

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10910

研究課題名(和文) 脳内機能性ネットワークの解析による慢性疼痛の診断と治療効果の検討

研究課題名(英文) Analysis of functional brain networks and the effect of treatment to chronic pain

研究代表者

田中 忠蔵 (Tanaka, Chuzo)

明治国際医療大学・臨床医学講座・名誉教授

研究者番号：80163541

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：継続的な刺激が脳内のネットワークに及ぼす影響を検討するため、経穴刺激と機能結合の関連を調査した。吐き気抑制に効果があるとされる経穴(WHO:PC6, 内関)を3分間指圧する刺激を一日に5回(起床直後、3回の食事後、侵襲前)、7日間継続し、長期介入とした。この長期介入前後で安静時fMRIを取得した。また、MRIガントリー内で同様の刺激を短期介入として行い、その前後で安静時fMRIを計測した。長期介入効果として、小脳片葉と運動感覚ネットワーク(L)の結合や小脳小節と後頭極(R)および外側後頭溝(L)の結合増強が認められ、継続的な体性感覚刺激が脳機能ネットワークに影響を与えることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回体性感覚刺激による脳内ネットワークの変化をテーマに研究を行い、臨床的に有意な変化が認められた。刺激の介入による脳内ネットワークの変化を調べる事は、現在盛んに行われている精神疾患や高齢者の認知機能と脳内ネットワークの関連を読み解く上で重要な研究と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The Neiguan (WHO: PC6), which is used in Oriental medicine to suppress nausea, was stimulated by applying finger pressure for 3 min at 1 Hz for 1 min five times a day (immediately after waking, after three meals, and before invasion), with a 15-second break in between, for a total of 3 min for 7 days as the long-term intervention. MRI was performed before and after the long-term intervention. The same stimulation was performed in the gantry as a short-term intervention and resting-state fMRI was measured before and after the short-term intervention. The results showed that the long-term intervention enhanced the connections between the cerebellar lobule and the motor-sensory network (L) and between the cerebellar tegmentum and the occipital pole (R) and lateral occipital sulcus (L), confirming that deep somatosensory stimulation affects the brain functional network.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：rs-fMRI 脳機能

### 1. 研究開始当初の背景

脳機能マッピングは米国を中心に進められ、2016のNature誌に大脳半球を180の機能部位とする成果が報告された (Glasser MF, et al: Nature. 2016 11; 536(7615): 171-8.)。従来注目されていた機能局所のみならず、機能ネットワーク・機能結合などが大きなトピックとなった。我々はこれまでに、脳機能画像法 (fMRI) による慢性疼痛の研究の過程において、ADL への影響と疼痛の重症度を比較検討し、default mode network (DMN) の変化が観察されることや疼痛の改善過程において、痛み関連皮質の賦活が低下することを報告した。特に、関節運動学的アプローチ (AKA) 施術で得られる脳賦活様式の変化は、深部感覚に一部依存する可能性が高いことから、痛みを含めた感覚認知に至る脳内処理機構を解釈する上で、深部感覚に由来する脳内ネットワークを理解する必要があると考えた。深部感覚は、位置覚や抵抗覚など機械刺激によって生じる体性感覚であり、姿勢の維持などに欠かすことができない感覚である。普段の生活の中で意識することのない無意識に存在する感覚であるが、深部感覚の偏移や減弱は中枢性運動障害の機能回復を妨げるなど、リハビリ治療に影響を及ぼし、また、高齢者の転倒事故の原因の一つでもある。感覚認知のメカニズムのうち中枢に至る処理機構を解析することで、リハビリ分野のみならず、ヘルスケア分野における高齢者の身体認知研究の基盤となり得る。

