

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と
診断・評価法の開発

平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 南 雅文（北海道大学薬学研究院 教授）

平成26（2014）年 5月

目 次

| | |
|-------------------------------|----------|
| ．総合研究報告 | |
| 情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発 | ----- 1 |
| 南雅文 | |
| 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- 17 |

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
総合研究報告書

情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発
(H23-痛み-一般-001)

研究代表者：南 雅文（北海道大学薬学研究院 教授）

研究要旨

情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発を目的とし、基礎・臨床が連携・協力して研究を行った。1)慢性疼痛における情動の役割の研究では、23～24年度の研究において、負情動生起により、疼痛閾値の低下（痛覚過敏）傾向が観察され、負情動が痛みを増悪することを示唆する結果を得た。25年度は、報酬刺激提示時に観察される側坐核内ドパミン遊離上昇が、神経障害性疼痛モデル動物においては消失していることを明らかとし、痛みによる抑うつ・アンヘドニアの神経機構の一端を明らかにした。2)慢性疼痛マーカーとなる情動関連分子の探索では、神経障害性疼痛モデル動物における分界条床核（23年度）、島皮質、帯状回（24年度）での遺伝子発現変化の網羅的解析を行うとともに、RT-PCR解析や行動薬理学的解析による絞り込み（23～25年度）により、CRF、1 アドレナリン受容体、5-HT_{2A} セロトニン受容体などの慢性疼痛マーカー候補分子を見出した。3)情動を指標とした脳機能画像による慢性疼痛評価法の開発では、気分と痛み、行動抑制系・賦活系が社会的機能に複合的に及ぼす影響を質問紙によって解析し、腹側線条体の報酬系における神経活動との相関を明らかにするため、23年度は、15名の健常者において、fMRIにより報酬予測課題における腹側線条体の神経活動亢進を確認し、24年度は慢性疼痛患者においてその活動低下を観察した。25年度は、慢性疼痛患者の抑うつ症状と感情気質について検討し、慢性疼痛患者では不安気質と抑うつ気質が心理的素因であることを示唆する結果を得た。4)養育環境に関連した情動を指標とした慢性疼痛評価法の開発では、23年度には、久山町一般住民において慢性疼痛を有しない群と慢性疼痛を有する群、九州大学病院心療内科において慢性疼痛の治療を希望した外来群および入院群の4群の女性において、過干渉で冷淡な両親の養育スタイルが慢性疼痛の自覚的重症感に関連している可能性を示した。24年度には、久山町一般住民において、女性が慢性疼痛の有症率について被養育体験の影響を受けやすく、父親や母親の養育スタイルによっては、良好な養育スタイルを受けた群と比較して慢性疼痛の有症率が約2倍にもなっていることを明らかにした。25年度は九州大学病院を受診した慢性疼痛患者を対象として、被養育体験と慢性疼痛の痛みの強さや生活障害とそれらに影響する重要な因子である破局化との関連を検討し、父親の過干渉の養育スタイルが、痛みの強さ、生活障害、破局化といった痛み関連指標と関連していることを明らかにした。

研究分担者

井上 和秀・九州大学薬学研究院・教授
井上 猛・北海道大学医学研究科・准教授
細井 昌子・九州大学病院・講師

A. 研究目的

痛みによる不安、抑うつ、嫌悪などの負情動は、警告反応としての痛みにおいて重要であるが、これら負情動は、QOLを著しく低下させるだけで

なく、精神疾患・情動障害の引き金ともなり、また、そのような精神状態が痛みをさらに悪化させるという悪循環を生じさせ、慢性疼痛の病態において重要な役割を果たしていると考えられる。厚生労働省「慢性の痛みに関する検討会」の平成22年9月の提言では、科学的根拠の集積に基づく治療法の基準策定の必要性が示されており、感覚的側面に比べ科学的知見の収集が遅れている情動的側面の研究推進は喫緊の課題である。痛みの情動的側面の神経機構に関する知見の集積は、より良い治療薬・治療法の選択につながるだけでなく、高齢化に伴い今後も増大する情動障害を合併した慢性疼痛患者の発生を抑制するための健康教育の基礎情報となり、国民の心身の健康およびQOLの向上に役立つ。

慢性疼痛治療のゴールは、患者のQOLを向上させ、痛みと共存した状態であってもよりよい社会生活が送れるようにすることであり、この点からも痛みの情動的側面の評価が重要である。そこで本研究では、情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発を目的とし、基礎・臨床が連携・協力して研究を進める。本研究で開発する情動関連脳領域に着目した脳機能画像計測による評価法は、患者のQOLをより直接に反映する新しい慢性疼痛評価法となることが期待される。また、慢性疼痛マーカーとなる情動関連分子の探索は、痛みによる負情動生成に関わる神経機構解明につながるだけでなく、それらマーカー分子を活用したPETなどの脳機能画像計測による評価法開発に役立つ。さらに、研究が遅れている養育環境と関連した情動と慢性疼痛との関係性に関する知見が得られることは、うつ病の蔓延化や虐待の増加に伴い養育行動の異常化が懸念される現代の養育環境を見直し、情動障害を合併した慢性疼痛の予防を促進することに繋がる。

B.研究方法

1)慢性疼痛における情動の役割の研究 実験には雄性SDラットを使用した。Isoproterenolの腹側分界条床核(vBNST)内局所微量投与による負情動惹起が各種疼痛試験における侵害受容反応に及ぼす影響を検討した。6週齢の時点でvBNST内局所投与のためのガイドカニューレ挿入手術を行い、少なくとも5日間の回復期間において、各種疼痛試験に用いた。用いた疼痛試験は、平成23年度には、ホルマリンテスト、酢酸ライジングテスト、結腸直腸拡張刺激(CRD刺激) von Frey試験を行った。平成24年度には、神経障害性疼痛モデル動物におけるvon Frey試験による疼痛試験を行った。神経障害性疼痛モデル動物作製は、6週齢の時点で、脊髄神経部分切結紮手術を行った(Chung model)。神経障害性疼痛の評価はvon Frey試験を用い、脊髄神経部分切結紮手術の前日、および切結紮手術後7日毎に28日後まで行った。また、対照群(Sham 施術群)として脊髄神経の露出までを行い、切結紮しない群を作製し解析に用いた。

平成25年度には、慢性疼痛が側坐核ドパミン遊離に及ぼす影響を検討した。神経障害性疼痛の評価をvon Frey試験を用いて行い、施術28日後に機械的痛覚過敏が持続している個体を、慢性疼痛モデルラットとして用いた。施術28日後のvon Frey試験後に、マイクロダイアリシス用ガイドカニューレ埋込手術を行った。術後2日目、マイクロダイアリシス開始16時間前から絶水食を行い、実験当日、マイクロダイアリシス用透析プローブを挿入し、リングル液を流速1.0 $\mu\text{l}/\text{min}$ で灌流した。透析液は5分毎に回収し、透析液中のドパミン含量を電気化学検出器を用いて定量した。実験終了後、マイクロダイアリシス用透析プローブ刺入部位を確認し、

側坐核 shell 内への刺入が確認された個体のみデータ解析に用いた。

2) 慢性疼痛マーカーとなる情動関連分子の探索 痛みによる負情動生成に関与する脳領域として平成 23 年度は分界条床核 (BNST) に、平成 24 年度は帯状回 (ACC) および島皮質 (IC) に着目し、神経障害性疼痛モデル動物で発現変化する遺伝子群を DNA チップアッセイによる網羅的解析により探索した。さらに、得られた結果および既報より、痛みの情動的側面への関与が考えられる遺伝子群について、定量的 RT-PCR、行動薬理的解析およびマイクロダイアリシスによる神経化学的解析により、痛みの情動的側面における関連性のより詳細な評価を行った。

