

WNK シグナル阻害薬の ケミカルライブラリー スクリーニング



内 田 信 一

Shinichi Uchida

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学 教授

Professor, Department of Nephrology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

Chemical library screening for WNK
kinase signaling inhibitors

Profile

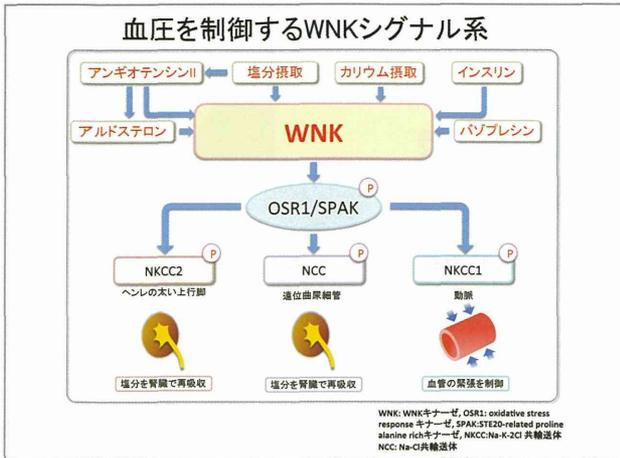
1985年 東京医科歯科大学医学部卒業
1989年 東京医科歯科大学大学院医学研究科内科学博士
課程修了
2014年 東京医科歯科大学腎臓内科学 教授
専門領域: 腎臓内科学、高血圧症、膜輸送体蛋白

M.D. 1985, Tokyo Medical and Dental University.
Ph.D. in Internal Medicine, 1989, Tokyo Medical and
Dental University.

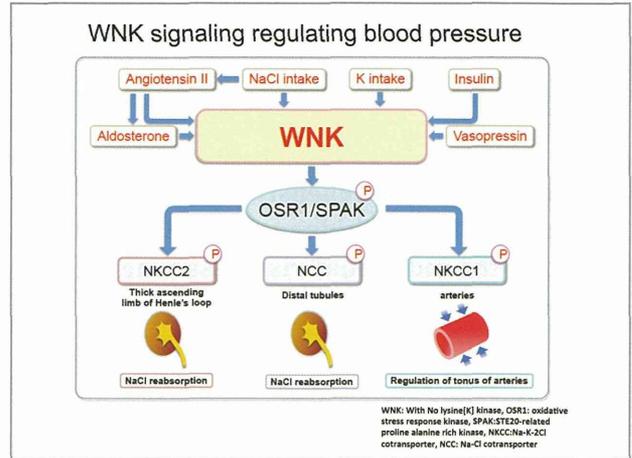
Abstract

慢性腎臓病（CKD）の進展阻止の重要な方策の一つが血圧の良好なコントロールであることは論を待たない。よって本研究では、新たな作用機序により降圧効果以上の腎機能保護作用を併せ持つ降圧薬の開発をめざした。我々は新規の塩分感受性高血圧症の病態を世界に先駆けて解明し、血圧を制御する新たなリン酸化刺激伝導系(WNKキナーゼシグナル伝達系)を発見した(Cell Metab 2007)。現在までの我々の研究成果で、本シグナル系の阻害は、強力な塩分排泄作用・血管拡張作用を示し、またこの系はメタボリックシンドロームのような高インスリン状態で活性化していることも判明し、CKDの原因として増加中のこのような患者群に効果的に働く薬剤となる。これらの特徴および未発表データから、本シグナル系阻害薬は現代のCKD患者にとって有用なCKD治療薬となる可能性が浮上した。本研究では、ケミカルライブラリースクリーニングによるWNKシグナル伝達系阻害薬の探索を、新規スクリーニング系の立ち上げから行い、その成果を得たので報告する。

Since we discovered WNK kinase signaling involved in the molecular pathogenesis of a hereditary salt-sensitive hypertensive disease, pseudohypoaldosteronism type II, we have clarified several evidence that WNK signaling inhibition could be an ideal drug target for CKD. Therefore, we conducted chemical library screenings for WNK signaling inhibitors by developing new screening methods. We show the data of the screenings and the properties of some seed compounds identified.



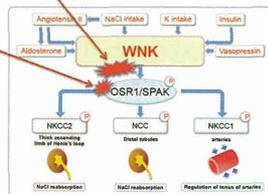
1



1

目的・方法

1. 蛍光相関分光法(FCS)を利用した2分子の結合阻害を指標としたスクリーニング系の立ち上げ
→ WNK-SPAK 結合阻害薬
2. 直接キナーゼ阻害薬の探索
→ SPAK阻害薬



2

Purpose and Methods

1. To inhibit WNK signaling, we tried to find compounds to disrupt the binding of WNK to SPAK since the signal transduction is dependent of the binding. This strategy would help to identify more specific inhibitors for WNK signaling rather than direct kinase inhibitors. For this purpose, we developed a novel HTP screening system to detect binding of two molecule using fluorescent correlation spectroscopy (FSC).
→ WNK-SPAK binding inhibitors
2. We also tried to screen direct kinase inhibitors for WNK signaling. We developed ELISA system to detect SPAK kinase activity in vitro, and screened chemical libraries using this system.
→ SPAK kinase inhibitors