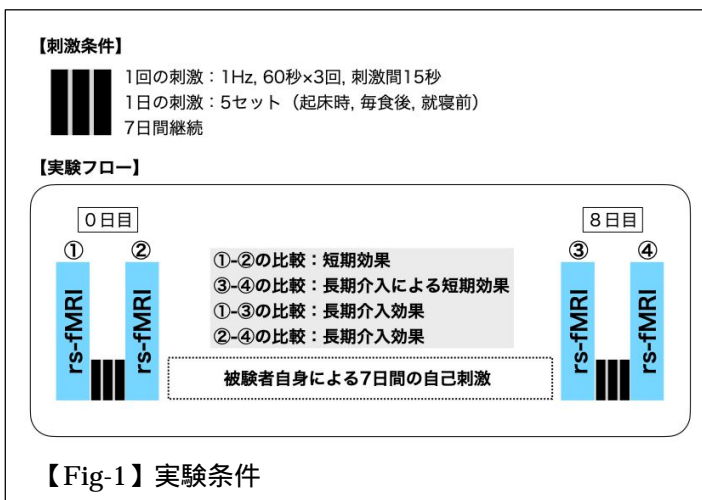
### 2. 研究の目的

本研究は、急激に成長した安静時脳機能画像 (以下; rs-fMRI) 計測による脳機能結合をキーワードに置き、AKA で行われるような、非常に小さな力学的介入によって大きな治療効果を得るメカニズムに迫るとともに、疼痛緩和によって脳内の機能的ネットワークが再構築される過程を明らかにすることを目的としていたが、コロナ禍において研究環境が大幅に制限されたことから実施が難しく、着眼点を変更した。ツボ (以下; 経穴) 刺激は一般的なセルフケアの方法として広く利用されており、筋血流の改善のような局所的反応の他に内臓機能や心理状態の調節に効果を発揮するなど、多くの効果が期待されている。経穴刺激による全身調節のような反応には中枢のネットワーク機構が関係していると予想されることから、本研究では車酔いなどに対するセルフケアに利用されている経穴である「内関 (ないかん)」刺激が身体の制御環境に与える影響について検討した。

### 3. 研究の方法

AKA 治療の手法は熟達者によって実施される必要があり、コロナ禍における制限下では実施が困難であった。そこで、継続的な刺激が脳内のネットワークに及ぼす影響を検討するため、経穴刺激と機能結合の関連を調査した。なるべく接触を避けるため、刺激は“被験者自身が刺激できること”、“マグネット内でも同様の刺激が遂行できること”、“感覚が脳機能に影響を与える可能性があり、その部位が特定可能であること”の条件のもと、東洋医学で用いられる内関 (PC6) と呼ばれる経穴への刺激を採用した。内関は吐き気の抑制に効果があると報告されており<sup>1</sup>、その他に心の安定や心拍数の低下などの反応があるとされる手首に存在する経穴である。吐き気を惹起する機序の1つに前庭神経系が関わっていることが分かっている。前庭器官からの信号は小脳の片葉や小節に入力され、前庭神経核に投射される。前庭神経核は前庭器官からの情報を受け一方で、視床を通して一次体性感覚野へ投射する<sup>2</sup>。このように小脳片葉小節の領域と多くの運動感覚領域が関連する。

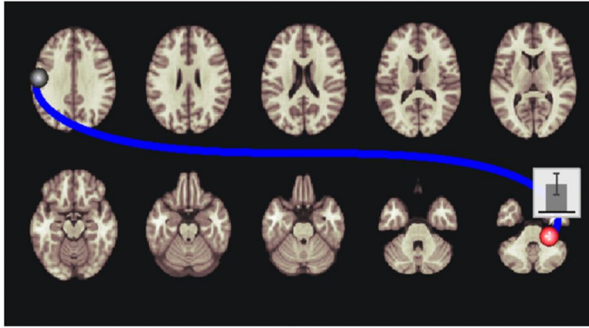
被験者は、右内関に対して左手の指で1Hzの速度で1分間指圧し、15秒の休憩を挟んで合計3分間の指圧を行うことを刺激1セットとした。被験者には起床時、毎食後、就寝前の1日5回の刺激を7日間継続させ、この効果を測るため、7日間の刺激前後 (0日目および8日目) にMRIによる画像取得を実施した。画像撮影には3テスラMRI装置 (シーメンス社 Trio A Tim System) を利用し、構造画像の3D-T<sub>1</sub>強調MRIに続いて、rs-fMRIを計測した。なお、刺激介入の影響を精査するため、0日目および8日目のrs-fMRIは各2回取得し、撮像間に1回 (3分間) の内関指圧刺激を加えた。合計4回のrs-fMRIの結果 (Fig-1, 実験フロー①~④) から短期効果と長期介入効果