平成 25 年度には、動物種による情動関連遺伝子発現変化の相違の有無を検討するため、神経障害性疼痛モデルマウスにおいて、定量的 RT-PCR 解析によって遺伝子発現変動の確認を行うことと共に、慢性軽度ストレス負荷モデル (Chronic mild stress; CMS) 動物の分界条床核における遺伝子発現変化を比較検討することにより、慢性疼痛に特異的なマーカー分子を同定することを旨として研究を行った。実験には体重 18-28 g の雄性 BALB/c マウスを用いた。神経障害性疼痛モデルは、6 週齢の時点で坐骨神経に由来する総腓骨神経、脛骨神経、腓腹神経を露出させ、総腓骨神経と脛骨神経を結紮し、末梢側を切断することにより作製した (Sapared nerve injury model : SNI モデル)。神経の露出まで行った群を Sham 群とした。SNI 施術の前日、および術後 1 週間ごとに 3 週間後までの計 4 回 von Frey test を行い、機械的痛覚過敏が生じている個体を抽出するとともに、尾懸垂試験 (TST : Tail suspension test) を用いて、神経障害性疼痛モデルにおける抑うつ様症状の発現

を確認した後に遺伝子解析の実験に用いた。CMS モデルは、6 週齢の時点から、軽度ストレスを、マウスに予測できないようランダムな順序で 5 週間連続負荷した。ストレス負荷終了後、TST を用いて、CMS モデルにおける抑うつ様症状の発現を確認した後に遺伝子解析の実験に用いた。両側の vBNST および背外側分界条床核 (dBNST) 領域を切り出し、液体窒素で急速冷凍後 -80 で保存した。RNA サンプルの調整は、3 個体の脳組織を 1 サンプルとしてまとめ、total RNA を抽出・精製し、定量的 RT-PCR 解析を行った。

以上の動物を用いた研究の実施にあたっては、「動物の愛護及び管理に関する法律 (動愛法)」を遵守し、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針 (文部科学省告示第 71 号) 及び、動物実験の適正な実施に向けたガイドライン (日本学会議)、国立大学法人北海道大学および九州大学の動物実験に関する指針に即して、各大学で設けられた規程に従い立案した計画を、動物実験委員会の審議を経て研究機関の長の承認を得た上で動物実験に着手した。

3) 情動を指標とした脳機能画像による慢性疼痛評価法の開発 報酬予測課題時の腹側線条体神経活動の fMRI による測定には、先行研究を元に独自に作成した Monetary incentive delay 課題を用いた。機能画像計測には、GE 社製 1.5 T scanner を用いた。機能画像として T2*-weighted gradient echo echo-planar imaging (EPI) を撮像し、SPM8 を用いて解析した。左右の腹側線条体を ROI として設定した。ROI 解析には Marsbar を用いた。慢性疼痛患者において、不安 (HAD)、抑うつ (HAD, PHQ-9)、行動抑制系・行動賦活系尺度 (BIS/BAS 尺度)

疼痛と疼痛による生活障害 (BPI, PDAS, SF-MPQ-JV)、健康関連の生活の質(SF8)を質問紙により評価した。

慢性疼痛患者の抑うつ症状と感情気質との関連を検討した。現在および過去に精神疾患に罹患したことがなく、うつ症状も認められない健常者 61 名 (男性 51 名、女性 10 名)、北海道大学病院精神科を初診した慢性疼痛患者 5 名 (男性 5 名、女性 0 名) と大うつ病性障害患者 70 名 (男性 21 名、女性 49 名) を対象とし、自記式質問紙による調査を施行した。感情気質を Temperament of Evaluation Memphis, Pisa, Paris and San Diego- Autoquestionnaire version (TEMPS-A) 短縮版により、現在の抑うつ症状の重症度を Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) により評価した。

4) 養育環境に関連した情動を指標とした慢性疼痛評価法の開発 平成 23 年度には、慢性疼痛の入院患者、外来患者、久山町一般住民(慢性疼痛有り・無し) を対象に両親に関する被養育体験を調査し、両親の養育スタイル(ケアと過干渉)と痛みの強さを比較検討した。

平成 24 年度には、福岡県久山町の 40 歳以上を対象とした 2011 年の健康診断でストレス健診を希望した 840 名のうち、回答を中断した 56 名と片親または両親の記憶がない 24 名の計 80 名を除外し、養育に関する質問紙の結果が両親ともに得られた 760 名を解析した。質問の内容は、1) 人口統計学的データ、2) 疼痛関連データ、3) 養育関連データの 3 種類で、回収されたデータは SPSS 14.0 を使用して解析した。

平成 25 年度には、2011 年 2 月～10 月に九州大学病院心療内科を初診した慢性疼痛患者 65 名 (男性 23 名、女性 42 名)、年齢 46 ± 15.8 歳、疼痛期間の平均 47 ± 52.3 カ月を対象として、以下の項目を調査した。 痛みの強度：痛

み VAS、 痛みによる生活障害尺度：Pain Disability Assessment Scale (PDAS)、 痛みの破局化：Pain Catastrophizing Scale (PCS)、 養育：Parental Bonding Instrument (PBI)。解析は単相関分析および重回帰分析 (独立変数 = PBI、従属変数 = 痛みのアウトカム) を使用した。

以上の人を対象とした研究の実施にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」等の関連指針に従って、ヘルシンキ宣言のもと、被験者の人権擁護、個人情報保護に十分留意して行った。なお、質問紙検査については、北海道大学病院及び九州大学病院の自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。不利益・危険性について文書を用いて十分に説明した上で文書同意を得た。

C. 研究結果

1) 慢性疼痛における情動の役割の研究 平成 23 年度には、Isoproterenol の vBNST 内局所微量投与による負情動惹起が各種疼痛試験における侵害受容反応に及ぼす影響を検討した。ホルマリンおよび酢酸ライジングによる化学的侵害刺激に対しては、疼痛関連行動の増加傾向は見られたものの有意な変化はみられなかった。一方、CRD 刺激 (内臓痛) では有意な痛みの増悪がみられた。程度は大きくないものの、急性・持続性疼痛が負情動により増悪することが示された平成 24 年度には、神経障害性モデル動物を用いた検討を行った。Isoproterenol の vBNST 内局所微量投与による負情動惹起は、神経障害性疼痛モデル動物において機械的侵害刺激に対する閾値を低下させる傾向を示した。

神経障害性疼痛モデル動物における抑うつ様状態を定量的に評価する目的で、Chung モデルラットを用いて、報酬刺激提示時の快情動の減弱 (アンヘドニア) を、報酬刺激提示時の側

坐核内ドパミン遊離量の変化を指標として、in vivo マイクロダイアリシス試験により検討した。Chung モデルラットにおいては、施術 28 日後においても、機械的刺激に対する疼痛閾値の有意な低下が、神経障害側において確認された。Chung モデルラットに対して、報酬刺激として 30%スクロース水を 30 分間提示し、側坐核内ドパミン遊離量の変化を解析したところ、Sham 施術群では報酬刺激提示前と比較し有意な側坐核内ドパミン遊離量上昇が確認されたが、Chung モデルラットにおいては有意なドパミン遊離量の変化は観察されなかった。また、30%スクロース水提示時の摂水量は両群間で有意な差が見られなかった。

