Review Article

MRI evaluation of myelopathic pain after spinal cord injury or spinal cord tumor surgery

Osahiko Tsuji¹, Kohei Matsubayashi^{1,2}, Yosuke Horiuchi^{1,3}, Yuji Komaki⁴,
Junichi Hata⁴, Tsunehiko Konomi², Kanehiro Fujiyoshi²,
Shizuko Kosugi⁵, and Masaya Nakamura¹

¹ Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine

² Department of Orthopaedic Surgery, Murayama Medical Center

³ Department of Orthopaedic Surgery, JCHO Saitama Medical Center

⁴ Department of Physiology, Keio University School of Medicine

⁵ Department of Anesthesiology, Keio University School of Medicine

Abstract

Patients with spinal cord injury suffered from not only motor paralysis but also intolerable neuropathic pain. Regarding the mechanism, various theories such as functional changes in the brain, disorders within the spinal dorsal horn and/or spinothalamic tract have been proposed. However, the feasible animal models with solid reproducibility has been insufficiently verified. We have established the mice fMRI system, reported the results of mice-fMRI after L5 nerve injury and resting state-fMRI imaging after thoracic cord transection injury in mice. Furthermore, in a clinical setting we evaluated the brain morphometry of the cases with spinal intramedullary tumor surgery by VBM, and found the gray matter volume of some brain regions was increased related with pain intensity. Besides fMRI and VBM analysis, we developed diffusion MRI techniques which could depict neuronal axons and myelination within the spinal cord (“diffusion tensor tractography” and “myelin map”, respectively). In this review, I would like to outline our results of MRI analysis of neuropathic pain so far.

Keywords

MRI; fMRI; Myelin map; Neuropathic/myelopathic pain

Received: 8 December 2019

MRIによる脊髄損傷後/脊髄腫瘍術後疼痛評価の試み

辻 収彦¹/松林 紘平^{1,2}/堀内 陽介^{1,3}/小牧 裕司⁴/畑 純一⁴
許斐 恒彦²/藤吉 兼浩²/小杉 志都子⁵/中村 雅也¹

¹ 慶應義塾大学医学部 整形外科教室, ² 村山医療センター 整形外科,

³ JCHO 埼玉メディカルセンター 整形外科, ⁴ 慶應義塾大学医学部 生理学教室,

⁵ 慶應義塾大学医学部 麻酔学教室

はじめに

脊髄損傷は中枢神経である脊髄を損傷することで、四肢・体幹・膀胱の完全または不全麻痺を引き起こす病態である。本邦における新規脊髄損患者数は毎年約 5,000 例、慢性期を含めると総患者数は 10~20 万例以上と推定されている¹⁾。現在の医学では損傷した脊髄を復元することは不可能であり、治療法は脱臼・骨折を伴う場合には脊椎を安定化させる固定術、脊髄圧排を伴う場合には除圧術を行い、残存した機能を最大限に活用するためのリハビリテーションを行うことが最善手となるのが現実である^{2,3)}。脊髄損傷によって生じる運動麻痺による患者の社会的・経済的に莫大な損失が生じることは自明であるが、運動麻痺に加えて脊髄損傷後疼痛もまた大きな問題となる⁴⁾。脊髄損傷後患者の約 65% は何らかの痛みを自覚するとされ、その約 1/3、即ち 20% 強は耐えがたい痛みと感じていることが知られている⁵⁾。

われわれはこれまでに、脊髄損傷後の運動麻痺の克服に主眼を置き神経幹細胞、更には iPS 細胞由来神経幹/前駆細胞移植の有効性および安全性についての科学的エビデンスをげっ歯類更には霊長類（サル）脊髄損傷モデルを用いて積み重ね、2019 年 2 月 18 日に特定認定再生医療等委員会および厚生科学審議会で第 1 種再生医療提供計画（臨床計画）が認められ、ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた亜急性期脊髄損傷（頸髄および胸髄の完全損傷）への再生医療の Phase I/IIa 試験の“First-human-trial”の準備を進めている⁶⁾。しかし前述のように実臨床においては、運動麻痺のみならず脊髄損傷後の強い疼痛に苛まれている患者さんは多数おり、具体的には脊髄損傷後の Below pain を有する患者さんでより疼痛の程度は有意に強く、また