【Fig-1】実験条件

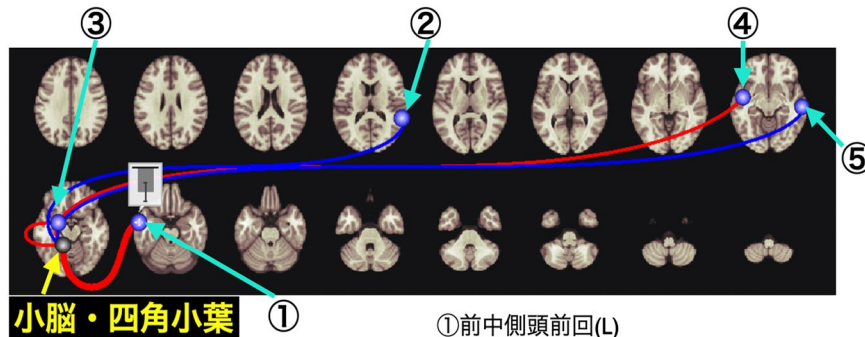
を検討するため、SPM12 及び CONN toolbox 2021a を用いて画像解析を実施した。統計的有意水準は p-FDR を 0.05 とした。CONN toolbox は ROI-to-ROI 解析、Seeds-to-voxel 解析に利用した。

#### 4. 研究成果



【Fig-2】  
ROI-to-ROI の個別解析で機能的結合が認められた運動感覚ネットワーク(上図)と片葉[R](下図)の領域に結合の増強が見られた。

一般的に、機能結合は ROI-to-ROI で評価されるが、今回の研究では変化が見られなかった。一方、ROI-to-ROI の個別解析では、長期介入効果としてマグネット内での介入前と比較し (Fig-1, 実験フロー - の比較) 運動感覚ネットワーク[L]と片葉に結合増強が確認できた (Fig-2)。さらに、実験 0 日目における短期効果 (Fig-1, 実験フロー - の比較) では、角回[L]と側頭極[L]、脳幹-外側後頭溝[R]、四角小葉-{言語野ネットワーク後部上側頭回[R]、平面[L]、小脳扁桃[L]、後中側頭前回[R]、後頭極[L]-楔部[R]の結合が减弱し、ヘッセル回[R]と{ヘッセル回[L]および上側頭回後部[R]}の結合が増強した。

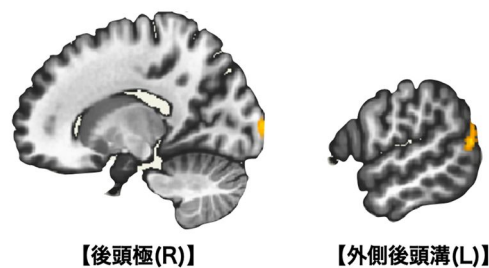


【Fig-3】  
0 日目の短期介入効果では四角小葉に対して 5 つの領域の機能結合の减弱が観察された。

- ①前中側頭前回(L)
- ②言語野ネットワーク後部上側頭回(R)
- ③扁桃体(L)
- ④平面極(L)
- ⑤後中側頭前回(R)