2) 慢性疼痛マーカーとなる情動関連分子の探索 平成 23 年度は、神経障害性疼痛モデルラットの BNST における遺伝子発現変化を網羅的に解析し、dlBNST で 20 遺伝子、vBNST で 19 遺伝子を慢性疼痛マーカー候補の遺伝子群として抽出した。これら遺伝子群およびパスウェイ解析や既報により痛みの情動的側面への関与が考えられる遺伝子群に関して、定量的 RT-PCR、行動薬理的解析、マイクロダイアリシスによる神経化学的解析により、痛みの情動的側面における関連性のより詳細な評価を行った。定量的 RT-PCR、行動薬理的解析および神経化学的解析により、コルチコトロピン放出因子 (CRF) およびその受容体 (CRF1R,2R) の痛みの情動的側面への関与が示唆された。

平成 24 年度は、神経障害性疼痛モデルラットの ACC および IC における遺伝子発現変化を網羅的に解析し、ACC で 48 遺伝子、IC で 88 遺伝子を慢性疼痛マーカー候補の遺伝子群として抽出した。これら遺伝子群およびパスウェイ解析や既報により痛みの情動的側面への関与が考えられる遺伝子群に関して、行動薬理学

的解析により、痛みの情動的側面における関連性のより詳細な評価を行った。定量的 RT-PCR、行動薬理的解析および神経化学的解析により、コルチコトロピン放出因子 (CRF) が痛みによる負情動生成に関与すること、さらに、ニューロペプチド Y (NPY) が CRF の働きを抑制することにより痛みによる負情動生成を抑制することを明らかにした。

平成 25 年度は、動物種間での比較を行うためマウスを用いて神経障害性疼痛モデルを作製し、遺伝子発現変化を検討した。不安や抑うつ、嫌悪に関与することが報告されている受容体およびそのリガンド遺伝子ならびにそれらのシグナル伝達パスウェイ関連分子の遺伝子に関して、dlBNST ならびに vBNST より調製したサンプルを用いて定量的 RT-PCR により発現量変化を検討した。一昨年度の Gene chip assay において検討した dlBNST ならびに vBNST と、昨年度検討した前帯状回 (ACC) ならびに島皮質 (IC) の計 4 部位において発現変動が見られた遺伝子である、低分子量 G タンパク質 Ras ファミリー (RASD2)、Orphan 核内受容体 (NR4A3)、BDNF 受容体 (NTRK2)、ホーマータンパク質 (HOMER1)、アデノシン受容体 (ADORA2A) ならびに シヌクレイン (SNCG) に関しても同様に定量的 RT-PCR により発現量変化を検討した。vBNST 領域において、5-HT_{2A} およびアドレナリン β_1 受容体 mRNA 発現量の有意な増加が観察された。一方、昨年度までの神経因性疼痛モデルラットにおける検討において発現変動が見られた他の遺伝子に関しては、有意な変化は確認されなかった。神経障害性疼痛モデルマウスを用いた解析と同じ遺伝子に関して、CMS モデルにおける遺伝子発現変化を、定量的 RT-PCR により検討した。CMS 群では、vBNST での CRF₂ 受容体および NR4A3 の mRNA 発現量が有意に増加し、dlBNST での PAC₁ 受容体

mRNA 発現量が有意に低下していた。また、dIBNST において NR4A3 の mRNA が増加 (P = 0.097) 5-HT_{1A} 受容体の mRNA が減少 (P = 0.090) 傾向を示した。

3) 情動を指標とした脳機能画像による慢性疼痛評価法の開発 平成 23 年度は、15 名の健常者において、腹側線条体の報酬予測課題における神経活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) によって測定し方法論を確立した。平成 24 年度は、慢性疼痛性患者について検討を行った。5 名が本研究に参加したが、うち 2 名は高齢のため MRI 装置内で報酬予測課題を適切に遂行することが困難であった。また 1 名も課題の理解と遂行が困難であったため、2 名だけが適切に参加することができた。慢性疼痛性患者 2 名を対象に各種評価尺度、報酬予測課題遂行時の fMRI を計測した。2 名とも気分障害を併存しており、疼痛の評価尺度では共に腰部、腹部の慢性的痛みを訴え、社会生活機能の阻害要因であると見なせた。また主観的 QOL が著しく低かった。fMRI 計測について右腹側線条体に注目して、200 ポイント獲得条件から無報酬条件 (ゼロポイント条件) の差分コントラスト画像を求め、そのコントラスト値について健常者群と慢性疼痛患者 2 名を比較した。統計的比較は行っていないが、健常者群よりもコントラスト値が低いことから、報酬獲得条件において右腹側線条体での賦活が小さいと考えられた。

平成 25 年度は、PHQ-9 により評価した抑うつ症状得点は慢性疼痛患者群で健常群に比べて高い傾向がみられたが有意ではなかった。大うつ病性障害群の抑うつ症状得点は健常群に比べて有意に高かった。慢性疼痛患者群では、TEMPS-A の 5 気質のうち不安気質と抑うつ気質が有意に健常群よりも高かった。大うつ病性障害群では、5 気質のうち不安、抑うつ、循環気

質得点が有意に健常群よりも高かった。しかし、慢性疼痛患者群は男性のみであり、健常群では男性が多く、MDD 群では女性が多かったため、性比の影響を考慮する必要があった。そこで、性比の影響を排除するために、男性群のみで解析した。抑うつ症状得点は慢性疼痛患者群と大うつ病性障害群で健常群に比べて有意に高かった。大うつ病性障害患者では健常群よりも有意に抑うつ、循環気質が高く、発揚気質が低かった。慢性疼痛患者群の抑うつ、不安気質は健常群よりも有意に高かった。慢性疼痛患者群における不安気質は大うつ病性障害群よりも有意に高かった。

4) 養育環境に関連した情動を指標とした慢性疼痛評価法の開発 平成 23 年度の慢性疼痛の入院患者、外来患者、久山町一般住民 (慢性疼痛有り・無し) を対象にした調査では、慢性疼痛の重症感の指標となる疼痛の自覚的強度は一般疼痛群と比べて、心療内科受診患者で高かった。慢性疼痛の自覚的重症感が上がるにつれて、被験者からみた父親及び母親の養育スタイルは有意にケアが低く、過干渉が高かった。

平成 24 年度の久山町一般住民を対象にした調査では、父親および母親ともに、ケアスコアが低いほど、また、過干渉スコアが高いほど、慢性疼痛を有する割合 (有症率) が高かった。適切な養育とされている “ケアあり / 過干渉なし” を基準として、年齢、教育歴、婚姻・経済的状况で調整した養育スタイルの各カテゴリーのオッズ比を検討した。男性においては PBI のカテゴリーの違いによる有意なリスクの増減は認められなかった。女性において有意なオッズ比の上昇を認めた養育スタイルは、父親の “ケアなし / 過干渉あり” (オッズ比 2.1) であった。一般住民の慢性疼痛の発症において、女性は被養育体験の影響を受けやすく、父親の娘本

人の気持ちへの関心の低さと過干渉が重要な要因であることが示唆された。

平成 25 年度の九州大学病院を受診した慢性疼痛患者を対象にした調査では、PBI の平均値 (\pm SD) は、母親のケア 24.1 (\pm 8.9)、過干渉 12.6 (\pm 8.3)、父親のケア 19.7 (\pm 8.8)、過干渉 12.3 (\pm 7.4) であった。父親の過干渉のスコアは、痛みの強さ、生活障害、破局化と有意な正相関がみられた。母親でも同様の傾向は見られたが有意ではなかった。重回帰分析 (性別、年齢で調整) により痛み関連スコアと養育因子との関連を解析したところ、性別、年齢で調整しても父親の過干渉スコアのみが、痛みの強さ (VAS)、生活障害 (PDAS)、破局化 (PCS) と有意な相関を示した。また、両親の養育スタイルが痛みの強さで 13.4%、生活障害で 18.9%、破局化で 18.0% を説明することが明らかとなった。