AIS 分類 B（運動完全麻痺、感覚不全麻痺）の症例ではより疼痛が強いことが判明しており⁷⁾、運動麻痺に加えて痛みの克服もわれわれに課せられた大きな課題である。

本稿においては、これまでわれわれが取り組んできたマウス神経障害性モデルにおける脳 functional MRI（以下 fMRI）、マウス胸髄切断モデルにおける覚醒下 fMRI（resting state f-MRI: 以下 rs-fMRI）、更には脊髄髄内腫瘍術後疼痛症例における脳 MRI の Voxel-based morphometry（以下 VBM）による評価について概説し、更にはわれわれが開発した、マウス/ヒトにおいて MRI にて髄鞘 Myelin を *in vivo* で可視化可能にした“Myelin map”についても解説したい。

マウス神経障害性疼痛モデルにおける脳 fMRI

fMRI は MRI のもたらす構造情報の上に、脳の機能活動がどの部位で起こっているかを画像化するものである。即ち、何らかの刺激に対する脳血流量の変化を検出して BOLD（Blood Oxygenation Level Dependent）信号として表出し、脳の活動領域を画像化する手法である⁸⁾。fMRI は脳活動と相関するといわれており、脳の機能活動としてシナプス活性が増加すると、近接するアストロサイトやニューロンが感知して血液量、血流量、血中酸素濃度の変化が起きることで oxy/deoxy-Hb の磁化率に差異が生じ、それを BOLD 信号として捉えている。マウス脳における fMRI 撮像は 2001 年に 11.7 T の高磁場 MRI を用いて初めて成功し報告された⁹⁾。fMRI 研究においてマウスを用いる短所としては、1) サイズが非常に小さく、ヒト大脳と比してマウス大脳容積は約 4000~5000 分の 1 とされること、2) 下等な動物のため認知機能的に劣

Fig.1 前肢／後肢刺激による正常マウス fMRI

野生型マウスの左前肢および左後肢をそれぞれフィラメントで刺激し、前肢（紫色）と後肢（水色）それぞれの BOLD 反応を対側一次体性感覚野 S1 において描き分けることに成功した。（文献 11 より引用・改変）（Brain map は The mouse brain in stereotaxic coordinates 3rd edition より引用・参照）

Fig.2 神経線維選択的な刺激による正常マウス fMRI

Neurometer による神経線維選択的な刺激により、各線維刺激に応じた反応部位を検出することに成功した。ACC：前帯状回，S1：一次体性感覚野（文献 11 より引用・改変）

ること、3) 麻酔薬による鎮静の fMRI への影響があり撮像が難しいこと、などが指摘されてきた。しかし遺伝子改変技術に代表される豊富な疾患モデルがあり、遺伝的背景が均一化されていること、治療技術・創薬開発の客観的評価の基礎となること、解剖生理学的解析との関連付けが可能であること、という非常に多くの長所も、小さい個体ではあるにもかかわらず有している。そこでわれわれは 7T 動物用高磁場 MRI に、Cryoprobe¹⁰⁾ と呼ばれる MRI 磁場を増強

する作用を有する機器を併用し、マウスを生かしたまま *in vivo* での脳 fMRI 撮像に成功し報告した¹¹⁾。まず全身麻酔下に鎮静された、神経損傷の加わっていない野生型マウスに、左前肢・左後肢のそれぞれを von Frey フィラメントで刺激すると、各刺激ごとに起こる BOLD 反応部位が同じ一次体性感覚野 S1 の中で前肢/後肢それぞれに描き分けられ、その反応部位は Brain map で提唱されているものと一致していた (Fig.1)¹¹⁾。更にわれわれは、Neurometer[®]

Fig.3 rs-fMRI 撮影までの流れ
 覚醒下で安定した撮像結果を得るために、まずヒトの手に乗せてマウスを馴化し (1 週)、その後全身麻酔下に MRI 撮影用固定器具を頭蓋骨に設置した後、覚醒下に MRI 撮像機器と同じ環境 (模型内に固定しスピーカーで MRI 撮像音を聞かせる) に一定時間置き馴化させることを更に 1 週行った後に、実際の rs-fMRI 撮像となる。(慶應義塾大学精神科田中謙二先生の研究室より技術指導頂いた)