2

結果

1. 蛍光相関分光法を利用した2分子の結合阻害を指標としたスクリーニング系の立ち上げ
→ WNK-SPAK 結合阻害薬

新規スクリーニング系の立ち上げと、培養細胞系での阻害作用の確認。動物レベルでの毒性の軽減とシグナル伝達阻害作用の増強を、誘導体展開にて検討中。
2. 直接キナーゼ阻害薬の探索
→ SPAK阻害薬

培養細胞系、動物レベルでの阻害効果の確認。ATP非感受性であり、アロステリック阻害による特異性の確保。高血圧モデルでの効果を確認中。

3

Results

1. WNK-SPAK binding inhibitors

We succeeded to generate a novel HTP screening system to detect the binding of WNK and SPAK. Using this screening system, we screened a TMDU chemical library, and found several seed compounds to disrupt the binding. The efficacy of the compounds to inhibit the signaling from WNK to NKCC1 and NCC was confirmed in cultured cells. We are now trying to modify the seeds to reduce the toxicity for animal study.
2. SPAK inhibitors

A high sensitivity ELISA system to measure SPAK kinase activity was generated and used for screening for chemical library screening. Several promising seeds were found, and some of them are effective in mice in inhibiting SPAK activity in kidney and arteries and in reducing blood pressure. Fortunately, the mode of inhibition appeared to be ATP-insensitive, suggesting their less cross reactivity to other kinases.

3

特定健康診査による個人リスク評価に基づく、 保健指導と連結した効果的な 慢性腎臓病 (CKD) 地域連携システムの 制度設計



渡辺 毅

Tsuyoshi Watanabe

福島県立医科大学 教授

Professor, Fukushima Medical University

Design of the comprehensive health care system for chronic kidney disease (CKD) based on the individual risk assessment by Specific Health Checkups

Profile

S49年東大(医)卒業。東大病院、茨城県立中央病院、京大病院を経て、S58年ミシガン州立大留学。H4年東大第一内科助教授、H9年福島県立医大第三内科教授。組織改変で、同腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科主任教授。

He received MD/PhD from Univ. of Tokyo. After working at Univ. of Tokyo, Ibaragi Pref. Hospital, Kyoto Univ., and Michigan State Univ., he took a position of associate professor 1992 at First Depart. of Internal Med., Univ. of Tokyo, then moved to Fukushima Medical University as a professor of medicine 1997.

Abstract

本研究は特定健診による個人のリスク評価に基づく、健診・保健指導、かかりつけ医および腎臓専門医の連携が有機的に結合した総合的CKD地域診療システムの確立を目的とする。

全国27都道府県の自治体国保を中心とする保険者の特定健診受診者コホート群から延べ約230万件のデータを収集し、最長4年間の個人データの経年的観察が可能な解析用データファイルを作成した。その解析から、特定健診受診者におけるCKD発症進展に関連する生活習慣病前駆病態や生活習慣などの新たに注目すべきリスク要因が抽出された。さらに一部保険者(3県50市町村)の特定健診受診者データと人口動態調査死亡個票を突合し、死亡情報付き解析用データファイルを別途作成した。現在、特定健診受診者の心血管病および死亡アウトカムの実態とそのリスク要因の解析を進めている。

一方、国内の既存疫学データや、統計データも活用して腎臓病健診の費用効果と財源影響を分析し、特定健診において尿蛋白のみを必須検査項目とする現状と、血清クレアチニンを必須検査に追加することのいずれもが、医療経済的効率の観点から妥当と考える知見を得た。

CKDの視点からの本研究の一連の成果は、CKDを含む生活習慣病発症進展予防のための個人のリスク評価法の確立、健診・保健指導プログラムの改善、それに連携し医療経済にも配慮した効果的な保健医療連携システムの構築に資するものと考えられる。

The present study aimed to establish a comprehensive healthcare system for chronic kidney disease (CKD) based on the individual risk assessment by Specific Health Checkups (SHC).

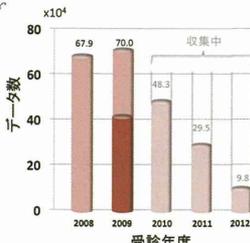
We compiled a total of 2.3 million data from participants of SHC in 27 prefectures nationwide over a period of four years. The results of cross-sectional and longitudinal analyses shed light on new notable risk factors such as prodromal state of lifestyle-related diseases and lifestyle per se that are associated with the onset and/or progression of CKD. Furthermore, we have undertaken the analysis of risk factors for cardiovascular disease and mortality of participants of SHC by collating the data of SHC and Vital Statistics Survey Death Forms provided by MHLW. Meanwhile, our cost-effectiveness and budget impact analyses on CKD mass screening indicated that both dipstick urine test and serum creatinine assay would be acceptable as healthcare costs.

The achievement of our study from the viewpoints of CKD might be contributory to establish individual risk assessment procedures for prevention of onset and progression of lifestyle-related diseases including CKD, to reform health check-ups and health guidance programs, and to develop cost-effective and efficient system for collaboration among public health service, primary care physicians and specialists.