D. 考察

1) 慢性疼痛における情動の役割の研究 負情動の生成が疼痛閾値に与える影響とその神経機構を明らかとすることを目的とし、痛みの情動的側面に関与する脳部位である BNST を活性化させることにより負情動を生成させた後、疼痛行動の評価を行ったところ、ホルマリンテスト、酢酸ライジングテストでは疼痛関連行動の増加傾向がみられ、CRD 刺激においては有意な疼痛関連行動の増加がみられた。さらに、神経障害性疼痛モデルラットにおいて、機械的侵害刺激に対する疼痛閾値が、負情動生成により低下する、すなわち痛みが増悪する傾向が見られた。これらの結果は、負情動が痛みの増悪を引き起こす可能性を示しており、その神経機構に BNST が重要な役割を果たしていることが考えられる。

神経障害性疼痛モデル動物における抑うつ

状態を評価する目的で、報酬刺激提示時の快情動の減弱 (アンヘドニア) を、側坐核におけるドパミン遊離量を指標として検討した。神経障害性疼痛モデルラットにおいては、対照施術群で見られる報酬刺激提示時のドパミン遊離量増加が消失しており、快情動が減弱していることが示唆された。本実験結果は、報酬課題時の腹側線条体神経活動が慢性疼痛患者で減弱するという検討結果と一致するものであり、慢性疼痛下での抑うつ状態、特にアンヘドニアの評価法として、実験動物での側坐核内ドパミン遊離、ヒトでの腹側線条体神経活動計測の有用性を示すものと考えられる。

2) 慢性疼痛マーカーとなる情動関連分子の探索 慢性疼痛評価に役立つ分子マーカー同定を目的とし、神経障害性疼痛モデル動物を用いて、慢性疼痛により発現変化する遺伝子の探索を行い、Gene chip assay の結果、dBNST で 20 遺伝子、vBNST で 19 遺伝子、ACC で 48 遺伝子、IC で 88 遺伝子を慢性疼痛マーカー候補分子として抽出した。慢性疼痛マーカー候補分子として抽出した。さらに、これら 3 つの脳領域における検討結果を合わせ、領域間で共通して変動する遺伝子を絞り込むことで、6 遺伝子を慢性疼痛マーカー候補分子として抽出した。また、Gene chip assay の結果では変動が確認されなかったものの、パスウェイ解析の結果および不安や抑うつ、嫌悪などの負情動との関連に関するこれまでの報告にもとづき、10 遺伝子に関して定量的 RT-PCR を行ったところ、5-HT 受容体、CRF 受容体、PAC1 受容体およびそのリガンド PACAP 遺伝子に関して発現量変化が見られた。このうち、CRF 神経情報伝達系に着目して、行動薬理的解析ならびにマイクロダイアリシスによる神経化学的解析を用いて検討し、CRF およびその受容体の痛みの情動的側面へ

の関与を示す研究成果を得た。さらに、神経ペプチドである NPY が CRF 神経情報伝達を介した不快情動生成を抑制することも新たに見出した。

平成 25 年度には、神経障害性疼痛モデル動物と慢性軽度ストレス負荷モデル動物の分界条床核における遺伝子発現変化を定量的 RT-PCR 法を用いて比較検討した。両モデルとも抑うつ様行動の有意な増加が見られたものの、遺伝子発現変化については、一部遺伝子において異なることを明らかとした。vBNST における β_1 ノルアドレナリン受容体遺伝子および 5-HT_{2A} セロトニン受容体遺伝子の発現は、神経障害性疼痛モデル動物でのみ有意に増加していた。vBNST におけるこれら受容体の発現変化が慢性疼痛マーカーとして有用であることが示唆された。一方、慢性軽度ストレス負荷モデル動物で有意な発現変化もしくはその変化の傾向が見られた遺伝子、vBNST における CRF₂ 受容体と NR4A3 遺伝子、ならびに dIBNST における PAC₁ 受容体、NR4A3、および 5-HT_{1A} 受容体遺伝子に関しても、慢性疼痛との関連性は示されなかったものの、負情動との関連性については今後も検討すべきであると考えられる。

3) 情動を指標とした脳機能画像による慢性疼痛評価法の開発 健常者において報酬予測課題時の腹側線条体神経活動を再現性よく測定することができた。この結果は先行研究とよく一致している。慢性疼痛患者では、報酬予測による動機付け処理に寄与する腹側線条体の賦活が弱い傾向が見られた。これは、慢性疼痛下での抑うつ状態、特にアンヘドニアの評価法として、腹側線条体神経活動計測の有用性を示すものと考えられる。

慢性疼痛患者の感情気質について検討したが、同様の研究はこれまで報告がなく、本研究

がはじめての報告である。うつ病、双極性障害では抑うつ、循環、不安、焦燥気質が健常群よりも強く認められることが報告されている。一方、本研究により慢性疼痛患者では健常群と比べて不安気質と抑うつ気質の傾向のみが有意に強く認められたことは、慢性疼痛患者とうつ病、双極性障害の相違点と共通点を示している。本研究の結果は不安気質と抑うつ気質が慢性疼痛出現の心理的機序の一つであることを示唆している。不安気質と抑うつ気質が慢性疼痛出現前から認められるか否かについては今後前方視的なコホート研究による確認が必要である。

4) 養育環境に関連した情動を指標とした慢性疼痛評価法の開発 平成 23 年度の研究では、一般住民と比べて、心療内科患者は、被養育体験で望ましい養育スタイルが有意に少ないという知見が初めて示された。さらに、一般住民のなかでも、健常群と比べると、ケアと自律が少なく、冷淡と過干渉が多く、一般疼痛群は心療内科患者に近い養育スタイルを示していた。

平成 24 年度の久山町一般住民を対象にした研究では、父親および母親ともに、ケアスコアが低いほど、また、過干渉スコアが高いほど、慢性疼痛を有する割合（有症率）が高かった。適切な養育とされている“ケアあり/過干渉なし”を基準として、年齢、教育歴、婚姻・経済的状況で調整した養育スタイルの各カテゴリーのオッズ比を検討した。男性においては PBI のカテゴリーの違いによる有意なリスクの増減は認められなかった。女性において、有意なオッズ比の上昇を認めた養育スタイルは、父親の“ケアなし/過干渉あり”（オッズ比 2.1）であった。一般住民の慢性疼痛の発症において女性は被養育体験の影響を受けやすく、父親の娘本人の気持ちへの関心の低さと過干渉が重要

な要因であることが示唆された。少子化時代を迎えている日本の養育環境では失敗を恐れる親の観点が優先され、こどもの希望に沿わない過干渉に陥りやすい。本研究で有意に慢性疼痛の有症率を上げていた“ケアなし/過干渉あり”の養育スタイルは、本研究の対象集団が養育を受けていた40年以上前の日本よりも、現代ではより広く一般化していると考えられる。

平成25年度の九州大学病院を受診した慢性疼痛患者を対象にした研究では、父親の過干渉と、痛みの強さ、痛みによる生活障害、破局化に関連がみられ、心療内科を受診する慢性疼痛患者では、父親の過干渉が痛みのアウトカムに影響を及ぼす可能性が示唆された。また、両親のケアおよび母親の過干渉は痛みのアウトカムと有意な関連が見られなかった。これは、心療内科患者群では、両親共に低ケアに偏った集団であるため、関連が出なかった可能性がある。実際平成23年度の我々の研究結果では、久山町一般住民と九州大学病院心療内科を受診した慢性疼痛患者難治例との比較において、一般住民群に比べて患者群では父親と母親ともに、ケアが低く、過干渉が高いという結果が得られている。したがって、慢性疼痛の重症度において両親のケアの重要性については否定できない。「両親ともにケアが低く、父親が過干渉」という養育スタイルを考えると、慢性疼痛の臨床でよく観察される「支配的な父親に母親も影響を受けて心理的余裕がなくなり、子どもへのケアが欠如してしまう」という養育環境を反映している可能性がある。