(Neurotron Inc., Baltimore, MD) を用いることで、末梢神経線維選択的な刺激 ($A\beta$ 線維: 触知覚・2000 Hz, $A\delta$ 線維: 鋭い痛覚・250 Hz, C 線維: 鈍い痛覚・5 Hz) を加え、同様に fMRI 撮像を行った。その結果、 $A\beta$ 線維刺激では対側の S1 に、 $A\beta$ 線維刺激では対側の S1 に加え前帯状回 (ACC)・視床に、C 線維刺激では対側の S1・ACC に BOLD 反応が、各線維刺激ごとに異なる部位に検出され (Fig.2)、小さなマウス脳においても選択的神経線維刺激による fMRI の描出分けが可能であることを報告した。これらの結果に基づき、更にわれわれは神経障害性疼痛モデル (modified Chung: L5 神経根切断モデル¹²⁾) マウスを作成し、Neurometer を用いて定常状態だと痛覚刺激と認識されない $A\beta$ 神経選択的刺激を患側後肢に行った。その結果、損傷前には $A\beta$ 刺激で検出されなかった ACC での BOLD 反応が検出され、即ち神経障害性モデルマウス脳においてアロディニアを検出しているものと考えられた¹¹⁾。

マウス神経障害性疼痛モデル・胸髄離断モデル脳における rs-fMRI

われわれはマウスにおける fMRI 撮像に成功

したが、鎮静下 fMRI の limitation として、麻酔薬による脳血流への影響が挙げられる。近年、覚醒下において、皮膚刺激等のタスクを何も与えない状態での、定常状態での脳の自発的な脳活動を評価する rs-fMRI が注目され、既にヒトにおける撮像が進んでいる^{13,14)}。安静時での自発的な脳活動由来の機能的な結合に関する情報が rs-fMRI に含有されており、rs-fMRI により脳の各領域間の関係を検討することができるようになった。しかし前段と同様の理由で、小動物であるマウスでの rs-fMRI を撮像する系は確立されていなかった。そこでわれわれは、マウスのヒトへの馴化、MRI 環境への馴化、撮像用の独自の固定具の工夫等を行い (Fig.3)、神経障害性疼痛モデルマウスでの rs-fMRI 撮像を行った。マウス脳 576 部位での機能連絡を正常マウス脳と比較解析した結果、神経障害性疼痛モデルマウス脳において一次体性感覚野 S1 の機能連絡低下、および ACC/視床後外側腹側核での媒介中心性 (betweenness centrality) 増加が認められた (Fig.4)¹¹⁾。更には、脊髄切断により後肢完全麻痺となる脊髄損傷 (胸髄離断) モデルマウスを作成し、同様に rs-fMRI を *in vivo* にて経時的に評価したところ、損傷前から損傷後 14 週 (慢性期) にかけて、脳全体での機能連絡総

Fig.4 神経障害性疼痛モデルにおける rs-fMRI

- a. マウス脳 576 箇所の機能連結を解析
 b. 神経障害性疼痛モデル (modified Chung モデル) マウス脳において、体性感覚野 S1 の機能連結低下、ACA/VPL での betweenness centrality 増加を認めた。(文献 11 より引用・改変)

Fig.5 胸髄離断モデルマウスの rs-fMRI における脳機能連絡評価

マウスの脳の領域を 576 領域に区域分けし、領域同士の機能連絡について分類、視覚化した。
 a: 損傷前マウスの脳機能連絡, b: 損傷後 14 週マウスの脳機能連絡, c: 脳全体の機能連絡の変化
 脊髄損傷後の脳の機能連絡の総数は不変であったが強度が変化していた。(文献 15 より引用・改変)

Fig.6 胸髄離断モデルマウス脳での一次感覚野と尾状核被殻/前帯状皮質間の機能連絡強度の変化

- a. 一次感覚野 (SSp) と尾状核被殻 (CP) との間の機能連絡変化
- b. 一次感覚野 (SSp) と前帯状皮質 (ACA) との間の機能連絡変化
- いずれも脊髄損傷後 14 週にかけて連絡強度は有意に増加していた。CP/ACA は疼痛関連領域であり、脊髄損傷後の神経障害性疼痛を反映しているものと考えられた。
- c. 各領域間の連絡を表したシェーマ (文献 15 より引用・改変)

