

令和元年5月31日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08685

研究課題名(和文) 神経イメージング手法を用いた痛覚と痒みの脳内認知機構

研究課題名(英文) Pain and itch perception in humans using neuroimaging methods

研究代表者

柿木 隆介 (KAKIGI, Ryusuke)

生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授

研究者番号：10145196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：種々の非侵襲的計測法を用いてヒトの脳内での痛覚と痒みの認知機構を明らかにすることが主要研究目的であった。研究期間内に痛みとかゆみに関する新知見と新しい治療法に関する多くの論文を発表し、新聞やテレビ、ラジオなどの多くのメディアで紹介された。平成30年度には、「脳磁図の臨床応用に関するガイドライン」を、世界中の著名な脳磁図研究者との共同執筆で発表した。研究代表者は主として「痛覚とかゆみ」に関する部分を執筆した。本分野のトップジャーナルに発表され、今後の脳磁図研究の指針として多くの引用が予想される。国際的にも評価が高く、多くの国際学会で特別講演を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトにおける痛みとかゆみの脳内認知機構に関する研究者は少なく、国内はもとより、海外においても、研究成果は高く評価され注目されてきた。これまではほとんど解明されていなかった痛みとかゆみの認知機構を詳細に解析し、私たちが、なぜ、どのようにして、痛みとかゆみを感じるのかを明らかにした。また、治療が困難な痛みとかゆみについて、新たな治療法を報告し、高い注目を集めている。

研究成果の概要(英文)：The main research objective was to clarify the cognitive mechanism of nociception and itch in human brain using various non-invasive measurement methods. During the study period, I published many articles on pain and itch and many new treatments, and was introduced in many media such as newspapers, television and radio. In 2018, I published "Guidelines on the clinical application of MEG (magnetoencephalography)" by co-authoring with famous MEG researchers from around the world. I wrote mainly on "pain and itch perception". It is published in the top journal of this field, and a number of citations are expected as a guide for future MEG studies. I am highly regarded internationally and have made special lectures at many international conferences.

研究分野：神経科学

キーワード：痛み かゆみ 脳波 脳磁図 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

種々の非侵襲的計測法を用いてヒトの脳内での痛覚と痒み、それに触覚の認知機構を明らかにすることが主要研究目的であった。痛覚と痒みの感覚認知には類似点も多いが、近年の研究により、脳内認知機構が明らかに異なっていることが明らかにされてきた。本テーマに関する研究は、世界的にもこの数年間急激に増加してきている。しかし、脳波、脳磁図、経頭蓋磁気刺激 (TMS) といった生理学的検査法と、機能的 MRI (fMRI)、近赤外線分光法 (NIRS) などの脳血流検査法を組み合わせる総合的に研究を進めているところは、世界的にもほとんど見られず、代表者の研究グループは世界的にも最先端の研究を行っていると考えられた。

代表者は、痛覚と痒みに関する研究分野のトップジャーナルである PAIN 誌の編集委員を務めているが、日本人では代表者だけである。また、神経イメージング分野のトップジャーナルである Neuroimage 誌の編集委員も日本人では代表者だけである。「痛覚、痒み」と「神経イメージング」という本申請に関わる領域における、代表者の世界的評価の高さを示していた。

本研究が世界的にもみても独創的であるのは、代表者らが新しい刺激法を開発してきたことによる。痛覚刺激に関しては、現在は主として CO<sub>2</sub> レーザーと Tm:YAG レーザー光線を用いている。この方法は、現在では世界的に普及しており機器も商業化されているが、1980 年代には代表者を含めて世界で数ヶ所でのみ使用されていなかった。代表者の研究グループはパイオニアとしてこの 20 年間における世界の研究をリードしてきており、これまでに 100 編以上の英文論文を発表してきた。

また、代表者らは工夫を重ねて新しい針型刺激電極を開発した。痛覚は皮膚の自由神経終末を介して伝えられる。表皮には自由神経終末だけが存在しているため、ここを選択的に刺激すれば痛覚の選択的の刺激が可能となる。代表者らは長さが 0.2mm という非常に短い針を作成し、表皮の自由神経終末だけを選択的に刺激することに成功し、日本光電 (株) と共同で製品化に成功した (Intra-epidermal stimulation: IES)。安価で、しかも電気刺激であるため、どの大学や病院でも使用可能であることが最大の長所である。代表者らは、さらに改良を重ねて C 線維を選択的に刺激できる針電極も開発した。今後さらに研究が進むと共に、世界的に広く普及していくと考えられた。