核家族化で地域との交流が少ない現代社会では、子どもは両親の養育スタイルの影響を直に受けやすく、適切な養育スタイルの環境整備が国民の慢性疼痛の予防という観点からますます重要となってくると思われる。また、近年の風潮で子育てにかかわる父親が増えること

は望ましいことであるが、本人の気持ちをくんだ関わりである「ケア」と親の希望を子の押しつける「過干渉」とを区別して養育に関わっていくことが成人後の慢性疼痛の発症予防に重要となることが考えられた。

将来を見据えた国民医療の観点で、慢性疼痛患者の医療への依存度に影響を与える自覚的重症感を減少させQOLを上げていくために、情動の安定性に影響を与える両親の養育スタイルと慢性疼痛との関連についてさらなる研究が望まれる。

E. 結論

1. ホルマリンおよび酢酸による化学的侵害刺激に対しては、疼痛関連行動の増加傾向が、CRD 刺激(内臓痛)では有意な痛みの増悪がみられた。さらに、BNST 活性化による負情動生起が、神経障害性疼痛モデル動物において、痛みを増悪させる傾向が示された。負情動が痛みの増悪を引き起こす可能性が示唆され、その神経機構にBNSTが重要な役割を果たしていることが考えられる。
2. 神経障害性疼痛モデル動物のvBNST、dBNST、ACC、ICにおける遺伝子発現変化の網羅的解析により、計175遺伝子を慢性疼痛マーカー候補の遺伝子群として抽出し、これら3つの脳領域間で共通して変動する遺伝子として6遺伝子を慢性疼痛マーカー候補分子として絞り込んだ。

また、定量的RT-PCR、行動薬理的解析、神経化学的解析による詳細な解析により、コルチコトロピン放出因子(CRF)およびその受容体(CRF1R,2R)の痛みの情動的側面への関与が示唆された。

さらに、神経障害性疼痛モデルマウスおよび慢性軽度ストレス負荷モデルマウスの分界条床核における遺伝子発現変化を定量

的 RT-PCR 法を用いて比較検討し、慢性疼痛時に特異的に変動する慢性疼痛マーカー候補分子として、vBNST における β_1 ノルアドレナリン受容体遺伝子および 5-HT_{2A} セロトニン受容体遺伝子を見出した。

3. 腹側線条体の報酬予測課題における神経活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) によって測定し方法論を確立し、健常者に比較し、慢性疼痛患者において、腹側線条体神経活動が低下している可能性を示した。また、不安気質と抑うつ気質が慢性疼痛患者の心理的素因であることが示唆する研究成果を得た。
4. 慢性疼痛の入院患者、外来患者、久山町一般住民 (慢性疼痛有り・無し) を対象にした調査では、慢性疼痛の重症感の指標となる疼痛の自覚的強度は一般疼痛群と比べて、心療内科受診患者で高かった。慢性疼痛の自覚的重症感が上がるにつれて、被験者からみた父親及び母親の養育スタイルは有意にケアが低く、過干渉が高かった。

久山町一般住民を対象にした研究では、幼少期の両親の低いケアと高い過干渉といった養育態度が成人後の慢性疼痛発症に影響していた。特に、父親の養育スタイルも影響することが示唆された。

心療内科を受診する慢性疼痛患者難治例では、父親の過干渉の養育スタイルが、痛みの強さ、生活障害、破局化といった痛み関連指標と関連していた。慢性疼痛難治例での父親や母親の養育スタイルは全般にケアが一般住民よりも低く、父親の過干渉が症状の重症度に差をつくるメカニズムが考えられた。

将来を見据えた国民医療の観点で、慢性疼痛患者の医療への依存度に影響を与える自覚的重症感を減少させ QOL を上げていく

ために、情動の安定性に影響を与える両親の養育スタイルが重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

南雅文 (北海道大学)

- 1) Naka T, Ide S, Nakako T, Hirata M, Majima Y, Deyama S, Takeda H, Yoshioka M, Minami M: Activation of β -adrenoceptors in the bed nucleus of the stria terminalis induces food intake reduction and anxiety-like behaviors. *Neuropharmacology* **67**: 326-330 (2013)
- 2) Ide S, Hara T, Ohno A, Tamano R, Koseki K, Naka T, Maruyama C, Kaneda K, Yoshioka M, Minami M: Opposing roles of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of pain in rats. *J Neurosci.* **33**: 5881-5894 (2013)

井上猛 (北海道大学)

- 1) Takamura N, Masuda T, Inoue T, Nakagawa S, Koyama T: The effects of the co-administration of the α_1 -adrenoreceptor antagonist prazosin on the anxiolytic effect of citalopram in conditioned fear stress in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **39**:107-111 (2012)
- 2) Inoue T, Tanaka T, Nakagawa S, Nakato Y, Kameyama R, Boku S, Toda H, Kurita T, Koyama T: Utility and limitations of PHQ-9 in a clinic specializing in psychiatric care. *BMC Psychiatry* **12(1)**:73, (2012)

- 3) Tha KK, Terae S, Nakagawa S, Inoue T, Kitagawa N, Kako Y, Nakato Y, Popy KA, N, Zaitu Y, Yoshida D, Ito YM, Miyamoto T, Koyama T, Shirato H: Impaired integrity of the brain parenchyma in non-geriatric patients with major depressive disorder revealed by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research* **212(3)**: 208-215 (2013)
- 4) Mitsui N, Asakura S, Shimizu Y, Fujii Y, Kako Y, Tanaka T, Oba K, Inoue T, Kusumi I: Temperament and character profiles of Japanese university students with depressive episodes and ideas of suicide or self-harm: a PHQ-9 screening study. *Compr Psychiatry* **54**: 1215-1221 (2013)
- 5) Nakai Y, Inoue T, Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Wakatsuki Y, Oba K, Tanabe H, Kusumi I: The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the non-clinical general adult population. *J Affect Disord* **158**: 101-107 (2014)
- 6) 細井昌子, 柴田舞欧, 安野広三, 細井昌子. 慢性疼痛を持つ患者に対する認知行動へのアプローチ. *Anet* Vol18 No1 pp.23-27, 2014
- 7) 細井昌子. 痛みの心身医学的診断の進め方: 実存的苦悩の明確化のために(痛みの臨床 心身医療からのアプローチ) .*Modern Physician* Vol.34No.1 pp.13-17, 2014
- 7) Shibata M, Ninomiya T, Jensen MP, Anno K, Yonemoto K, Makino S, Iwaki R, Yamashiro K, Yoshida T, Imada Y, Kubo C, Kiyohara Y, Sudo N, Hosoi M.: Alexithymia is associated with greater risk of chronic pain and negative affect and with lower life satisfaction in a general population: the Hisayama Study. *PLoS One* **9**: e90984 (2014)
2. 学会および研究会発表
南雅文 (北海道大学)
- 1) 中誠則, 井手聡一郎, 南雅文: 痛みによる不快情動生成における分界条床核内 CRF 神経情報伝達系の役割. 第 33 回日本疼痛学会, 松山, 2011.7.22-23
- 2) Ide S, Ohno A, Tamano R, Naka T, Deyama S, Yoshioka M, Minami M: Involvement of corticotropin-releasing factor within the dorsolateral part of the bed nucleus of the stria terminalis in pain-induced aversion. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, 韓国, 2011.9.23-24
- 3) 小関加奈, 中誠則, 仲子友和, 平田美紀枝, 井手聡一郎, 吉岡充弘, 南雅文: Noradrenergic transmission within the bed nucleus of the stria terminalis regulates food intake and anxiety-like behaviors. 第 85 回日本薬理学会, 京都, 2012.3.14-16
- 3) Tha KK, Terae S, Nakagawa S, Inoue T, Kitagawa N, Kako Y, Nakato Y, Popy KA, N, Zaitu Y, Yoshida D, Ito YM, Miyamoto T, Koyama T, Shirato H: Impaired integrity of the brain parenchyma in non-geriatric patients with major depressive disorder revealed by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research* **212(3)**: 208-215 (2013)
- 4) Mitsui N, Asakura S, Shimizu Y, Fujii Y, Kako Y, Tanaka T, Oba K, Inoue T, Kusumi I: Temperament and character profiles of Japanese university students with depressive episodes and ideas of suicide or self-harm: a PHQ-9 screening study. *Compr Psychiatry* **54**: 1215-1221 (2013)
- 5) Nakai Y, Inoue T, Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Wakatsuki Y, Oba K, Tanabe H, Kusumi I: The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the non-clinical general adult population. *J Affect Disord* **158**: 101-107 (2014)