数は不変であったが機能連絡強度は有意に変化していた (Fig.5)¹⁵⁾。有意な機能連絡の変化がみられた一次運動野 (MOp) と一次感覚野 (SSp)、眼窩前頭皮質 (ORB)、前帯状皮質 (ACA) それぞれとの間の機能連絡強度について経時的に解析したところ、MOp と前肢 SSp との機能連絡強度は一過性に上昇後慢性期には有意に低下、MOp と後肢 SSp 間の連絡強度は慢性期に有意に低下していた。一方で motivation area とされる ORB/ACA との間の連絡強度は損傷後経時的に有意に上昇していた。即ち脊髄損傷後の感覚-運動機能の機能連絡強度低下は、麻痺した後肢を動かそうとする意欲を代償的に促進して

いる、と推察された。更には、SSp と疼痛関連領域とされる尾状核被殻尾側被蓋部 (CP) および ACA との間の機能連絡強度を解析したところ、SSp と疼痛関連領域間の機能連絡は慢性期に有意に強化されていた。このことは rs-fMRI により脊髄損傷後神経障害性疼痛の存在を示していると考えられた (Fig.6)。以上の結果はマウスモデルでの評価であるが、今後ヒトにおいても同様の結果が得られれば rs-fMRI が脊髄損傷後の神経障害性疼痛を示すバイオマーカーとして活用できる可能性があると言える¹⁵⁾。現在われわれは慢性期脊髄損傷患者さんにご協力頂き、ロボットスーツによるリハビリ介入前後での

rs-fMRI を撮像し詳細な解析を行っているところである。

脊髄髄内腫瘍術後疼痛の VBM における評価

当施設ではこれまでに 2,000 例以上の脊髄腫瘍の手術経験を有しており、難易度の高い髄内腫瘍手術も数百例の症例数を数える。髄内腫瘍術後は運動麻痺などの脱落症状リスクに加え、しびれを伴った強い疼痛により患者の日常生活動作が著しく障害される場合があり、髄内腫瘍摘出の際の myelotomy による脊髄障害性疼痛 myelopathic pain と捉えている。われわれが行った患者自記式アンケートによる結果では、頸髄髄内腫瘍 29 例の解析では、術後疼痛と運動麻痺の強さに相関はみられないが、術後麻痺が高度にもかかわらず疼痛が軽微な例や、逆に運動麻痺が軽微にもかかわらず疼痛が強い例とが存在し、後者は全例が At level 疼痛で脊髄後角部に局在する血管系腫瘍であった¹⁶⁾。一方、胸髄髄内腫瘍術後 19 例の解析では、術後の疼痛と運動麻痺に弱い相関がみられ、その多くが Below pain であり、外側脊髄視床路と皮質脊髄路の障害の程度が同程度であったと推察された。しかし脊髄離断を行い完全麻痺となった 3 例では術後疼痛の程度に大きなばらつきがあり、必ずしも脊髄の投射路の障害のみでは説明がつかず、脊髄髄内腫瘍術後疼痛のメカニズムには未だ不明な点が多いと考えていた¹⁶⁾。そこで当院で脊髄髄内腫瘍手術を行った 49 例の方々にご協力頂き、頭部 MRI による Voxel-based morphometry (VBM) 評価を行い、脊髄障害性疼痛と脳形態評価を詳細に行った。VBM とは、特定の領域ではなく全脳を対象に、灰白質・白質の密度や容積をボクセル毎に評価できる手法

Fig.7 脊髄髄内腫瘍術後疼痛患者における VBM 評価

術後 NRS $\geq$ 3 の疼痛を有する群では有意に左 M1 (一次運動野)、左 SMA (補足運動野)、左 PCC (後帯状皮質) の灰白質容積が増大していた。(文献 18 より引用・改変)

であり、20 世紀末までの従来法は測定者が MRI 画像スライス一枚ごとに、解剖学的構造物を基準として厳密に定義し、関心領域の境界を手書きで書き込んでいく方法 (ROI [Region of interest] 法) であり、部位によっては数 10 スライスにわたる作業をやり遂げて、初めて体積が測定可能となっていた。しかし ROI 法は測定の検者間誤差が大きく、サンプルサイズも特定部位に限定されるという欠点を有していた。それに対し VBM は各個人の MRI 画像データを標準脳座標上に変換し空間正規化をすることで、自動的に全脳の形態学的解析を行うことができる方法である¹⁷⁾。われわれは脊髄髄内腫瘍術後 49 例の症例のうち、NRS $\geq$ 3 の疼痛 (At level, below level, または両方) を有する群と、NRS $<$ 3 の疼痛が殆ど無い群との 2 群に分け VBM 解析を行ったところ、疼痛群において左一次運動野 (primary motor cortex: ブロードマン 4 野)、左補足運動野 (supplementary motor area: ブロードマン 6 野)、左後帯状皮質