実験 8 日目における短期効果 (Fig-1, 実験フロー - の比較) での短期効果では、前頭頭頂葉ネットワーク[L]-補足運動野[L]、皮殻[R]-{中前頭回[R]と前頭頭頂葉ネットワーク[R]}の結合が、いずれも减弱した。長期介入効果について seeds-to-voxel 解析の結果は、マグネット内の介入前の比較 (Fig-1, 実験フロー - の比較) で (seeds を先に記す) 前頭頭頂ネットワーク[R]-海馬[L]、上側頭回[R]-補足運動野[L]、楔部[R]-中心後回、頭頂葉弁蓋[L]-眼窩前頭皮質[R]、皮殻[R]-中前頭回[L]、扁桃体 [L]-前頭極[R]の結合が増強し、海馬傍海[R]-外側後頭皮質[R]が結合减弱した。

マグネット内介入後の長期効果 (Fig-1, 実験フロー - の比較) では、視床[L]-前頭極[R]、小節-{後頭極[R]と外側後頭溝[L]}の結合が増強し、下前頭回[R]-楔前部、三角部[R]-楔前部、中心前回[L]-中前頭回[L]、皮殻[R]-前頭極[R]の結合が减弱した (Fig-4)。



【Fig-4】  
マグネット内で介入後の長期介入効果 (実験フロー - )で認められた後頭極[R] (右)と外側頭頂溝[L](左)を seeds として、小節内の voxel への機能結合の増強が認められた。

以上の結果から、皮膚表面および深部への圧刺激が脳機能結合を変化させることが示された。ただし、ROI-to-ROI 解析での有意な結合変化が得られなかったことから、その変化量

もしくは刺激量、被験者数などが不足していたと考えられる。

内関への刺激については、2004年にYooらが鍼刺激、偽鍼、触刺激でfMRIを計測し、観察された脳活動領域を報告している<sup>3</sup>。触刺激は単一のvon Freyフィラメントを用いて2Hzで優しく触れ、SI、SII、中前頭回、横側頭回、上側頭回、中側頭回での賦活を報告した。鍼刺激では、これらの領域に加えて視床、片葉小節、小脳虫部垂、上半月小葉、小脳四角小葉、小脳虫部山腹など小脳の活動を報告している。鍼刺激により賦活した領域は本研究と重複する領域があり、特に小脳四角小葉については、短期効果として小脳四角小葉と5つの脳領域の結合減弱が確認されたこと、前庭器官の入力を受ける片葉小節と他の感覚、運動、視覚、聴覚などに関する領域との結合増強が確認されたことと一致した。

今回の研究では、体表から与える力学的介入が脳機能結合を変化させることを明らかにした。また、脳機能結合が変化した領域は、当該の刺激に関連する領域と関連付けが難しい領域も含まれていた。短期介入効果では機能結合の減弱が顕著で、長期介入効果では増強する結合が認められる傾向を示したが、この原因は明確ではなく、脳機能結合の強さや方向性などはグラフ理論などを含めた解析手法の検討などが必要と考えられる。継続的な刺激の介入が脳の機能結合を変化させることが分かり、脳機能結合の減弱や増強が脳機能領域間の協調性や非協調性に関連するならば、それらの効果は脳内での処理の過程で体性感覚や自律神経反射の調節に影響を及ぼす可能性が高いと思われる。

#### 参考文献

1. Ertas G., et al . Effects of P6 acustimulation with the ReliefBand on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopy. *Holist Nurs Pract*, 2015, 29, 6-12.
2. エリック R.カンデル、金澤一郎・宮下保司訳、カンデル神経科学第5版, 2014, メディカルサイエンスインターナショナル
3. Yoo SS, Teh EK, Blinder RA, Jolesz FA., Modulation of cerebellar activities by acupuncture stimulation: evidence from fMRI study, *Neuroimage*. 2004,22:932-940

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村瀬智一, 梅田雅宏, 樋口敏宏
2. 発表標題 触れることの客観化 - 触れることの脳科学 -
3. 学会等名 第66回 全日本鍼灸学会学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	梅田 雅宏 (Umeda Masahiro) (60223608)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授  (34318)	
研究分担者	樋口 敏宏 (Higuchi Toshihiro) (80218700)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授  (34318)	
研究分担者	萬代 綾子 (Mandai Ayako) (20769343)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・講師  (34318)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------