細井昌子 (九州大学)

- 1) 田代雅文, 細井昌子. Trend&Topics 痛みを癒す テーマ 痛みのカウンセリング: 受容を目指した治療的対話の創造. *Practice of Pain Management* Vol.4 No.3 pp.20-7, 2013
- 2) 細井昌子. 女丈夫症候群と慢性疼痛: ナラティブで見る日本人女性の危機. *心と社会* 44 巻 3 号 (No.153) pp.49-56, 2013
- 3) 細井昌子. 神経障害性疼痛を合併した慢性疼痛患者の心理と心身医学的アプローチ. *医学のあゆみ* Vol.247 No.4 pp.339-43, 2013
- 4) 田代雅文, 山田信一, 山本洋介, 伊達久, 細井昌子. 慢性疼痛の心身医学的診療: 治療

- 4) 眞嶋悠幾, 中誠則, 仲子友和, 平田美紀枝, 井手聡一郎, 吉岡充弘, 南雅文: 摂食行動および不安様行動における分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の役割. 日本薬学会 第 132 年会, 札幌, 2012.3.29-31
- 5) 眞嶋悠幾, 中誠則, 里吉寛, 井手聡一郎, 南雅文: 不安様行動および疼痛感受性における分界条床核内ノルアドレナリン神経伝達の役割. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム, 神戸, 2012.9.1
- 6) 小関加奈, 原大樹, 井手聡一郎, 大野篤志, 玉野竜太, 圓山智嘉史, 中誠則, 出山諭司, 金田勝幸, 吉岡充弘, 南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子の関与役割. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム, 神戸, 2012.9.1
- 7) 井手聡一郎, 山本隆太, 武田宏司, 南雅文: 内臓侵害刺激による分界条床核内ノルアドレナリン遊離とストレス負荷の影響. 第 32 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京, 2012.9.15-16
- 8) 原大樹, 井手聡一郎, 大野篤志, 玉野竜太, 小関加奈, 中誠則, 圓山智嘉史, 金田勝幸, 吉岡充弘, 南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子の関与. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012.9.18-21
- 5) Deyama S, Naka T, Ide S, Nakako T, Hirata M, Majima Y, Takeda H, Yoshioka M, Minami M: Effects of β -adrenoceptor activation within the bed nucleus of the stria terminalis on food intake and anxiety-like behaviors. Neuroscience 2012, New Orleans, 2012.10.13-17
- 6) 井手聡一郎, 山本隆太, 武田宏司, 南雅文: 脳腸相関における分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の関与. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 宇都宮, 2012.10.18-20
- 7) 原大樹, 井手聡一郎, 大野篤志, 玉野竜太, 小関加奈, 圓山智嘉史, 中誠則, 金田勝幸, 吉岡充弘, 南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子の役割. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 宇都宮, 2012.10.18-20
- 8) 圓山智嘉史, 井手聡一郎, 大野篤志, 玉野竜太, 小関加奈, 中誠則, 出山諭司, 吉岡充弘, 南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内神経ペプチド作動性情報伝達の役割. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 2013.3.21-23
- 9) 井手聡一郎, 大野篤志, 玉野竜太, 小関加奈, 中誠則, 圓山智嘉史, 出山諭司, 吉岡充弘, 南雅文: 背外側分界条床核内神経ペプチド作動性情報伝達の痛み誘発不快情動生成における役割. 日本薬学会第 133 年会, 横浜, 2013.3.28-30
- 10) 出山諭司, 中誠則, 井手聡一郎, 仲子友和, 平田美紀枝, 眞嶋悠幾, 武田宏司, 吉岡充弘, 南雅文: 腹側分界条床核内 アドレナリン受容体の活性化は摂食量減少と不安様行動を惹起する. Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会), 京都, 2013.6.22
- 11) 眞嶋悠幾, 井川ありさ, 井手聡一郎, 津田誠, 井上和秀, 南雅文: Chronic pain increases neurokinin 1 receptor mRNA expression in the bed nucleus of stria terminalis: Roles of neurokinin 1 receptor in the anxiety-like behavior. Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会), 京都, 2013.6.22
- 12) 圓山智嘉史, 井手聡一郎, 原大樹, 大野篤

- 志、玉野竜太、小関加奈、中誠則、出山諭司、金田勝幸、吉岡充弘、南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子とニューロペプチド Y 神経情報伝達の相対的役割. 次世代を担う創薬・医療薬理 シンポジウム 2013, 熊本, 2013.8.31
- 13) 井手聡一郎、原大樹、金田勝幸、南雅文: 背外側分界条床核におけるコルチコトロピン放出因子とニューロペプチド Y 神経情報伝達の電気生理学的解析. 第 23 回日本臨床精神薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同学会, 沖縄, 2013.10.24-26
- 14) 眞嶋悠幾、井川ありさ、井手聡一郎、南雅文: 慢性疼痛による分界条床核内 neurokinin 1 受容体 mRNA の発現増加: Neurokinin 1 受容体の不安様行動への関与. 第 23 回日本臨床精神薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同学会, 沖縄, 2013.10.24-26
- 15) 小関加奈、井手聡一郎、大野篤志、玉野竜太、圓山智嘉史、中誠則、出山諭司、吉岡充弘、南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核内コルチコトロピン放出因子とニューロペプチド Y 情報伝達の役割. 第 23 回日本臨床精神薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同学会, 沖縄, 2013.10.24-26
- 16) Deyama S, Ide S, Ohno A, Tamano R, Koseki K, Naka T, Maruyama C, Yoshioka M, Minami M.: Opposing roles of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of pain in rats. Neuroscience2013 (SfN 43rd Annual Meeting), San Diego, 2013.11.9-13
- 17) Minami M., Hara T, Ide S, Kaneda K: Opposing effects of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y on neuronal excitability in the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis. Neuroscience2013 (SfN 43rd Annual Meeting), San Diego, 2013.11.9-13
- 18) 井手聡一郎、金田勝幸、南雅文: 痛みによる不快情動生成における背外側分界条床核の役割. 日本薬学会 第 134 年会, 熊本, 2014.3.28-30
- 井上猛 (北海道大学)
- 1) Nakai Y, Inoue T., Toyomaki A, Toda H, Yasuya Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Kusumi I. The Influence of childhood stress, life events and temperament on depression in general adults. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.25.
- 2) 中井幸衛、井上 猛.、豊巻敦人、戸田裕之、中川 伸、仲唐安哉、北市雄士、林下善行、若槻 百美、久住一郎: 不安に対する子供の時のストレス、気質、成人期ライフイベントの影響. 第 6 回日本不安障害学会学術大会、東京、2014.2.1.
- 細井昌子 (九州大学)
- 1) 河田 浩、細井昌子.、柴田舞欧、有村達之、富岡光直、船越聖子、安野広三、山城康嗣、久保千春、須藤信行: 両親の養育態度は疼痛性障害患者の心理特性に影響するか? 日記式質問紙を用いた検討. 第 52 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 横浜, 2011. 6. 9
- 2) 中山智恵、細井昌子.、河田 浩、日浅 綾、有村達之、富岡光直、船越聖子、安野広三、山城康嗣、松下智子、須藤信行: 性的虐待歴を有する疼痛性障害と敵意、身体化およびヒステリー傾向との関係. 第 52 回日本心身