Fig.8 Myelin map : MRI で髄鞘を可視化

- a. サル (コモンマーモセット) 脊髄への化学損傷脱髄モデル。脊髄後索にリゾホスファチジルコリン (LPC) を投与し一過性に脱髄が生じ、約6週後に再髄鞘化する。LFBは髄鞘染色を行った組織切片、Myelin mapは同部位のMRI画像である。
EM: 電子顕微鏡像、LPC投与後1週時点においては軸索周囲のミエリンが消失しているが、6週後には再髄鞘化している。
- b. 同一化学損傷サル個体における Myelin map の経時的変化。(文献15より引用・改変)

(posterior cingulate cortex: ブロードマン23野)の灰白質容積が有意に増大していた¹⁸⁾ (Fig.7)。また、NRS値の大きさと灰白質容積の相関解析を行ったところ、NRS値が強くなるほど、左一次運動野、左後帯状皮質、および右上頭頂小葉 (superior parietal lobule: ブロードマン5野)の灰白質容積が増大しており、また強い below pain の存在がこれらの灰白質の増大と有意に関連していることも明らかとなった¹⁸⁾。これらの領域の灰白質増大が、脊髄障害性疼痛の存在を示唆する新たなバイオマーカーとなり得ると考え、今後更にサンプル数を増やして解析する必要があると考えている。

拡散MRIによる軸索・髄鞘評価と慢性疼痛

神経障害性疼痛の原因として、外傷や炎症、腫瘍による何らかの神経損傷・障害の結果として、髄鞘は脱髄し、軸索にも強度の損傷が及んだ場合には Waller 変性を生じることが提唱されている。われわれは上述の rs-fMRI、VBM 加えて、拡散MRIによる軸索損傷および脱髄の評価も行ってきた。水分子の拡散異方性の最大方向を追跡し画像化したMRI像を拡散テンソルトラクトグラフィー (diffusion tensor tractography: DTT) と呼び、DTTによるマウ

Fig.9 多発性硬化症脊髄における経時的な再髄鞘化像

35歳女性，再発寛解型のMS。病期：1年，EDSS：2.0。ステロイドパルス療法によりEDSSによる機能回が得られ，同時にMyelin mapによる再髄鞘化を捉えることに成功した。

(文献23より引用・改変)

ス・サル脊髄損傷後の軸索の描出・定量評価を，組織学的検証と共に行いその有用性を報告してきた^{19,20,21)}。サル損傷頸髄内において投射路選択的に，損傷後のWaller変性を*in vivo*で経時的に描出し，更に実臨床において頸椎症性脊髄症の手術症例を対象に，術後改善率と術前DTT評価とを定量的に解析し，術前DTTのfiber tract比 (FT ratio: 最狭窄部のfiber数/C2高位のfiber数) が60%を下回ると術後改善率不良であることを明らかとした²²⁾。現在DTTによる頸椎後縦靱帯骨化症の術後予後因子探索を多施設研究で進めており，術後の運動機能に加えて術後疼痛・感覚障害との関連についても知見が得られるか慎重に解析を進めている。

DTTは主に軸索を評価しているが，疼痛・しびれと密接に関連すると言われている脱髄を可視化することにもわれわれは成功している。Q-space imagingというMRI撮像法を応用し，脊髄内での髄鞘を特異的に可視化できる“Myelin map”²³⁾を用いることで，*in vivo*において脳/脊髄内の髄鞘を経時的に可視化・評価でき (Fig.8)，既に共同研究を行っている慶應義塾大学神経内科 (中原 仁教授) において脱髄性疾患 (例：多発性硬化症) の臨床評価に応用している (Fig.9)。われわれはMyelin map開発の中で，一過性の脊髄化学損傷 (脱髄) モデルとしてリ