全国特定健診コホート群の横断的・縦断的観察研究

データ収集

- 保険者と契約
- 自治体国保が約90%
- 27都道府県、200以上の市町村
- 初年度（2008年）は約6割の受診者で血清クレアチニンが測定されていた。

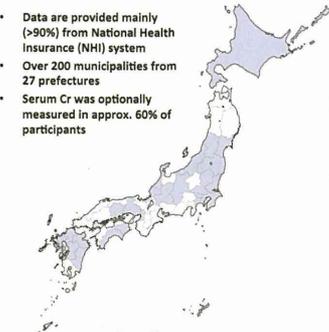
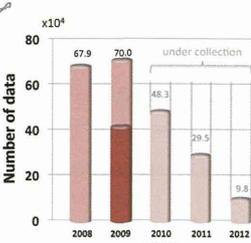
- 約60%の受診者が翌年連続して受診。→個人突合により個人の経年的観察が可能
- 縦データで約2.25万件（2013年11月現在）
- 最長4年間の観察が可能な標準解析ファイルを作成

1

Cross-sectional/ longitudinal analyses of risk in nationwide cohort of Specific Health Checkups (SHC) participants

Data collection

- Data are provided mainly (>90%) from National Health Insurance (NHI) system
- Over 200 municipalities from 27 prefectures
- Serum Cr was optionally measured in approx. 60% of participants

- Approx. 60% of participants successively participated in the following year. →longitudinal observation
- Total 2.25 million data (as of Nov. 2013)

1

抽出された主なCKD発症進展因子の候補

縦断解析

生活習慣病またはその前駆状態

- 正常高血圧から高血圧への移行 (CKD、蛋白尿の新規発症)
- 正常高血圧 (男性) (蛋白尿の新規発症)
- 収縮期血圧(140mmHg以上) (より速い経年的腎機能低下)
- TG/HDL-C比 (CKDの新規発症)
- 血清尿酸値 (男≥5.7, 女≥4.4) (より速い経年的腎機能低下)

体重・生活習慣因子

- 高BMI、低BMI (CKD新規発症)

横断解析

生活習慣病またはその前駆状態

- 正常高血圧の高血圧前症(非肥満男性) (CKD)
- 前糖尿病状態 (蛋白尿)
- 糖尿病における脈圧高値 (蛋白尿)
- GGT (蛋白尿)

体重・生活習慣因子

- 20歳時からの10kg以上の体重増加 (40-59歳) (CKD)
- 就寝前2時間以内の夕食 (蛋白尿)
- 朝食非摂取 (蛋白尿)

2

Candidate for risk factor of CKD extracted from study population

Longitudinal analyses

Lifestyle related diseases or prodromal state of them

- Transition from non-hypertension to hypertension (new onset of CKD)
- High-normal BP (prehypertension) in men (new onset of proteinuria)
- Systolic BP (≥140 mmHg in subjects without proteinuria) (rapid decline of eGFR)
- TG/HDL-C (new onset of CKD)
- Serum uric acid (≥5.7 mg/dl in man, ≥4.4mg/dl in women) (rapid decline of eGFR)

Body weight or lifestyle

- High BMI, low BMI (new onset of CKD)

Cross-sectional analyses

Lifestyle related diseases or prodromal state of them

- High-normal BP (prehypertension) in men without obesity (CKD)
- Prediabetes (proteinuria)
- Pulse pressure in diabetics (proteinuria)
- GGT (proteinuria)

Body weight or lifestyle

- Weight gain more than 10 kg after 20 year of age (40-59 yr) (CKD)
- Supper within two hours before bedtime (proteinuria)
- Skipping breakfast (proteinuria)

2

死亡アウトカム、死因情報の抽出（進行中）

2008年度特定健診受診者における2008.4.1~2012.12.31の死亡者

都道府県 (市町村)	受診者	死亡者	%
沖縄県 (9市町村)	69,335	851	1.23
茨城県 (9市町村)	39,968	514	1.29
福島県			
福島市	17,548	267	1.52
会津若松市*	9,295	116	1.14
*2008.4.1~2011.12.31			
合計	136,146	1,790	1.31

死亡者の年齢分布

死因 (ICD10コード分類) 対照

死因 (ICD10コード分類) 対照

- 893
- 101
- 387 (21.6%)
- 204

3

Collating "Death Form" data with SHC data (in progress)

Deaths between Apr. 1, 2008 and Dec. 31, 2012 among SHC participants of 2008

	Number of participants	deaths	%
Okinawa prefecture (39 municipalities)	69,335	851	1.23
Ibaraki prefecture (9 municipalities)	39,968	514	1.29
Fukushima prefecture			
Fukushima city	17,548	267	1.52
Alzuwamatsu city*	9,295	116	1.14
*Apr. 1, 2008-Dec. 31, 2012			
Total	136,146	1,790	1.31

Distribution of the death age among SHC participants of 2008

Causes of death

Approx. 0.3-0.35% / year

21.6%

3

糖尿病性腎症ならびに 腎硬化症の診療水準向上と 重症化防止にむけた調査・研究



和田 隆 志

Takashi Wada

金沢大学血液情報統御学 教授

Professor and Director, Department of Laboratory Medicine,
Kanazawa University

Establishment of clinicopathological
diagnoses and related biomarkers for
diabetic nephropathy and nephrosclerosis

Profile

1988年 金沢大学医学部卒
1992年 大学院博士課程修了
1995年- ハーバード大学留学
1997年
2006年 金沢大学附属病院腎臓内科長
2007年 金沢大学血液情報統御学 教授
専門領域: 腎臓病、糖尿病性腎症

1988 Graduate School of Medicine, Kanazawa Uni-
-1992 versity
1995 Research Fellow in Renal Division, Brigham
-1997 and Women's Hospital, Harvard Medical
School
2006 Director, Division of Nephrology, Kanazawa
University Hospital
2007 Professor and Director, Department of Labo-
ratory Medicine, Kanazawa University