- 医学会総会ならびに学術講演会, 横浜, 2011. 6.10
- 3) 中山智恵, 河田 浩, 細井昌子, 安野広三, 牧野聖子, 岩城理恵, 富岡光直, 有村達之, 久保千春, 須藤信行: 対人交流障害を治療対象とした幼少期に虐待歴を有する病歴 20 年の疼痛性障害の治療経験. 第 51 回日本心身医学会九州地方会, 福岡, 2012. 2.17
 - 4) 河田 浩, 細井昌子, 柴田舞欧, 有村達之, 富岡光直, 安野広三, 船越聖子, 山城康嗣, 久保千春, 須藤信行: 疼痛性障害における幼少期の養育態度と痛みの破局化との関連. 日本慢性疼痛学会, 東京, 2012. 2.18
 - 5) 柴田舞欧, 河田 浩, 安野広三, 岩城理恵, 富岡光直, 有村達之, 牧野聖子, 山城康嗣, 久保千春, 清原 裕, 須藤信行, 細井昌子: 慢性疼痛を有する女性における幼少時の両親の養育態度: 一般住民と心療内科患者の比較. 第 41 回日本慢性疼痛学会, 東京, 2012. 2.18
 - 6) 岩城理恵, 安野広三, 柴田舞欧, 河田 浩, 須藤信行, 細井昌子: 慢性疼痛と養育スタイル - 父親の過干渉が痛みの強さ, 生活障害, および破局化に関連する. 第 41 回日本慢性疼痛学会, 東京, 2012. 2.18
 - 7) 中山智恵, 河田 浩, 安野広三, 牧野聖子, 岩城理恵, 富岡光直, 有村達之, 須藤信行, 細井昌子: 幼少期の虐待歴を背景とし根深い人間不信を呈した病歴 20 年の疼痛性障害に対する段階的心身医学的治療. 第 41 回日本慢性疼痛学会, 東京, 2012. 2.18 細井昌子: 慢性疼痛と失感情症: 久山町疫学研究から痛みの臨床まで. 第 4 回山口県痛みを考える会, 山口, 2012. 4. 5
 - 8) 細井昌子: 痛みと失感情症: 久山町疫学研究から痛み臨床まで. 第 42 回熊本ペインクリニック研究会, 熊本, 2012. 5.11
 - 9) 安野広三, 細井昌子, 柴田舞欧, 岩城理恵, 河田 浩, 澤本良子, 久保千春, 育体験と中年期以降の慢性疼痛の関連. 第 53 回日本心身医学会総会, 鹿児島, 2012. 5.26
 - 10) 岩城理恵, 細井昌子, 安野広三, 柴田舞欧, 河田 浩, 久保千春, 須藤信行: 養育と慢性疼痛[2]: 心療内科外来患者における父親の過干渉と破局化および痛みのアウトカム. 第 53 回日本心身医学会総会, 鹿児島, 2012. 5.26
 - 11) 河田 浩, 柴田舞欧, 細井昌子, 安野広三, 岩城理恵, 澤本良子, 久保千春, 清原 裕, 須藤信行: 養育と慢性疼痛[3]: 一般住民と心療内科患者の比較. 第 53 回日本心身医学会総会, 鹿児島, 2012. 5.26
 - 12) 細井昌子: 失感情症と慢性疼痛罹患のリスク: 心療内科臨床から久山町疫学研究まで. 第 53 回日本心身医学会総会 (教育講演), 鹿児島, 2012. 5.26
 - 13) 細井昌子: 痛みの医療で麻酔科医に何が求められているか(委員会企画シンポジウム麻酔科医, 本当に必要?: 集中治療, ペインクリニック, 緩和医療). 第 59 回日本麻酔科学会, 神戸, 2012. 6. 7
 - 14) 細井昌子: 慢性疼痛に対する心身医学的アプローチ ~ 危険因子&治療対象としての失感情症を中心に ~, 第 29 回精神身体合併症研究会, 福岡, 2012. 7. 4
 - 15) Shibata M, Hosoi M, Ninomiya T, Anno K, Makino S, Iwaki R, Ymashiro K, Yoshida T, Kiyohara Y, Sudo N: Alexithymic tendency exacerbates the risk of chronic pain in a general population: the Hisayama Study. International Association for the Study of Pain (IASP) Miran 2012, 14th world congress on pain, イタリア ミラノ, 2012. 8.30
 - 16) Anno K, Shibata M, Ninomiya T, Iwaki R,

- Kawata H, Sawamoto R, Kubo C, Kiyohara Y, Sudo N, Hosoi M: The Relationship between perceived parenting style in childhood and prevalence of chronic pain in adulthood in a general Japanese population. International Association for the Study of Pain (IASP) Milan 2012, 14th world congress on pain, イタリア ミラノ, 2012. 8.31
- 17) Kawata K, Shibata M, Anno K, Iwaki R, Ninomiya T, Sawamoto R, Kubo C, Kiyohara Y, Sudo N, Hosoi M: Perceived parenting style in childhood and chronic pain: comparison between general inhabitants and psychosomatic chronic pain patients in the university hospital. International Association for the Study of Pain (IASP) Milan 2012, 14th world congress on pain, イタリア ミラノ, 2012. 8.31
- 18) 細井昌子: 第7回身体疾患とうつ病研究会 学術講演会(特別講演), 福岡, 2012. 9.14
- 19) 早木千絵, 細井昌子, 富岡光直, 安野広三, 久保千春, 須藤信行: 失感情症を伴う疼痛性障害に対する自律訓練法の効果: 箱庭療法との相互作用を活かした多面的治療の一例. 日本自律訓練学会第35回大会, 東京, 2012. 9.30
- 20) 細井昌子: 慢性疼痛の心身医療: サイエンスとアートの融合を目指して. 第3回運動器疾患の慢性疼痛を考える会(特別講演), 名古屋, 2012.10.20
- 21) 細井昌子: 慢性の痛み愁訴における失感情症の役割: 罹患リスクと心身医学的治療対象の観点から. 第2回宮城運動器の痛みを考える会(特別講演), 仙台, 2012.11.22
- 22) 安野広三, 細井昌子ほか: 慢性疼痛に対するマインドフルネスに基づく治療介入の有用性 当科における経験をもとに . 第52回日本心身医学会九州地方会(シンポジウム), 福岡, 2013. 2. 9
- 23) 樋口友理, 井坂吉宏, 細井昌子, 富岡光直, 安野広三, 勝賀瀬なゆは, 河田 浩, 須藤信行: 非言語的アプローチの導入が治療の転機となった身体表現性障害の一例. 第52回日本心身医学会九州地方会, 福岡, 2013. 2. 9
- 24) 勝賀瀬なゆは, 柴田舞欧, 細井昌子, 安野広三, 岩城理恵, 富岡光直, 清原 裕, 須藤信行: 一般住民における失感情症: 筋肉痛の有症率および痛みの程度への影響. 第52回日本心身医学会九州地方会, 福岡, 2013. 2.10
- 25) 江藤紗奈美, 細井昌子, 安野広三, 富岡光直, 樋口友理, 勝賀瀬なゆは, 河田 浩, 須藤信行: 段階的心身医学的治療が有用であった線維筋痛症の一例. 第52回日本心身医学会九州地方会, 福岡, 2013. 2.10
- 26) 江藤紗奈美, 安野広三, 富岡光直, 河田 浩, 須藤信行, 細井昌子: 思春期における線維筋痛症に対する段階的心身医学療法の一例 - 否定的感情と過活動へのアプローチ -. 第42回日本慢性疼痛学会, 東京, 2013. 2.22
- 27) 安野広三, 細井昌子, 岩城理恵, 柴田舞欧, 河田 浩, 須藤信行: 慢性疼痛に対するマインドフルネスに基づく治療介入の有用性 痛みの破局化に対する効果を中心に . 第42回日本慢性疼痛学会, 東京, 2013. 2.22
- 28) 早木千絵, 富岡光直, 安野広三, 岩城理恵, 河田 浩, 須藤信行, 細井昌子: 失感情症を伴う疼痛性障害の段階的心身医学療法: 治療導入時における自律訓練法・箱庭療法併用の有用性. 第42回日本慢性疼痛学会, 東京, 2013. 2.22
- 29) 富田吉敏, 細井昌子, 安藤哲也, 石川俊男: 夫婦間葛藤への対処に社会的サポートの活