痒み刺激に関しては、これまではヒスタミン溶液の皮下注射しかなかったため、fMRI や PET には使用可能であるが、高い時間分解能が必要とされる脳波や脳磁図検査への応用は不可能であった。代表者らは、電気刺激による特殊な刺激電極を作成し、その刺激により被験者が痒みだけを感じる事、その信号の末梢伝導速度が約 1m/秒であることを反応時間と誘発脳波を記録する事により確認した。すなわち、この刺激によって、痒み信号が上行する末梢神経無髄線維 (C 線維) を選択的に刺激することに成功した (Mochizuki, Kakigi et al, PAIN, 2008)。代表者らは、この痒み刺激電極をさらに改造中であり、ヒスタミン通電刺激法も世界で始めて開発した。既に fMRI や脳磁図記録にも応用できるようになった (Mochizuki, Kakigi et al, J Neurophysiol, 2009, 2014, PAIN 2013)。

### 2. 研究の目的

種々の非侵襲的計測法を用いてヒトの脳内での痛覚と痒みの認知機構を明らかにすることが主要研究目的である。さらに関連深い触覚の認知機構の研究も行う。脳波、脳磁図、経頭蓋磁気刺激 (TMS) といった生理学的検査法と、機能的 MRI (fMRI)、近赤外線分光法 (NIRS) などの脳血流検査法を組み合わせる総合的に研究を進めていく、世界的にも最先端の研究である。痛覚と痒みに関しては、世界に先駆けた新しい刺激法を開発し、新知見を得ることができるよう努力していく。健常者の記録が主ではあるが、最終的には、難治性の疼痛や痒みに苦しむ患者さんへの臨床応用を目指している。

具体的な目的については以下のとおりである。痛覚では「Second pain 認知機構の解明」、「痛覚認知と情動との関係 (心の痛み)」、「痛覚認知における前頭葉の役割の解明」などのテーマである。痒みの研究は痛覚の研究と重畳するテーマが多い。まず、脳内認知機構を脳磁図と fMRI を用いてさらに詳細に検討する。また、「痒み認知と情動との関係 (心の痒み)」、「痒みを想像する時の脳内活動」、「搔く事の快感と痒みの関連」に関する研究を行っていく。また近年使用されるようになった TMS の新手法、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS: transcranial direct current stimulation) を用いて第 1 次体性感覚野を刺激して痒み認知機構がどのように変化するかを明らかにし、健常者における痛覚、痒み、触覚の認知機構の相違点を明確にすることを目的としていた。

### 3. 研究の方法

痛覚では「Second pain 認知機構の解明」、「痛覚認知と情動との関係 (心の痛み)」、「痛覚認知における前頭葉の役割の解明」を中心に研究を行っていく。代表者らは独自に開発した 2 種類の方法 (CO<sub>2</sub> レーザー光線を用いる方法、IES 電極を用いる方法) を用いて、皮膚末梢の C 線維を選択的に刺激することに成功した。IES 刺激法をさらに改良するとともに、電気刺激の最

大の長所である鋭い立ち上がりによる短い刺激時間を利用して、事象関連反応（脳波、脳磁図、fMRI）の詳細な解析を行っていく。また、既に千葉大学神経内科と臨床応用の共同研究を開始しており、他大学や他病院との共同研究をさらに進めていく。

痒みの研究は痛覚の研究と重畳するテーマが多く、痛みのテーマをそのまま、痒みに当てはめる事も可能であり、いずれも興味深い。痒みに関しては、「痒みを想像する時の脳内活動（心の痒み）」と「痒いところを搔く時の快感のメカニズム」を主テーマとして研究していく。先ず、特殊な電気刺激をさらに改良して、痒み刺激の程度を自由に換えられるようなシステムを完成させたい。代表者が製作して発表した痒み刺激電極は、世界的にも痒み研究者の間で大きな反響を呼び、多くの施設で使用されている。この改良電極を用いて、痒みの脳内認知機構をさらに詳細に解明していく。特に、電気刺激である、という長所を生かして、時間分解能の高い事象関連反応（脳波、脳磁図、fMRI）を用いて、脳内認知機構のより詳細な時間情報を明らかにしていきたいと考えている。さらに、皮膚科医と協力して、アトピー性皮膚炎等の痒みを主症状とする疾患への臨床応用を開始する予定である。

