

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2019年4月24日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 ウイルス・再生医科学研究所

職 名 非常勤講師

氏 名 稲田 有史

助 成 の 種 類	平成30年度 ・ 研究活動推進助成		
申請時の科研費 研究課題名	神経障害性疼痛に対する外科的治療法と末梢神経再生メカニズムに関する研究		
上記以外で助成 金を充当した 研究内容	該当なし		
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) ウイルス・再生医科学研究所・准教授・中村 達雄		
発表学会文献等	Nakamura T, Inada Y, Shigeno, K : Artificial sensory organs: latest progress Japanese Journal of Artificial Organs, 21, 17-22, 2018 Yuji Inada, et al. A prevention system for blood donation-related neuropathic pain: A prospective multi-center mega-trial study with the Japanese Red Cross, 2018, Lancet Hematology under submission. 稲田有史、中村達雄、諸井慶七郎、森本 茂『指神経損傷後神経因性疼痛(NP)並びにCRPS type II に対するPGA-Collagen tubeを用いた生体内治療の長期成績』第61回日本手外科学会、東京都、2018年4月27. 稲田有史、萩原祐介、中村達雄、諸井慶七郎、森本 茂『Painful leg and moving toesを呈した阻血性の後脛骨神経不全麻痺の2例』、第9回日本末梢神経学会、山口県、2018年9月7日.		
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円	
	使用した助成金額	1,000,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額
		犬用飼料DS-A 外	789,917
		アルカリボタン電池 外	8,434
		Samsung SSD 860 EVOシリーズ	63,504
		Canon PIXUS TS5030S A4インクジェット複合機プリンタ	32,184
SSD AS-UN1TSSD		69,800	
セボフレン吸入麻酔液	36,161		
当財団の助成につ いて	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 発展する可能性を秘めた本学の研究課題を世に出してゆく上で、極めてありがたく有意義であると感じました。		

【成果の概要】

神経障害性痛とりわけCRPS-II型に分類される複合性神経因性疼痛に対しては、局所の外科処置は症状を悪化させるため、外科的アプローチは禁忌とされてきた。これまでのCRPSに対する治療は、薬物治療が中心であったが、しかし臨床では内科治療ではコントロールできないCRPSが多く、新しく開発された中枢に対する薬物療法も効果は限定的で副作用も強かった。

こういった状況下で、我々は末梢神経の再生用の人工神経管（PGA-C tube）を開発し、2002年より今日までに250症例350本以上の臨床使用経験を積み上げてきた。その過程で難治性のCRPS-II患者に対して、人工神経を用いて再生治療を行うと、驚くべき事に9割近い患者でgood & excellentの回復が見られることを発見し報告した（2006.8.19 第17回末梢神経学会）（Neurosurgery 55, 2004）（Pain 117, 2005）。また坐骨神経を殿部で完全切断した症例では人工神経で再建すると、14年間経過を観察したところ、運動神経と感覚神経、両者の再生を客観的に証明できた（JBJS-Case Connector: 7e-7, 2017）。この前代未聞・空前絶後であろう長期観察例で特に注目すべきことは患者が回復過程で再生痛を一切訴えなかった点である。その科学的根拠を解明するための基礎実験を行うべく本研究を考案した。

複合性局所疼痛症候群（CRPS）の動物モデルとしてはCRPS type-Iでは阻血モデルと人為的骨折によるfractureモデルが、またCRPS type-IIでは神経結紮モデルが使われてきた。中でもラットの坐骨神経を結紮するBenettモデルが疼痛医学の標準モデルであった。しかし大型実験動物における難治性の疼痛モデルはこれまでなく、そのため基礎医学研究と臨床との間にギャップができて、基礎実験の成果が臨床に反映する妨げとなっていた。すなわち、従来のラットやマウスの病態モデルでは臨床に近い外科処置モデルが作れず、効果判定が正確にできないためである。

そこで我々はビーグル犬の神経障害性疼痛モデルを作成して、これによる神経障害性疼痛との関連とアロデニア発生メカニズムを解明したいと考え、その準備を行った。慢性疼痛の病態に関しては1900年にSudeckが捻挫や骨折後に急速に生ずる疼痛を伴った腫脹と骨粗鬆症を報告し、この現象が過剰な炎症反応に因るものと推測した。本研究では炎症性サイトカインの発現に関しても、大型実験動物モデルを使わないと検証不能な髄液や局所での解析を行う予定であった。CRPSの疼痛に関しては中枢の深い関与も報告されている。この大動物モデルでfMRで疼痛の脳内マッピングを試みるべく、本研究部門ではMR装置を使った脳活動の解析を続けている（Azuma T, Mol Imaging Biol, 13, 2011）が、本研究ではこの経験と技術を応用し、患部に疼痛刺激を与えたときの脳のマッピングを行い、通常の痛みとアロデニアとの違いを解析する準備を続けている。このようなアプローチはこれまで世界的にも例がない。残念ながら本年度も研究課題は採択されなかったが、研究の重要性は日本学術振興会の審査委員にもアピールできていると思う。この方向の研究は、今後その重要性を増して行くと予想され、本研究は更に発展するように継続していきたいと考えている。