- 用が有効であった帯状疱疹後神経痛の一例.
第 42 回日本慢性疼痛学会, 東京, 2013. 2.22
- 30) 田代雅文, 山田信一, 山本洋介, 伊達 久,
細井昌子: 慢性疼痛の心身医学的診療: 治
療的対話の工夫. 第 42 回日本慢性疼痛学会
(ワークショップ), 東京, 2013. 2.22
- 31) 柴田舞欧, 細井昌子, 安野広三, 牧野聖子,
山城康嗣, 岩城理恵, 義田俊之, 久保千春,
清原 裕, 須藤信行: 地域一般住民におい
てアレキシサイミア傾向は慢性疼痛の増加
に関連する 久山町疫学研究第 2 報 . 第
42 回日本慢性疼痛学会, 東京, 2013. 2.23
- 32) 細井昌子: 心と難治性疼痛 心身医学の立
場から . 第 86 回日本薬理学会, 福岡(市
民公開講座, 講演), 2013. 3.23
- 33) 細井昌子: 慢性疼痛と過活動のスクリー
ンセイバー仮説、心身医療の考え方(心と難
治性疼痛フォーラム) 岐阜大学, 2013.4.18
- 34) 細井昌子: 慢性疼痛患者における疲労感:
自律神経機能と機能性身体症候群の観点
から . 第 9 回日本疲労学会総会・学術集会
シンポジウム 「機能性身体症候群...慢性
疲労症候群理解のために...」、秋田、
2013.6.7
- 35) 細井昌子: 慢性疼痛の心身医学: 一般臨床
における Social pain への対応(ランチョン
セミナー 講演). 第 58 回日本透析医学会
学術集会・総会、福岡、 2013.6.23
- 36) 細井昌子: 慢性痛のチーム医療: 心療内
科の視点から(シンポジウム 慢性痛医療
の最前線 チーム医療の各領域から). 第
18 回日本ペインリハビリテーション学会、
福岡、2013.9.1.
- 37) Hosoi M, Shibata M, Anno K, Kawata H, Iwaki
R, Sawamoto R, Ninomiya T, Kiyohara Y,
Kubo C, Sudo N: The perceived parenting
style in childhood and chronic pain in
adulthood: From the general population to
psychosomatic patients. ICPM2013 The 22nd
World Congress on Psychosomatic Medicine,
Portugal (Lisbon) 、2013.9.13
- 38) 細井昌子: シンポジウム 3 「慢性疼痛への
全人的アプローチ」「慢性疼痛と過活動:
スクリーンセイバー仮説と自律神経機能
の観点から」. 日本線維筋痛症学会第 5 回学
術集会、横浜、2013.10.6
- 39) 細井昌子: 感情の気づきや自己主張と慢性
疼痛: 久山町研究から心療内科臨床まで、
第 3 回 愛媛痛みと医療を考える会、松山、
2013.11.14
- 40) 細井昌子: 慢性疼痛と養育スタイル: 痛み
苦悩の本質とは? 第 10 回 宮崎ペインカ
ンファランス、宮崎、2013.11.15
- 41) 細井昌子: 慢性疼痛と養育スタイル: Social
Pain への対応の重要性、第 16 回熊本心身
医学懇談会講演会、熊本、2014.2.12
- 42) 細井昌子: 慢性疼痛と失感情症. 第 43 回日
本慢性疼痛学会 慢性痛の心理アセスメン
トワークショップ「慢性疼痛の治療的心理
診断面接: 体から心へ」、横浜、2014.2.21
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-----|------|-----|-----|-----|
| なし | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|------------------|-----|-----------|------|
| Nakai Y, <u>Inoue T</u> , Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Wakatsuki Y, Oba K, Tanabe H, Kusumi I | The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the non-clinical general adult population | J Affect Disord | 158 | 101-107 | 2014 |
| Shibata M, Ninomiya T, Jensen MP, Anno K, Yonemoto K, Makino S, Iwaki R, Yamashiro K, Yoshida T, Imada Y, Kubo C, Kiyohara Y, Sudo N, <u>Hosoi M</u> | Alexithymia is associated with greater risk of chronic pain and negative affect and with lower life satisfaction in a general population: the Hisayama Study | PLoS One | 9 | e90984 | 2014 |
| Mitsui N, Asakura S, Shimizu Y, Fujii Y, Kako Y, Tanaka T, Oba K, <u>Inoue T</u> , Kusumi I | Temperament and character profiles of Japanese university students with depressive episodes and ideas of suicide or self-harm: a PHQ-9 screening study | Compr Psychiatry | 54 | 1215-1221 | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|---|--------|-----------|------|
| Naka T, Ide S, Nakako T, Hirata M, Majima Y, Deyama S, Takeda H, Yoshioka M, <u>Minami M</u> | Activation of β -adrenoceptors in the bed nucleus of the stria terminalis induces food intake reduction and anxiety-like behaviors. | Neuropharmacology | 67 | 326-330 | 2013 |
| Ide S, Hara T, Ohno A, Tamano R, Koseki K, Naka T, Maruyama C, Kaneda K, Yoshioka M, <u>Minami M</u> | Opposing roles of corticotropin- releasing factor and neuropeptide Y within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of pain in rats. | J Neurosci | 33(14) | 5881-5894 | 2013 |
| Tha KK, Terae S, Nakagawa S, <u>Inoue T</u> , Kitagawa N, Kako Y, Nakato Y, Popy KA, N, Zaito Y, Yoshida D, Ito YM, Miyamoto T, Koyama T, Shirato H | Impaired integrity of the brain parenchyma in non-geriatric patients with major depressive disorder revealed by diffusion tensor imaging. | Psychiatry Res | 212(3) | 208-215 | 2013 |
| Takamura N, Masuda T, <u>Inoue T</u> , Nakagawa S, Koyama T | The effects of the co-administration of the α 1-adrenoreceptor antagonist prazosin on the anxiolytic effect of citalopram in conditioned fear stress in the rat. | Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry | 39(1) | 107-111 | 2012 |
| <u>Inoue T</u> , Tanaka T, Nakagawa S, Nakato Y, Kameyama R, Boku S, Toda H, Kurita T, Koyama T | Utility and limitations of PHQ-9 in a clinic specializing in psychiatric care. | BMC Psychiatry | 12(1) | 73 | 2012 |