ゾホスファチジルコリン (LPC) 投与をサル脊髄後索に行ったが (Fig.8)，このLPCは細胞外においてはautotaxinによって分解されリゾホスファチジン酸 (LPA) となり，LPAが脱髄誘導に働くとされる²⁴⁾。近年このLPAが慢性疼痛患者の髄液中で疼痛強度に応じて増加していることが報告され，LPAが後根神経節や脊髄後角において疼痛発症メカニズムに重要な役割を果たしていると考えられている²⁵⁾。今後，われわれが開発して“Myelin map”を応用して，脱髄と慢性疼痛・しびれとの詳細な解析を行いたいと考えている。

おわりに

本稿において，われわれがこれまでに行ってきた，MRIを用いた疼痛評価研究 (動物実験・臨床研究) について概説した。現在DTT・Myelin mapの撮像は3TのMRI臨床機を用いて，通常の撮像に加えて約5分間追加の撮像時間で可能となっている。しかし実際には，脊髄での撮像となると脳と比してそのサイズの小ささから精細な像を得ることが難しいという克服すべき点も有る。脱髄を引き起こすLPAと疼痛との関連が注目されており，慢性疼痛さらにはしびれと脱髄との関連について更なる科学

的知見を積み上げられるよう引き続き研究を行っていきたいと考えている。

文 献

- 1) Katoh, S., Shingu, H., Ikata, T., Iwatsubo, E., Sports-related spinal cord injury in Japan (from the nationwide spinal cord injury registry between 1990 and 1992), *Spinal Cord*, 34 (1996) 416–421.
- 2) Taghva, A., Hoh, D.J., Lauryssen, C.L., Advances in the management of spinal cord and spinal column injuries, *Handb. Clin. Neurol.*, 109 (2012) 105–130.
- 3) Ditunno, J.F., Cardenas, D.D., Formal, C., Dalal, K., Advances in the rehabilitation management of acute spinal cord injury, *Handb. Clin. Neurol.*, 109 (2012) 181–195.
- 4) Bryce, T.N., Biering-Sorensen, F., Finnerup, N.B., Cardenas, D.D., Defrin, R., Lundberg, T., Norrbrink, C., Richards, J.S., Siddall, P., Stripling, T., Treede, R.D., Waxman, S.G., Widerström-Noga, E., Yezierski, R.P., Dijkers, M., International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6–7, 2009, *Spinal Cord*, 50 (2012) 413–417.
- 5) Siddall, P.J., Loeser, J.D., Pain following spinal cord injury, *Spinal Cord*, 39 (2001) 63–73.
- 6) Tsuji, O., Sugai, K., Yamaguchi, R., Tashiro, S., Nagoshi, N., Kohyama, J., Iida, T., Ohkubo, T., Itakura, G., Isoda, M., Shinozaki, M., Fujiyoshi, K., Kanemura, Y., Yamanaka, S., Nakamura, M., Okano, H., Concise Review: Laying the Groundwork for a First-In-Human Study of an Induced Pluripotent Stem Cell-Based Intervention for Spinal Cord Injury, *Stem Cells*, 37 (2019) 6–13.
- 7) Nagoshi, N., Kaneko, S., Fujiyoshi, K., Takemitsu, M., Yagi, M., Iizuka, S., Miyake, A., Hasegawa, A., Machida, M., Konomi, T., Machida, M., Asazuma, T., Nakamura, M., Characteristics of neuropathic pain and its relationship with quality of life in 72 patients with spinal cord injury, *Spinal Cord*, 54 (2016) 656–661.
- 8) Ogawa, S., Lee, T.M., Stepnoski, R., Chen, W., Zhu, X.H., Ugurbil, K., An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97 (2000) 11026–11031.
- 9) Ahrens, E.T., Dubowitz, D.J., Peripheral somatosensory fMRI in mouse at 11.7 T, *NMR Biomed.*, 14 (2001) 318–324.
- 10) Baltes, C., Radzwill, N., Bosshard, S., Marek, D., Rudin, M., Micro MRI of the mouse brain using a novel 400 MHz cryogenic quadrature RF probe, *NMR Biomed.*, 22 (2009) 834–842.
- 11) Komaki, Y., Hikishima, K., Shibata, S., Konomi, T., Seki, F., Yamada, M., Miyasaka, N., Fujiyoshi, K., Okano, H.J., Nakamura, M., Okano, H., Functional brain mapping using specific sensory-circuit stimulation and a theoretical graph network analysis in mice with neuropathic allodynia, *Sci. Rep.*, 6 (2016) 37802.
- 12) Kim, S.H., Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain*, 50 (1992) 355–363.
- 13) Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI, *Magn. Reson. Med.*, 34 (1995) 537–541.
- 14) Fox, M.D., Greicius, M., Clinical applications of resting state functional connectivity, *Front. Syst. Neurosci.*, 4 (2010) 19.
- 15) Matsubayashi, K., Nagoshi, N., Komaki, Y., Kojima, K., Shinozaki, M., Tsuji, O., Iwanami, A., Ishihara, R., Takata, N., Matsumoto, M., Mimura, M., Okano, H., Nakamura, M., Assessing cortical plasticity after spinal cord injury by using resting-state functional magnetic resonance imaging in awake adult mice, *Sci. Rep.*, 8 (2018) 14406.
- 16) Nakamura, M., Tsuji, O., Iwanami, A., Tsuji, T., Ishii, K., Toyama, Y., Chiba, K., Matsumoto, M., Central neuropathic pain after surgical resection in patients with spinal intramedullary tumor, *J. Orthop. Sci.*, 17 (2012) 352–357.
- 17) Ashburner, J., Friston, K.J., Voxel-based morphometry —the methods, *Neuroimage*, 11 (2000) 805–821.
- 18) Horiuchi, Y., Tsuji, O., Komaki, Y., Fujiyoshi, K., Hikishima, K., Konomi, T., et al., Characteristic cerebral structural changes identified using voxel-based morphometry in patients with postoperative myelopathic pain, *Spinal Cord*, 2019; in press.
- 19) Fujiyoshi, K., Yamada, M., Nakamura, M., Yamane, J., Katoh, H., Kitamura, K., Kawai, K., Okada, S., Momoshima, S., Toyama, Y., Okano, H., In vivo tracing of neural tracts in the intact and injured spinal cord of marmosets by diffusion tensor tractography, *J. Neurosci.*, 27 (2007) 11991–11998.
- 20) Konomi, T., Fujiyoshi, K., Hikishima, K., Komaki, Y., Tsuji, O., Okano, H.J., Toyama, Y., Okano, H., Nakamura, M., Conditions for quantitative evaluation of injured spinal cord by in vivo diffusion tensor imaging and tractography: preclinical

