 私の診療現場から, ペイ

3. 福元智子, 細井昌子, 過活動な患者に過干渉な私? ~外来でのマインドフルネス認知療法の試み~ (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント:私の診療現場から, ペインクリニック, 2015, Vol.36, No.5, 667-76
4. 山本一嗣, 細井昌子, 言葉や笑顔の力を実感した慢性痛の3症例: 漢方や Narrative Based Medicine で治療関係を安定化させる慢性痛に対する心身医療の実践 (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント:私の診療現場から, ペインクリニック, 2015, Vol.36, No.6, 809-16
5. 清水大喜, 細井昌子, 高次脳機能障害と医療不信が関与していた慢性痛の治療: 事件は会議室で起こっているのか, 現場で起きているのか? (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント:私の診療現場から, ペインクリニック, 2015, Vol.36, No.7, 973-9
6. 渡邊友希, 細井昌子, 顎関節症咀嚼筋痛障害の治療と治療者の思い: 顎関節症を専門とする私も失感情症... (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント:私の診療現場から, ペインクリニック, 2015, Vol.36, No.8, 1087-93
7. 岩城理恵, 細井昌子, 慢性痛患者の苦しみと向き合う視点: 心身医学的見地から(特集 慢性痛の漢方治療), 薬局 (別冊) 2015, Vol 66, No.9, 88-93
8. 田邊豊, 細井昌子, 50歳台女性の慢性痛3症例の 治療経験: “タラレバ”で感じる ペインクリニックの関わり方 (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント:私の診療現場から, ペインクリニック, 2015, Vol.36, No.9, 1259-65
9. 渡邊恵介, 細井昌子, 神経障害痛患者に対する 27年にわたる治療方針の変化: リハビリテーションへの動機づけが困難であった患者と新しい治療関係構築に至った治療者の気づき (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント:私の診療現場から, ペインクリニック 2015, Vol.36, No.10, 1381-8
10. 細井昌子, 幼少期の親の過干渉ストレスと慢性痛: 心療内科臨床と久山町研究からのメッセージ, 佐賀県精神保健福祉協会だより「心の健康」, 2015, 67
11. 細井昌子, 柴田舞欧, 安野広三, 岩城理恵, 早木千絵, 西原智恵, 須藤信行, 生き方習慣病としての慢性痛: 久山町研究, 心療内科臨床から 慢性痛難治化のスリーヒット理論まで, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2015, Vol.46, No.10, 674-80
12. 境 徹也, 細井昌子, 適切な心理的距離を保つことが有用であった慢性痛の2症例: 患者の思い込み, 医師の思い込み (コメント) 連載 慢性痛の心理アセスメント:私の診療現場から, ペインクリニック, 2015, Vol.36, No.11, 1551-9

13. 細井昌子, 慢性痛の心身医学：心理社会的因子の同定と自律神経失調に伴う苦悩の理解, 心身医学, 2015, Vol.55, No.11, 1208-16
14. 細井昌子, 柴田舞欧, 岩城理恵, 安野広三, 慢性痛難治化の心理社会的因子—養育スタイルとアレキシサイミア—, 最新医学, 2016, Vol.71, No.1, 104-7
15. 細井昌子, 柴田舞欧, 岩城理恵, 安野広三, 慢性痛に対する認知行動療法—有効に作用するための条件を 心身医療の現場から考える—, *Practice of Pain Management*, 2016, Vol.6, No.4, 222-34
16. 細井昌子, I. 慢性痛の種類 3 社会的痛み, 慢性痛の心理療法 ABC, 2016, 13-6
17. 荒木登茂子, 細井昌子, VI. TOPICS 1 怒りと痛み, 慢性痛の心理療法 ABC, 2016, 264-7
18. 細井昌子, VI. TOPICS 7 過活動, 慢性痛の心理療法 ABC, 2016, 286-9
19. 安野広三, 細井昌子, VI. TOPICS 8 養育の問題 2) 愛着スタイル, 慢性痛の心理療法 ABC, 2016, 295-8
20. 柴田舞欧, 細井昌子, VI. TOPICS 8 養育の問題 3) 親子葛藤・同胞葛藤, 慢性痛の心理療法 ABC, 2016, 299-302
21. Tashima R, Mikuriya S, Tomiyama D, Shiratori-Hayashi M, Yamashita T, Kohro Y, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, **Tsuda M**. Bone marrow-derived cells in the population of spinal microglia after peripheral nerve injury. *Scientific Reports*. 2016, 6, 23701.
22. Matsumura Y, Yamashita T, Sasaki A, Nakata E, Kohno K, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Imai T, Kuraishi Y, **Tsuda M**, Inoue K. A novel P2X4 receptor-selective antagonist produces anti-allodynic effect in a mouse model of herpetic pain. *Scientific Reports*. 2016 6, 32461.
23. Masuda T, Ozono Y, Mikuriya S, Kohro Y, Tozaki-Saitoh H, Iwatsuki K, Uneyama H, Ichikawa R, Salter MW, **Tsuda M**, Inoue K. Dorsal horn neurons release extracellular ATP in a VNUT-dependent manner that underlies neuropathic pain. *Nature Communications*. 2016, 7, 12529.
24. Yasuda Y, **Hashimoto R**, Nakae A, Kang H, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Hagihira S, Takeda M, Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: a case control study, *Ann Gen Psychiatry*, 15:8, 2016.