Abstract

本研究では、1) 全体研究として、糖尿病性腎症レジストリーの拡充と解析、2) 診療水準向上に向けて、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の重症度を反映する病理診断への手引きの作成、3) 早期診断・重症化防止のためのバイオマーカー開発を行った。

1) 日本腎臓学会と密接に連携し、尿検体収集・腎生検例が含まれた長期経過観察可能な糖尿病性腎症レジストリーを継続・拡充した。平成26年12月末現在、17施設から腎症前期から顕性腎症に至る607例が登録され、479例の経時データが蓄積された。予後、予後関連因子を解析し、収集された尿検体によるバイオマーカー候補を検証している。

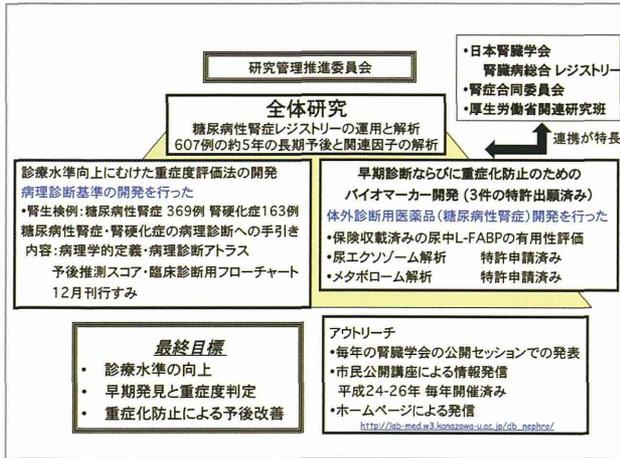
2) 13施設より、腎生検した糖尿病性腎症369例、腎硬化症163例を集積した。これらより、「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」を刊行した。両疾患の病理学的定義、診療標準化・水準向上にむけた病理診断項目とその定義、病理アトラス、腎予後を推定する臨床・病理スコアを提言した。

3) 尿L-FABPは優れた予後予測因子となる可能性が示された。また、尿エクソゾーム、メタボローム解析により、早期診断、予後予測に有用な分子群が同定された。

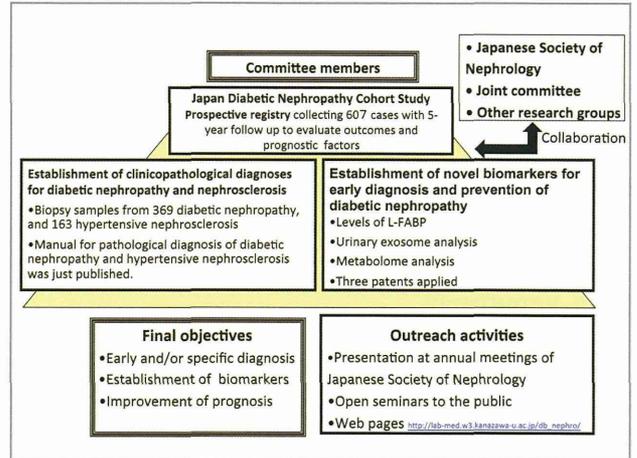
本研究では、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の予後改善につながる公共性の高い研究を展開した。これらを通じて、診療水準向上と重症化防止に向けた総合的システム構築につながり、両疾患の予後改善が期待される。

We have been doing research for diabetic nephropathy and hypertensive nephrosclerosis on diagnosis and development of novel biomarkers to improve prognosis. We have established new prospective registry of Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNCS). We are collecting clinical data from 607 participants. Future analysis of JDNCS will provide us informative, clinical insights into the epidemiology, and kidney and cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients in Japan. Further, in this nation-wide study, we demonstrated the importance of pathological findings as risk factors for kidney and cardiovascular events in biopsy-proven Japanese diabetic and nephrosclerosis patients. Kidney biopsy specimens and clinical data were collected from 369 patients with diabetic nephropathy and 163 patients with hypertensive nephrosclerosis in 13 centers. This nation-wide study revealed that specific pathological parameters (presence of subendothelial space widening, advanced interstitial cell infiltration, and glomerulomegaly) were predictors for kidney and cardiovascular events in patients with preserved eGFR and normo- to microalbuminuria. Finally, we have been investigating novel biomarkers for early diagnosis, prognosis of diabetic nephropathy through analyses of L-FABP levels, metabolome and urinary exosome. We have several promising candidates for biomarkers based on these results. These will provide keys for better understanding and prognosis of these diseases.

Presentation slide



1



1

まとめ (1)

全体研究

- 日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーと密接に連携し、糖尿病性腎症レジストリーが進行している。現在、607例が登録され、5年間経過観察し、479例の経時データを蓄積している。
- 腎予後・心血管病変・総死亡と予後関連因子を検討している。腎予後では推算GFR低値、non-HDLコレステロール高値が予後関連因子である。
- 347例に経時的な尿検体収集を行っていることが特長である。本検体を用いたバイオマーカー分科会の新規シース探索、既存シースの検証など、本研究内でも密接に連携している。

診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

- 13施設より、予後が判明している腎生検532例 (糖尿病性腎症 369例、高血圧性腎硬化症 163例) を収集し検討した。
- 糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の病理学的定義を提言した。
- 診療水準の標準化・向上にむけて、糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の病理診断評価項目とその定義を示し、典型的な病理像を診断用アトラスとしてまとめた。
- 重症化予防にむけて、糖尿病性腎症の腎予後を推定する臨床・病理スコアを策定した。
- 糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャートを提案した。
- 上記の「糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」が平成26年12月に刊行した。腎臓学会・糖尿病学会・高血圧学会・腎病理学会の代表から序文を寄稿頂いた。

2

Summary (1)

Diabetic nephropathy registry

- In cooperation with Japanese Society of Nephrology, Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study is in progress. At present, 607 cases are registered and followed up for 5 years to evaluate outcomes and prognostic factors.
- Low eGFR and high non-HDL cholesterol levels are possible risk factors to kidney events.
- This registry also collects urinary samples, which will provide the development and validation of novel biomarkers for diabetic nephropathy.