#### 4．研究成果

(1) 非侵襲的大脳皮質刺激により痒み知覚が抑制される～経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)を用いた検討～

本研究では、大脳皮質感覚運動野を非侵襲的に刺激することで痛み知覚が抑制されるという現象に注目し、痒み知覚に対して、同様の抑制効果がみられるかどうか二重盲検比較試験にて検討した。大脳刺激には、頭皮上に微弱な電流を流すことで大脳皮質の興奮・抑制性をコントロールする経頭蓋直流電気刺激法(transcranial direct current stimulation: 以下、tDCS)を用いた。痒み知覚は左手前腕にヒスタミン通電法にて誘発し、tDCS 刺激には、両側感覚運動野への同時刺激法(dual-tDCS)を用いた。15 分間微弱な電流を流し、被験者に痒み知覚の程度を 30 秒ごとに 10 段階で回答させた。その結果、左陰極/右陽極条件で、痒み知覚の抑制および痒みの持続時間の短縮が認められた。これらの結果は、tDCS 刺激が痒み知覚を減衰させる一つの手法となる可能性を示している。(Nakagawa, Kakigi et al. Clinical Neurophysiology 127: 827-832, 2016)

(2) 触覚性注意効果の空間的勾配

本研究では、触覚性注意における指選択性を明らかにすることを目的とした。被験者は 22 名の健常成人であった。リング電極を用いて被験者の右手の 5 本の指に電気刺激をランダム順に提示した。刺激波形は矩形波、持続時間は 0.2 ms、強度は感覚閾値の約 2 倍で痛みの無い程度、間隔は 750~1250 ms のランダム(平均 1 s)、提示順序もランダムとした。稀に(10%の確率で)2 連発刺激を提示し、標的刺激とした。被験者は第 2 指(D2)もしくは第 4 指(D4)またはその両方に注意を向け、注意を向けた指への標的刺激を数えるように指示された。刺激後 70ms 以内に出現する 1 次体性感覚野(SI)の反応は注意による影響を受けるものと受けないものがあつた。80ms 以降に出現する 2 次体性感覚野(SII)の反応は、刺激した指に注意を向けたときにも増大した。また、注意を向けた指に隣接する指への刺激に対する SII 反応もわずかに増大した。さらに、D2 と D4 に同時に注意したとき、中指(D3)刺激に対する SII 反応は低下した。以上より、触覚性注意には選択性があるが、空間的な勾配を持つこと、また、非隣接 2 指に同時に注意を向けたときには、中間の指からの非関連入力に対する反応は抑制されることが示唆された。(Kida, Kakigi et al. Neuroimage, 2018)。

(3) 痛みとかゆみ認知に関するこれまでの研究成果を、総説論文として 10 編発表した。本分野において、このような詳細かつ最先端の総説論文はこれまでに無く、高く評価された。

(4) 一般の方向きの、かゆみに関する書籍を発行した(柿木隆介:世界にかゆみがなくなる日、ナツメ社、2017)。かゆみを主要研究テーマとする皮膚科医と基礎研究者との協力のもとにまとめた書物である。これまでに類書は無く、画期的な書物として非常に高く評価された。

#### 5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

Mochizuki H, Hernandez LE, Yoshipovich G, Sadato N, **Kakigi R** (2019) The functional network processing. Acute electrical itch stimuli in humans. *Frontiers in Physiology*, in press. 査読有

Kida T, Tanaka E, **Kakigi R** (2018) Adaptive flexibility of the within-hand attentional gradient in touch: an MEG study. *NeuroImage* 179:373-384. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.063. 査読有

Hari R, Baillet S, Barnes G, Burgess R, Forss N, Gross J, Hämäläinen M, Jensen O, **Kakigi R**, Mauguière F, Nakasato N, Puce A, Romani G-L, Schnitzler A, Taulu S (2018) IFCN-endorsed practical guidelines for clinical magnetoencephalography (MEG). *Clin Neurophysiol* 129(8):1720-1747. doi: 10.1016/j.clinph.2018.03.042. 査読有

