

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目： 基盤研究(A)

研究期間： 2006～2009

課題番号： 18209048

研究課題名（和文） 痛覚認知機構の基礎的研究に基づいた疼痛治療の臨床応用

研究課題名（英文）

Clinical application of pain therapy based on basic studies on human pain perception.

研究代表者

柿木 隆介 (KAKIGI RYUSUKE)

生理学研究所・統合生理研究系・教授

研究者番号： 10145196

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痛覚認知機構を明らかにすること、及び、基礎的研究によって得られた知見を元にして除痛治療を行う事を主要研究目的として、研究を行った。健常者を対象とした研究では、「こころの痛み」がなぜ起こるのか、鋭い痛みと鈍い痛みに対する脳反応の相違、などについて明らかにすることができた。臨床研究では、治療困難な痛みを持つ患者さんに対する脳外科的治療法の進歩に寄与する事ができた。

研究成果の概要（英文）： The main objectives of this research project were to investigate mechanisms of pain perception in human brain by using various kinds of non-invasive neuroimaging methods and to develop new therapies for pain alleviation based on basic studies. In the studies in healthy volunteers, we clarified the mechanisms of “pain in mind”, and differences of brain activation to perceive quick (sharp) pain and slow (burning) pain. In the studies of patients suffering from intractable pain, we developed some new methods with neurosurgeons.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2007年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2008年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2009年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
年度			
総計	37,400,000	11,220,000	48,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・ 麻酔・蘇生学

キーワード：疼痛治療学

1. 研究開始当初の背景

「ヒトの痛覚認知機構」を各種非侵襲的方法を用いて基礎的な研究する試みは、この数年間急激に増加してきた。しかし、脳波、脳磁図、TMS といった生理学的検査法と、fMRI, NIRS, PET, SPECT などの脳血流あるいは代謝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、申請者の研究グループは世界的にも最

先端の研究を行ってきた。また、本申請で計画しているような「基礎的研究と臨床応用を組み合わせる除痛効果の総合的研究」は、申請者の知る限り国内外にもほとんどなかった。

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痛覚認知機構を明らかにすること、及び、

基礎的研究によって得られた知見を元にして除痛治療を行う事、すなわち pain clinic における Evidence-Based Medicine の施行が主要研究目的であった。

3. 研究の方法

健常者および患者を対象として、脳波、脳磁図、TMS といった生理学的検査法と、fMRI, NIRS, PET, SPECT などの脳血流あるいは代謝検査法を組み合わせ、総合的に研究を行ってきた。

4. 研究成果

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、fMRI, NIRS, PET, SPECT などの脳血流あるいは代謝検査法を組み合わせ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、申請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る。また、痛みとの類似性や相違が長い間論じられてきた「痒み」の研究も開始し、痒みは痛みとは異なる感覚であることを明らかにした。この4年間に英文原著論文を16編発表した。また、国際学会において8回の招待講演を行った。

代表的な研究報告について紹介する。

(1) ニコチン (喫煙) の鎮痛効果の解明

Miyazaki T, Kakigi R 他 3 名
Brain Res 1313:185-191, 2010.
The Open Pain J (2): 71-75 (4), 2009

ニコチン (喫煙) の鎮痛効果を解明した。日常的に喫煙を行っている健常成人を対象とし、鋭い痛み (A-delta 線維刺激) と鈍い痛み (C 線維刺激) を与えて、自覚的痛覚程度、痛覚関連脳波と血中ニコチン濃度を比較した。喫煙後速やかに血中ニコチン濃度は上昇し、それに伴い、鋭い痛みは弱まり脳波振幅も低下したが、鈍い痛みは逆の結果を示した。ニコチン (喫煙) の鎮痛効果は、痛みの種類によって異なることが明らかになった。

(2) 痒みの脳内認知メカニズム (痛みとの相違と類似性)

Mochizuki H, Kakigi R 他 8 名 (2009)
J Neurophysiol 102(5):2657-2666

通電によって痒みを誘発する通電性痒み刺激装置を新しく開発した (Mochizuki et al., PAIN, 2008)。この刺激装置を用いて、fMRI と脳磁図を記録した。fMRI では、「痒み」に対する活動部位は、「痛み」と共通の部位がかなり見られたが、頭頂葉内側部楔前部では、「痒み」刺激によってのみ活動が見られ、この部位の痒み認知における重要性が明らかになった。脳磁図では、両側半球の島と第