Establishment of clinicopathological diagnoses for diabetic nephropathy and nephrosclerosis

- From 13 centers, we collected and examined 532 cases of kidney biopsy-proven diabetic nephropathy (369 cases), and hypertensive nephrosclerosis (163 cases).
- We already published a manual for pathological diagnosis of diabetic nephropathy and hypertensive nephrosclerosis, composing of ① pathological definitions of diabetic nephropathy and hypertensive nephrosclerosis, ② an atlas including characteristic pathological pictures, and ③ clinical / pathological scores to estimate prognosis of diabetic nephropathy to standardize and improve prognosis.
- We also proposed a clinical flow chart for the diagnosis of these two diseases.

2

まとめ (2)

早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発

- 保険収載された尿中L-FABPの臨床的有用性を評価した。糖尿病性腎症例の複合エンドポイント (脳卒中、心筋梗塞、ASO、透析導入、死亡) への診断能が高いことが判明した。
- 尿エクソソーム解析・メタボローム解析にて、Wilms tumor 1 (WT1)、trophoblast glycoprotein (Tpgb) など診断マーカー候補が抽出され、糖尿病性腎症における病態解析、診断キット作成が進んでいる。
- 特許出願を3件行った。

アウトリーチ

- 毎年度末の公開成果報告会、日本腎臓学会学術総会の公開セッションにて成果報告を行っている。
- 毎年の市民公開講座ならびにHPによる情報発信を行っている。
- 日本腎臓学会・日本糖尿病学会・日本透析医学会・日本病態栄養学会からなる糖尿病性腎症合同委員会で経過を報告するなど、関連学会と密接に連携し、情報の共有と発信を行っている。

3

Summary (2)

Establishment of novel biomarkers for early diagnosis and prevention of diabetic nephropathy

- Urinary levels of L-FABP were prognostic for composite endpoints (kidney events, cardiovascular events and all-cause mortality).
- Analyses of exosome and metabolome revealed promising candidates for biomarkers including Wilms tumor 1 (WT1) and trophoblast glycoprotein (Tpgb).
- Development of detection systems is in progress.
- Three patents were already applied.

Outreach activities

- Research presentations have been made at annual meetings, and also at public session of Japanese Society of Nephrology.
- Open seminars were held each year and providing information on the website.
- Cooperating closely with related academic societies, we share and provide information.

3

IgA腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み



鈴木 祐介

Yusuke Suzuki

順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

Associate Professor,

Juntendo Graduate School of Medicine, Nephrology

Clinical trial for early detection of IgA nephropathy by novel pathogenetic biomarkers in medical checkup examinee with hematuria

Profile

1990-1993年 国立病院医療センター
1993年- 順天堂大学大学院 腎臓内科学・免疫学
1999-2003年 マドリッドオートノマ大学（スペイン）リサーチフェロー
現在 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

1990 National Medical Center Hospital
-1993
1993 Post-doctoral course in Nephrology and Immunology, Juntendo University Faculty of Medicine
1999 Madrid Autonoma University (Spain):
-2003 Research fellow

Abstract

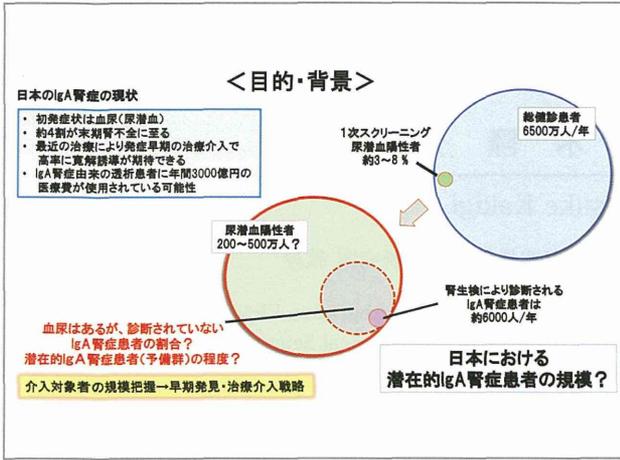
IgA腎症は指定難病であるが、近年発症早期の介入により高率に寛解誘導できる治療法が開発されつつある。本邦の発達した検尿システムは、慢性腎臓病の早期発見・重症化予防に寄与してきた。しかし健診でIgA腎症の初発症状である「血尿」を指摘されても、その臨床判断が標準化されていないため、放置され治療時期を逸し透析移行した患者が非常に多く、IgA腎症由来透析患者の年間医療費は3000億円と推測される。我々は、IgA腎症の病因に関わる糖鎖異常IgAを含む複数の新規バイオマーカーを見出し、それらを用いたIgA腎症診断スコア法を創出した。今回IgA腎症早期発見に向けた基礎研究として、スコア法の変法（スクリーニングスコア）を用い、1次健診の尿潜血陽性者における潜在的IgA腎症患者の規模を検証した。1都3県（宮崎、沖縄、山形）17健診施設における17万人以上の受診者の7000人超の尿潜血陽性者から、同意を得た約2700検体の解析を行った。さらに、約600名の臨床転帰・スコアを追跡解析した。その結果、IgA腎症の可能性の高い陽性判定者は、尿潜血陽性者の約1割いることが判明した。一方、高リスク・同意率施設の結果を基に、潜在的IgA腎症の母集団比率は0.3~1.4%と推定された。以上より、本スコア法により1次健診の膨大な尿潜血陽性者から要観察・介入群の潜在的IgA腎症を絞り込み可能なことが実証された。本研究結果は、IgA腎症関連透析医療費の永続的削減を期待できる施策にむけたエビデンスとして重要である。