25. **加藤隆弘**, 扇谷昌宏, **細井昌子**, 神庭重信: 疼痛におけるミクログリア仮説解明のための橋渡し研究—ヒト末梢血由来ミクログリア様細胞 (iMG 細胞) の臨床研究応用—. *細胞*, 48(8), 369-372, 2016
26. Yamashita T, Yamamoto S, Zhang J, Kometani M, Tomiyama D, Kohno K, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, **Tsuda M**. Duloxetine inhibits microglial P2X4 receptor function and alleviates neuropathic pain after peripheral nerve injury. *PLoS One*. 2016, 11, e0165189.
27. Chie Hayaki MD *, Anno J, Shibata M, Iwaki R, Kawata H, Sudo N, **Hosoi M**. Family dysfunction: A comparison of chronic widespread pain and chronic localized pain, *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49): e5495.
28. Ohgidani M, **Kato TA***, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A, Microglial CD206 gene has potential as a state marker of bipolar disorder. Kanba S: *Frontiers in Immunology*, 7, 676, 2017 Jan [doi: 10.3389/fimmu.2016.00676]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **橋本亮太**、大井一高、山森英長、安田由華、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、多施設共同研究の意義と日本における現状：欧米に勝つための戦略とは？、口頭、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会合同年会、2014/9/29、国内
2. 安田由華、**橋本亮太**、中江文、康紅玲、大井一高、山森英長、藤本美智子、萩平哲、武田雅俊、自閉症スペクトラム症における感覚過敏についての研究、ポスター、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会合同年会、2014/9/29、国内
3. 三木健司、**橋本亮太**、史賢林、行岡正雄、TKA 術後遷延疼痛の実際 米国でのオピオイドの蔓延 (Opioid therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty) 口頭、第 42 回日本関節病学会、2014/11/7、国内
4. Nakazawa T, **Hashimoto R**, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Umeda-Yano S, Kiyama Y, Konno K, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ohnuma T, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto H, Watanabe M, Manabe T, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. Brain-enriched sorting nexin family proteins regulate spine morphogenesis and are associated with risk for schizophrenia, ポスター, 2014 American College of Neuropharmacology (ACNP), 2014/12/9, 国外
5. 三木健司、史賢林、**橋本亮太**、行岡正雄、森成志、赤木将男、機能的疼痛、中枢機能障害性疼痛としての線維筋痛症の病態と望ましい治療体系、口頭、2015 日本整形外科学会、2015/5/24、国内