2 次体性感覚野 (SII) と楔前部に明瞭な反応が見られ、楔前部の重要性が確認された。また、この3つの部位の活動潜時はほぼ同じであり、楔前部の活動は SII-島から送られるシグナルによるものではなく、視床から直接に独立した回路を経てシグナルが送られるものと考えられた。

なお本研究は、読売新聞、毎日新聞、中日新聞などで研究内容が紹介された

(3) 「心の痛み」のメカニズムの研究

Ogino Y, Kakigi R 他 4 名 (2007)
Cereb Cortex 17:1139-1146.

情動と痛覚の関係は深い。実際に痛み刺激を与えられなくても、注射のような痛そうな写真を見ただけでも「心の痛み」が出現する。その時に fMRI を計測すると、実際に痛み刺激が与えられた場合と類似の脳活動が、両側半球の島と帯状回に記録された。いわゆる「心の痛み」に関連が深いと思われる興味ある所見であった。

(4) 動脈の圧受容器機能の痛覚認知に及ぼす影響

Edwards L, Kakigi R 他 3 名 (2008)
Pain, 137(3): 488-494.

動脈の圧受容器が痛覚認知に影響する可否かを痛覚関連誘発脳波を用いて解析した。収縮期には脳波の振幅は拡張期よりも有意に低下している事がわかり、動脈の圧受容器が痛覚認知に影響を及ぼすことが立証された。これは英国バーミンガム大学との共同研究である。

(5) 痛覚認知における posterior parietal cortex (PPC) の役割

Nakata H, Kakigi R 他 9 名 (2009)
Neuroimage, 42(2): 858-868.

痛覚認知における posterior parietal cortex (PPC) の役割について、第1次体性感覚野と第2次体性感覚野の活動との関連を含めて詳細に解析した。PPC の活動はおそらく第1次体性感覚野の活動に引き続いて現れ、PPC の中でも inferior parietal lobule (BA 40) が痛覚認知に重要であることを発見した。本論文は日本大学、大阪大学との共同研究によってなされた。

(6) 大脳運動野刺激による除痛療法

Goto T, Kakigi R 他 8 名 (2008)
Pain 140(3):509-518

最近、MRI の Diffusion tensor image 技術が進歩してきたので、これを応用し、脳卒中後疼痛の患者において、運動線維、感覚線維の描出率と疼痛との関連を、主任研究者とともに研究し、両者の描出率がよい患者で、経頭蓋磁気刺激療法による一次運動野刺激の効

果が優れていることをつきとめ、より感覚線維の描出率と相関することを報告した。2年間で5例の患者に大脳一次運動野刺激療法を施行した。本研究は大阪大学との共同研究である。

(7) 脊髄視床路における痛覚信号上行経路
Tsuji T, Inui K, Kojima S & Kakigi R (2006) Pain 123:322-331.

Wang X, Inui K & Kakigi R (2007) Exp Brain Res 180:481-489

疼痛刺激には少なくとも2種類が存在し、各々は脊髄内においても異なる伝導速度で上行することを明らかにした(Tsuji et al., Pain, 2006)。さらに、その速いシグナルが脳内でどのように情報処理されるかを脳磁図を用いて詳細に検討した。従来は、上肢に痛覚刺激を与えた場合の第1脳反応の潜時は170msec程度と考えられていたが、特殊な解析方法を用いることにより、110-120msec付近に小さい反応が得られることを発見した。末梢神経と脊髄を比較的速度い伝導速度で上行する信号によるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 29 件)

(1) 英文原著論文 (計 19 件)