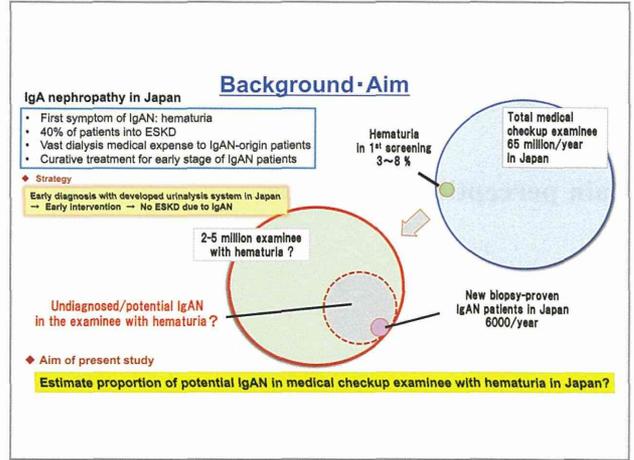
Large medical expense for dialysis due to IgA nephropathy (IgAN) is a serious problem in Japan. Although Japanese well-organized urinalysis sys-

tem have contributed to the prevention in severe progression of CKD, absence of standardization in clinical judge of hematuria, known as an initial symptom of IgAN, have increased IgAN patients belated in treatments. Since curative treatments for early-stage of IgAN patients are now available, new strategy for early detection and diagnosis in the urinalysis system is urgently required for the expense burden reduction. We recently found novel pathogenetic biomarkers in IgAN, such as underglycosylated IgA1 and related immunocomplexes, and generated scoring systems for IgAN diagnosis with these biomarkers. Present study aimed to estimate proportion of potential IgAN patients in medical checkup examinee with hematuria by the scoring system. Serum samples from around 2800 examinee with hematuria in more than 170,000 medical-checkup examinee from 17 medical centers over the country were analyzed and scored. We found around 10% and 0.3-1.4% of potential IgAN in the examinee with hematuria and original survey population in the 1st screening, respectively. Present findings demonstrated that this scoring system is able to assess specific population to follow or intervene from the large numbers of medical checkup examinee with hematuria. Future accuracy improvement and implementation of this scoring system are important for new policy against the enormous medical expense in Japan.