6. **Hashimoto R**, Yasuda Y, Nakae A, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Kou K, Hagihira S, Miki K, Yukioka M, Takeda M, Comorbidity of psychiatric disorders in chronic pain, 口頭, 12th World Congress of Biological Psychiatry 2015, 2015/6/17, 国外
7. M. Ohgidani, **T.A. Kato**, **M. Hosoi**, R. Iwaki, N. Sudo, S. Kanba, Translational Research of Chronic Pain Patients using Human Blood-induced Microglia-like (iMG) Cells, ポスター, WFSBP 2015, 2015/6/18, 国外
8. 扇谷昌宏, **加藤隆弘**, **細井昌子**, **津田 誠**, 早川宏平, 須藤信行, 神庭重信, Translational Research of Chronic Pain Patients using Human Blood-induced Microglia-like (iMG) Cells, 口頭, 第 58 回日本神経化学学会年会, 2015/9/12, 国内
9. 扇谷昌宏, **加藤隆弘**, **細井昌子**, **津田 誠**, 早川宏平, 須藤信行, 神庭重信, ヒト末梢血由来ミクログリア細胞を用いた慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ, 口頭, 第 45 回日本神経精神薬理学会, 第 37 回日本生物学的精神医学会, 2015/9/24, 国内
10. 史賢林, 三木健司, **橋本亮太**, 行岡正雄, 整形外科医として線維筋痛症患者をどう診るか, どう取り組んでいくか, 口頭, 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会, 2015/10/3, 国内
11. **橋本亮太**, 線維筋痛症の精神医学的アプローチによる鑑別診断・構造化治療とそのコツ, 口頭, 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会, 2015/10/4, 国内
12. 史賢林, 三木健司, **橋本亮太**, 行岡正雄, 線維筋痛症の鑑別診断と治療の実際～整形外科医の立場から, 口頭, 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会, 2015/10/4, 国内
13. **橋本亮太**, 意見交換のためのコメンテーター口頭, 「慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究」班「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究」班合同班会議, 2016/2/24, 国内
14. M. Ohgidani, **T.A. Kato**, **M. Hosoi**, **M. Tsuda**, K. Hayakawa, N. Sudo, S. Kanba, Translational Research of Chronic Pain Patients using Human Blood-induced Microglia-like (iMG) Cells, ポスター, 30th CINP Congress of Neuropsychopharmacology, 2016/3/5, 国外
15. 安野広 三, **細井昌子**, 柴田舞欧, 岩城理恵, 早木千絵, 西原智恵, 須藤信行, 認知的フュージョンは慢性疼痛患者の痛み強度と生活機能障害, 抑うつ症状に関連する, 口頭, 第 57 回日本心身医学会総会, 2016/6/4, 国内
16. 早木千絵, **細井昌子**, 安野広三, 柴田舞欧, 岩城理恵, 河田浩, 須藤信行, 広範囲痛における家族機能の障害: 限局痛との比較, 口頭, 第 57 回日本心身医学会総会, 2016/6/4, 国内

17. 扇谷昌宏、加藤隆弘、細井昌子、津田 誠、早川宏平、橋本亮太、須藤信行、神庭重信、線維筋痛症の病態解明に向けたトランスレーショナル研究: ミクログリアの異常活性と TNF- α 、口頭、第 46 回日本神経精神薬理学会年会、2016/7/3、国内
18. Anno K, Hosoi M, Shibata M, Iwaki R, Hayaki C, Kawata H, Sudo N, Family function is associated with pain disability and depression of patients with chronic pain, ポスター, The 17th Asian Congress on Psychosomatic Medicine, 2016/8/21, 国内
19. Hayaki C, Hosoi M, Anno K, Shibata M, Iwaki R, Kawata H, Sudo N, Chronic widespread pain and family dysfunction: comparison with chronic localized pain, ポスター, The 17th Asian Congress on Psychosomatic Medicine, 2016/8/21, 国内
20. 扇谷昌宏、加藤隆弘、細井昌子、津田 誠、早川宏平、早木千絵、岩城里恵、橋本亮太、井上和秀、須藤信行、神庭重信、線維筋痛症とミクログリア由来 TNF- α : ヒトミクログリア様細胞を用いたトランスレーショナル研究、口頭、第 38 回日本生物学的精神医学会第 59 日本神経化学会大会、2016/9/9、国内
21. Hayaki C, Anno K, Shibata M, Iwaki R, Kawata H, Sudo N, Hosoi M, Family Dysfunction: A Comparison of Chronic Widespread Pain and Chronic Localized Pain, ポスター, 16th World Congress on Pain, 2016/9/27, 国内
22. Anno K, Shibata M, Iwaki R, Hayaki C, Kawata H, Sudo N, Hosoi M, Family Function is Associated with the Physical and Psychological Function of Patients with Chronic Pain, ポスター, 16th World Congress on Pain, 2016/9/29, 国内
23. Hosoi M, Ohgidani M, Kato T, Iwaki R, Hayaki C, Sudo N, Kanba S, TNF α Response is Associated with the Clinical Pain Outcomes of Fibromyalgia Patients: An Evaluation Done with Human Blood-Induced Microglia Like Cells (iMG), ポスター, 16th World Congress on Pain, 2016/9/29, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脳の中の脇役ミクログリアが身体や心を操る?, 加藤隆弘, 第一回九大脳科学サイエンスカフェ, 2016.3.30, 国内

(4) 特許出願

なし