

論文の内容の要旨

論文題目 ヒトを対象とした神経障害性疼痛の研究

氏名 土田 陸平

国際疼痛学会の「痛み」の定義が、2020年に「実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こりうる状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快な体験」へと更新された。この変更は、痛みには常に身体的苦痛と精神心理的苦痛が混在していることを理解し、そしてその双方を評価すべきであることを改めて注意喚起されたものである。痛みを適切に評価し治療する際は、その痛みの発症機序を考える必要がある。身体器質的な原因の痛みの発症機序は、大きく2つに大別することができ、がんの内臓浸潤や骨転移によるがん性疼痛に代表される侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛である。

神経障害性疼痛とは、その伝導経路である体性感覚神経系の損傷や病変によって、直接に引き起こされる痛みで、様々な慢性疼痛疾患の中でも重症度が高いことが知られている。このように、神経障害性疼痛に対する診断法の確立や病態解明は、世界的な健康問題として認識される慢性疼痛の解決のために必須である。

当教室では、神経障害性疼痛と肥満との関連性および術後痛とメタボリック症候群関連サイトカインとの関連性 (*Pain Res Manag.* 2016; 2016: 2487924., *Anesth Analg.* 2019; 128: 563-568.) や、Adiponectin receptor 1 遺伝子多型の開腹術後痛とがん性疼痛の重症度への影響 (*Medicine (Baltimore).* 2020; 99: e18924.) を報告している。今回、神経障害性疼痛を発症する疾患の中で、脊髄～馬尾神経の中樞神経が障害された癒着性くも膜炎と、がん治療に伴い末梢神経系が障害される化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN: Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy) について、前者は画像を用いた新たな診断方法の提案と、後者は発症機序に関わるリゾホスファチジン酸 (LPA: Lysophosphatidic Acid) 受容体について遺伝子多型の解析を行ったのでそれぞれ報告する。

研究 1) 腰部癒着性くも膜炎を診断するための仰臥位および伏臥位での磁気共鳴画像法を使用する新しい画像所見

背景：腰部癒着性くも膜炎は変性の神経障害性疾患であるが、明確な基準がないために診断をするのが困難である。我々は、馬尾神経の重力による髄腔内の移動性に着目し、磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて癒着性くも膜炎の新しい画像所見について検討した。

方法：本研究に、腰痛や下肢痛がある腰部癒着性くも膜炎のリスク因子がある High-risk 群として患者 17 名と、腰痛や下肢痛があるがリスク因子のない No-risk 群として患者 18 名が参加した。患者は仰臥位と伏臥位の両方で MRI 検査を受けた。第 2 腰椎レベル (L2) か

ら第5腰椎/仙椎レベル (L5/S) の間を、体軸断面方向 T2 強調画像にて 11 スライス撮影し、各スライスの画像について硬膜嚢内の低信号領域の合計に対する背側半分の低信号領域の割合を算出した。

結果：4つの腰椎レベル (L4 upper、L4 middle、L5 middle、L5/S) では、硬膜嚢内の背側半分の低信号領域の割合が、High-risk 群では、No-risk 群よりも相対的に大きかった。No-risk 群では、すべての腰椎レベルにおいて、仰臥位での背側半分の低信号領域の割合が、伏臥位での低信号領域の割合よりも有意に高かった。しかし、High-risk 群では、いくつかの腰椎レベルにおいて、仰臥位と伏臥位の間で、硬膜嚢の背側半分の割合に有意な差は認められなかった。

結論：腰部癒着性くも膜炎のリスク因子のある患者では体位変換による MRI 上で、馬尾神経が硬膜嚢内を重力方向に移動する可動性が失われていた。

研究 2) リゾホスファチジン酸受容体 1 の遺伝子多型は化学療法誘発性末梢神経障害の発症と関連している

背景：化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) は、神経毒性のある薬剤によって引き起こされ、神経障害性疼痛を特徴とする。基礎研究からリゾホスファチジン酸 (LPA) が CIPN に関与していることが示されている。さらに、LPA のシグナル伝達は、LPAR1 から LPAR6 遺伝子によってコードされる LPA 受容体 1 から 6 (LPAR1-6) を介して行われる。CIPN の発症における LPAR1-6 の関与を明らかにするために、化学療法を受けている患者における LPAR1-6 の遺伝子多型を調べた。

方法：乳がんまたは卵巣がんに対して化学療法を受けている患者 621 人を探索群として、LPAR1-6 遺伝子の 219 の一塩基多型 (SNP) と CIPN 発症の関連を調べるため、遺伝子関連解析を行った。この解析は探索的な性質のため、多重性は考慮せず; $P < 0.05$ は有意とした。次に検証群として、同疾患で化学療法を受けている 191 人の患者を対象に、SNP と CIPN 発症との関連を解析し、探索群で得られた有意差がついた SNP と比較検討した。この検証的研究では、LPA 受容体サブタイプすべての関連 SNP について、多重性考慮を適用した。

結果：探索的研究によって (実験 1)、LPAR1 の 5 つの SNP と LPAR3 の 3 つの SNP が有意になったが、LPAR2、LPAR4、LPAR5、LPAR6 の SNP では CIPN の発症と有意な関連は見られなかった。検証的研究によって (実験 2)、LPAR1 遺伝子の 2 つの SNP (rs10980665 と rs2418124) のみが CIPN の発症と有意に関連していた。

結論：解析して得られた SNP には、major allele、hetero、minor allele の分布に偏りは見られたが、LPAR1 を介した LPA シグナル伝達が CIPN の発症と関連していることを示し、化学療法による神経毒性の発現に関与していることが示唆される。LPAR1 の遺伝子多型を化学療法の開始前に評価することで CIPN の発症を予測することや、LPAR1 が将来的な CIPN の予防や治療の薬剤開発のターゲットとして、重要な候補となる可能性がある。

神経障害性疼痛は、国際的にも慢性疼痛疾患の中でも最も重症度が高く QOL 障害が著しいため、その診断法の標準化と早期診断スクリーニングの開発が進んでいる。また、神経障害性疼痛の発症機序が十分に解明されていない為、神経障害性疼痛に対する治療方針はあるものの、その原因療法は未だ無い。

本研究では、このような臨床的問題意識から、神経障害性疼痛の診断・スクリーニングの向上を目的に、腰部癒着性くも膜炎を非侵襲的な MRI を用いた観察研究によって、馬尾神経の癒着を示唆する可動性の低下所見の可視化に成功した (*Pain Pract.* 2020; 20 :34-43.)。また、CIPN については、基礎研究で発症原因分子の 1 つとして特定されている LPA 受容体の SNP を明らかにし、LPA に基づく発症機序の可能性を臨床研究で初めて明らかにした。

神経障害性疼痛は、特異的な治療薬が無いだけでなく、対症療法薬の選択肢も少ない。また症状自体が持続的かつ不快であり、痛みだけでなく QOL の低下につながりやすく、うつ病などの精神疾患さえも引き起こす。こうした身体的不調から生じた精神心理的不安は、神経障害性疼痛を慢性化への移行を促し、疼痛の重症化へと誘導する。今後は疼痛自体を 1 つの疾患として捉え、遺伝学的アプローチを用いた高精度医療 (Precision Medicine) によって、がん治療のように個々にあった医療を提供できる体制が、疼痛に対しても広く普及すべきである。