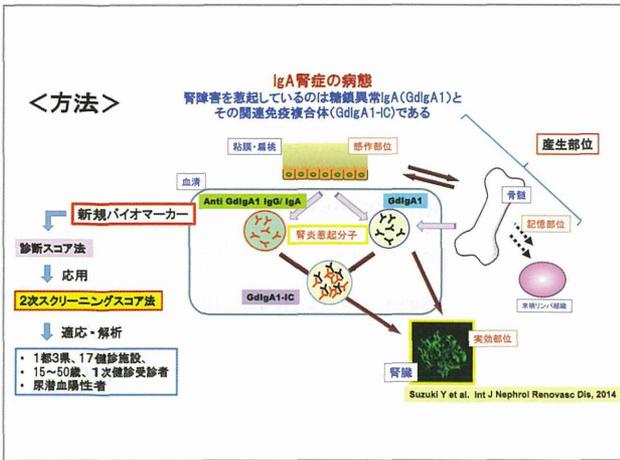
Presentation slide



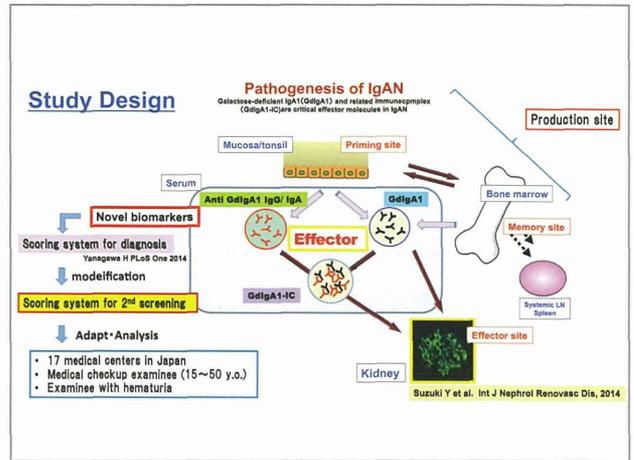
1



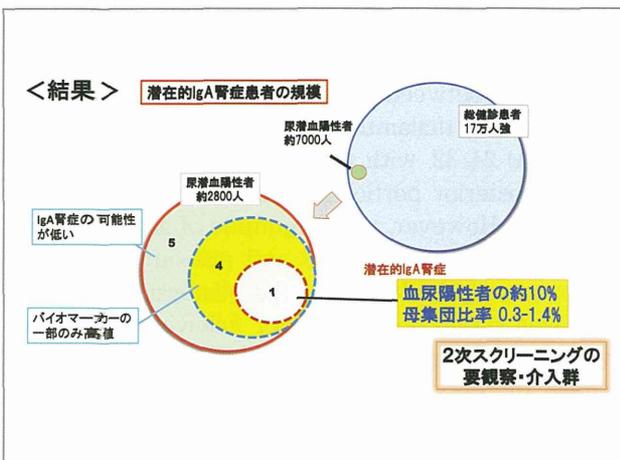
1



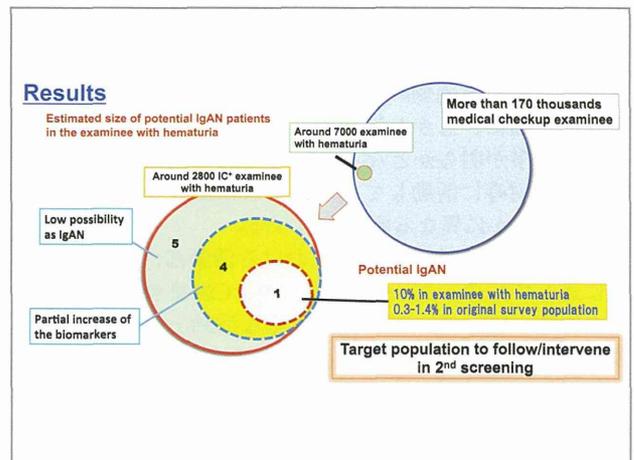
2



2



3



3

講演「ヒトにおける痛覚の 脳内認知機構」



柿木 隆 介

Ryusuke Kakigi

自然科学研究機構生理学研究所 教授

Professor, Department of Integrative Physiology,
National Institute of Physiological Sciences,
Okazaki, Japan

Pain perception in humans

Profile

1978年：九州大学医学部卒。九州大学、佐賀医科大学、
ロンドン大学を経て、1993年より現職
専門領域：神経内科学、神経科学

Graduated from Faculty of Medicine, Kyushu University in 1978. Working in Kyushu University, Saga Medical School and University of London. From 1993, Present position, Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan.
Specialty: Neurology, Neuroscience

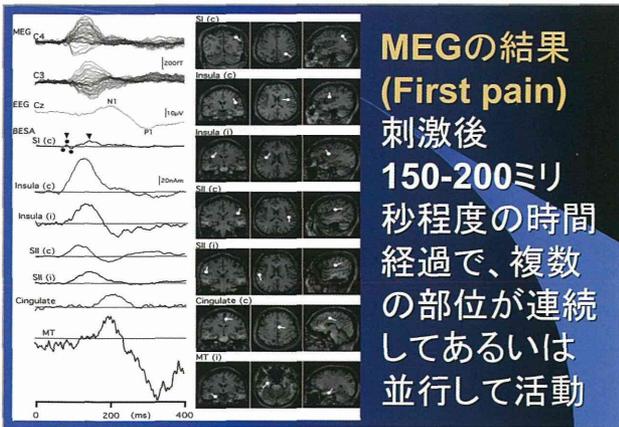
Abstract

ヒトでの脳内痛覚認知機構を、高い時間分解能（ミリ秒単位）を有する脳磁図（MEG）と、高い空間分解能を有する機能的磁気共鳴画像（fMRI）を用いて解析した。近年の科学技術の進歩により、小径有髄のA-delta線維（first pain）と無髄のC線維（second pain）を選択的に刺激することが可能となってきた。

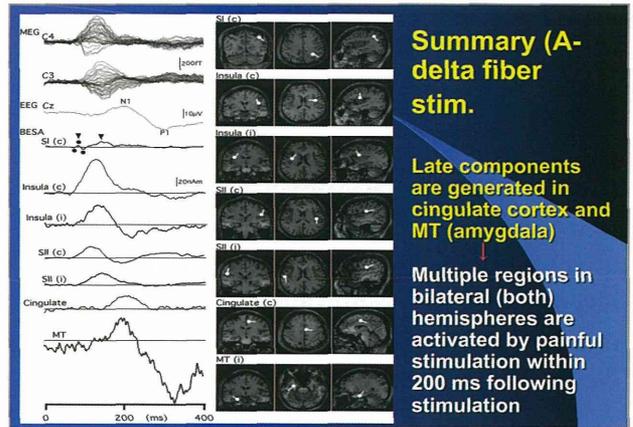
MEGは初期認知機構の解明に適している。A-delta線維刺激の場合、MEGの頂点潜時は上肢刺激では200msec（C線維刺激の場合は750msec。以下も同様）、下肢刺激では250msec前後（1200msec）である。MEGを詳細に解析することにより、A-delta線維刺激、C線維刺激共に、左右の上下肢いずれの部位を刺激しても刺激対側の第1次感覚野（S1）と両側の第2次感覚野（S2）、島、扁桃体、帯状回が順に、しかし時間的にオーバーラップしながら活動する事が明らかとなった。対側S1と両側のS2、島はほとんど同時に活動しており、これは触覚などの他の感覚とは明らかに異なる所見であった。

fMRIは視床、島、帯状回における活動部位の詳細な解析に適している。A-delta線維刺激、C線維刺激共に、両側の視床、S2、島、帯状回に有意な活動上昇が見られた。島前部、帯状回の一部、pre-SMAでは、C線維刺激により特異的に活動が上昇しており、second pain認知に特異的な部位である可能性が示唆された。このように、MEGとfMRIを用いる事により、痛覚認知の古典的な仮説であるLateral systemとMedial systemの反応時間や反応様式の相違が明らかになってきた。