- 望月秀紀、**柿木隆介** (2018) 痒みを想像すると痒くなるメカニズム 神経内科、89(1), 62-68 査読有
- 望月秀紀、**柿木隆介** (2017) かゆみと痛みの脳内認知機構、日本臨床、総説シリーズ「現代医学の焦点(406)」75(2), 334-343 査読有
- 望月秀紀、**柿木隆介** (2016) かゆみの脳内認知機構. 脊髄外科 30: 53-57 査読有
- 柿木隆介** (2016) ヒトにおける痛覚の脳内認知機構. 臨床評価 43: 516-522 査読有
- 柿木隆介** (2016) 痛みに伴う脳活動変化、「口腔顔面痛の診断と治療」, 医歯薬出版、東京、pp24-28 査読有
- Nakagawa K, Koyama S, Inui K, Tanaka S, **Kakigi R**, Sadato N (2017) Polarity-independent effects of transcranial direct current stimulation over the bilateral opercular somatosensory region: a magnetoencephalography study. NeuroReport 28(13):838-844. doi: 10.1097/WNR.0000000000000845. 査読有
- Nakagawa K, Mochizuki H, Koyama S, Tanaka S, Sadato N, **Kakigi R** (2016) A transcranial direct current stimulation over the sensorimotor cortex modulates the itch sensation induced by histamine. Clin Neurophysiol 127:827-832. doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.003. 査読有
- Mochizuki H, **Kakigi R** (2015) Central mechanisms of itch. Clin Neurophysiol, 126(9): 1650-1660, doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.019. 査読有
- Nakata H, Sakamoto K, **Kakigi R** (2015) Meditation reduces pain-related neural activity in the anterior cingulate cortex, insula, secondary somatosensory cortex, and thalamus. Front Psychol. 5:1489. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01489. 査読有
- Mochizuki H, **Kakigi R** (2015) Itch and Brain. J Dermatol. 42:761-767. doi: 10.1111/1346-8138.12956. 査読有
- 中田大貴、**柿木隆介** (2015)運動による除痛効果、ペインクリニック、36: 592-600 査読有
- 柿木隆介** (2015)大脳皮質を見る：脳磁図(MEG). Brain and Nerve, 67 : 451-466 査読有
- 柿木隆介** (2015)神経イメージング手法を用いた痛みの脳内認知機構の解明 - 特に運動による除痛効果について -、Practice of Pain Management, 6: 49-53 査読有

[学会発表](計 12件)

- Kakigi R**: Itch perception in humans. 31st International Congress of Clinical Neurophysiology, (2018)
- Kakigi R**: Asian perspective. 31st International Congress of Clinical Neurophysiology, (2018)
- Kakigi R**: Pain perception in humans. Demonstration workshop, The 6th Asia-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, (2017)
- Kakigi R**: Face perception in humans. Meet the Expert, The 6th Asia-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, (2017)
- Kakigi R**: Itch perception in humans. Symposium 1, Pain, The 6th Asia-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, (2017)
- 柿木隆介**: かゆみと痛みの脳内認知機構、第28回ペインクリニック学会東海地方会 (2017)
- 柿木隆介**: 「かゆみと痛みの脳内認知機構」と「咀嚼が脳活動に及ぼす影響」、第39回与五沢矯正研究会 (2017)
- Kakigi R**: Face perception in humans. Keynote Lecture, 34th annual congress of University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh, (2017)
- Kakigi R**: Pain and itch perception in humans. Special Lecture, 16th Scientific Meeting of Asian Academy of Craniomandibular Disorders. (2016)
- Kakigi R**: Pain and itch perception in humans. Special Lecture, “Brain and New Pain Mechanisms: What We Know So Far and Where We’re Heading”, Satellite Symposium of 16th World Congress of Pain, (2016)
- 柿木隆介**: 痒みと痛みの脳内認知機構、第45回日本慢性疼痛学会 (2016)
- Kakigi R**, Mochizuki H: Itch perception in humans. President-Invited-Lecture, 8th World Congress of Itch, (2015)

[図書](計 1件)

**柿木隆介**: 世界にかゆみがなくなる日、ナツメ社、192ページ、2017

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕  
ホームページ等

<http://www.nips.ac.jp/smf/>

## 6．研究組織

研究分担者、研究協力者はいない

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。