- longitudinal study in common marmosets, *Neuroimage*, 63 (2012) 1841–1853.
- 21) Takano, M., Komaki, Y., Hikishima, K., Konomi, T., Fujiyoshi, K., Tsuji, O., Toyama, Y., Okano, H., Nakamura, M., In vivo tracing of neural tracts in tiptoe walking Yoshimura mice by diffusion tensor tractography, *Spine (Phila Pa 1976)*, 38 (2013) E66–72.
- 22) Nakamura, M., Fujiyoshi, K., Tsuji, O., Konomi, T., Hosogane, N., Watanabe, K., Tsuji, T., Ishii, K., Momoshima, S., Toyama, Y., Chiba, K., Matsumoto, M., Clinical significance of diffusion tensor tractography as a predictor of functional recovery after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy, *J. Neurosurg. Spine*, 17 (2012) 147–152.
- 23) Fujiyoshi, K., Hikishima, K., Nakahara, J., Tsuji, O., Hata, J., Konomi, T., Nagai, T., Shibata, S., Kaneko, S., Iwanami, A., Momoshima, S., Takahashi, S., Jinzaki, M., Suzuki, N., Toyama, Y., Nakamura, M., Okano, H., Application of q-Space Diffusion MRI for the Visualization of White Matter, *J. Neurosci.*, 36 (2016) 2796–2808.
- 24) Inoue, M., Rashid, M.H., Fujita, R., Contos, J.J., Chun, J., Ueda, H., Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, *Nat. Med.*, 10 (2004) 712–718.
- 25) Kuwajima, K., Sumitani, M., Kurano, M., Kano, K., Nishikawa, M., Uranbileg, B., Tsuchida, R., Ogata, T., Aoki, J., Yatomi, Y., Yamada, Y., Lysophosphatidic acid is associated with neuropathic pain intensity in humans: An exploratory study, *PLoS One*, 13 (2018) e0207310.

Address for correspondence: Osahiko Tsuji
Department of Orthopaedic Surgery,
Keio University School of Medicine
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582,
Japan

※ 本稿は第41回日本疼痛学会（2019年7月、名古屋）「公募シンポジウム2：痛みの定量化」の講演内容をまとめたものである。