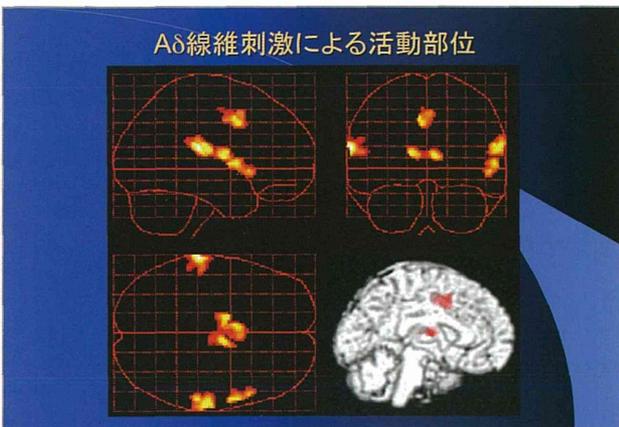
I will review pain perception in humans using electroencephalography (EEG), magnetoencephalography (MEG), and functional magnetic resonance imaging (fMRI). EEG and MEG findings following A-delta and C fiber stimulation were similar except for a difference in latency due to a variation in the conduction velocity. At first, the primary somatosensory cortex (SI) contralateral to the stimulation is activated, and then the secondary somatosensory cortex (SII), insula, amygdala, and anterior cingulate cortex (ACC) in the bilateral hemispheres are activated sequentially. Findings of fMRI showed small differences between A-delta and C fiber stimulation. The bilateral thalamus, SII, insula, and Brodmann's area (BA) 24/32, with the majority of activity found in the posterior portion of the ACC, are commonly activated. However, the magnitude of activity in the BA32/8/6, including ACC and pre-supplementary motor area (pre-SMA), and the bilateral anterior insula was significantly stronger following the stimulation of C nociceptors than A-delta nociceptors. These findings may be due to differences in the emotional and motivational aspects of either pain, which are mainly related to the aACC, pre-SMA, and anterior insula. We also introduce some interesting findings regarding the relationship between pain perception and emotional changes.



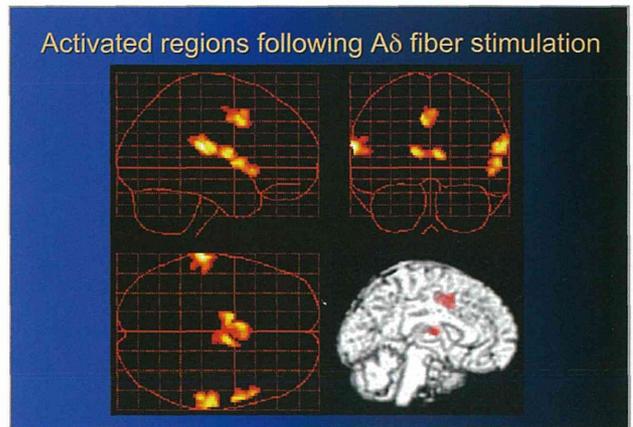
1



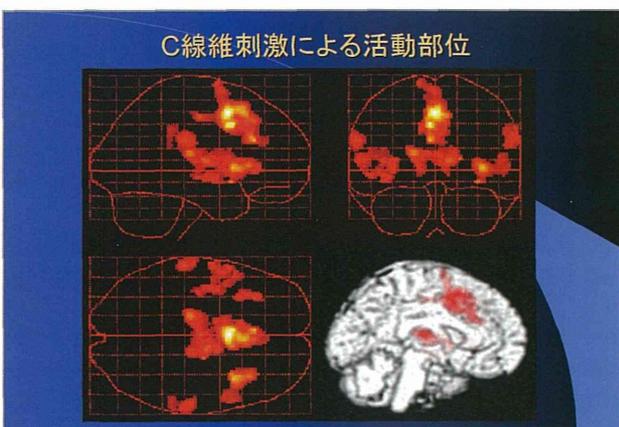
2



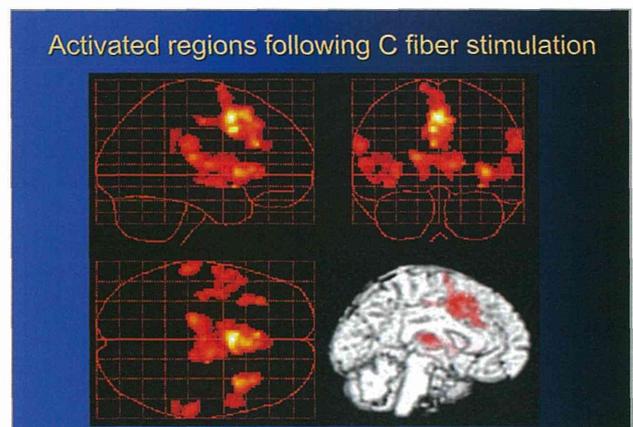
2



2



3



3

招待演者