- ① Urakawa T, Inui K, Yamashiro K, Tanaka E, Kakigi R (2010) Cortical dynamics of visual change detection based on sensory memory. NeuroImage (in press) 査読有
- ② Urakawa T, Inui K, Yamashiro K, Kakigi R (2010) Cortical dynamics of the visual change detection process. Psychophysiology (in press) 査読有
- ③ Yamashiro K, Inui K, Otsuru N, Kakigi R (2010) Change-related responses in the human auditory cortex: An MEG study. Psychophysiology (in press) 査読有
- ④ Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, Miyazaki T, Takeshima Y & Kakigi R (2010) Assessing A-delta fiber function with lidocaine using intra-epidermal electrical stimulation. J Pain (in press)
- ⑤ Miyazaki T, Wang X, Inui K, Domino EF & Kakigi R (2010) The effect of smoking on pain-related evoked potentials. Brain Res 1313:185-91. 査読有
- ⑥ Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, Miyazaki T, Ohsawa I, Takeshima Y & Kakigi R (2009) Selective stimulation of C fibers by an Intra-Epidermal needle electrode in humans. Open Pain J (2): 53-56 (4) 査読有
- ⑦ Miyazaki T, Wang X, Inui K, Domino EF &

Kakigi R (2009) Tobacco smoking can potentiate C-fiber evoked potentials in human brain. Open Pain J (2): 71-75 (4) 査読有

- ⑧ Mochizuki H, Inui K, Tanabe HC, Akiyama LF, Otsuru N, Yamashiro K, Sasaki A, Nakata H, Sadato N & Kakigi R (2009) Time course of activity in itch-related brain regions: A combined MEG-fMRI study. J Neurophysiol 102(5):2657-66. 査読有
- ⑨ Nakata H, Sakamoto K, Honda Y, Mochizuki H, Hoshiyama M & Kakigi R (2009) Centrifugal modulation of human LEP components to a task-relevant noxious stimulation triggering voluntary movement. Neuroimage 45(1): 129-142 査読有
- ⑩ Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, Inui K, Hoshiyama M, Saitoh Y, Yamamoto T, Katayama Y & Kakigi R (2008) Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. Neuroimage, 42(2): 858-868. 査読有
- ⑪ Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Kakigi R & Yoshimine T (2008) Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. Pain 140(3):509-518 査読有
- ⑫ Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X & Kakigi R (2008) Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle. Pain, 137(3): 488-494. 査読有
- ⑬ Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Otsuru N & Kakigi R (2008) Itching-related somatosensory evoked potentials. Pain, 138(3): 598-603. 査読有
- ⑭ Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R & Goto F (2007) Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. Cereb Cortex 17:1139-1146. 査読有
- ⑮ Wang X, Inui K & Kakigi R (2007) Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans. Exp Brain Res 180:481-489 査読有
- ⑯ Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C & Kakigi R (2007) Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. Neurol Med Chir (Tokyo) 47:409-414. 査読有
- ⑰ Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K & Kakigi R (2006) Brain processing of the

signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex*. 16:1289-1295. 査読有

- ⑱ Tsuji T, Inui K, Kojima S & Kakigi R (2006) Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain* 123:322-331. 査読有
- ⑲ Inui K, Tsuji T & Kakigi R (2006) Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex* 16: 355-365. 査読有

(2) 日本語論文 (計 10 件)

- ① 柿木隆介 (2009) 特集・疼痛、脳における痛みの認知：ヒト *Brain Medical* 21 (3) 211-216 査読無
- ② 柿木隆介 (2009) 特集 痛みと脳機能 ペインクリニック 30 (7) 895-904 査読無
- ③ 柿木隆介 (2009) ヒトでの痛みの機序に関する研究－脳機能画像を中心に－ *Clinical Neuroscience 月刊臨床神経科学* 27 : 5 514-517 査読無
- ④ 柿木隆介 (2008) 脳は不思議がいっぱい <もう一つの宇宙＝脳の神秘が見えてきた>、科学者が語る科学最前線 見えてきた！宇宙の謎。生命の謎。脳の謎。立花隆 (プログラムコーディネーター)、自然科学研究機構監修、(株)クバプロ、東京 pp79-113. 査読無
- ⑤ 柿木隆介、乾幸二、宮崎貴浩 (2008) 痛み刺激は脳内でどのように情報処理されるか、臨床と研究 2007、84(6) pp 755-765. 査読無
- ⑥ 柿木隆介 (2007) クイックペインとスローペインの脳内メカニズム、神経内科 67: 397-403. 査読無
- ⑦ 柿木隆介 (2007) 痛みは脳でどのようにして認知されるか、医学のあゆみ 223: 717-722. 査読無
- ⑧ 柿木隆介、秋云海、野口泰基、本田学、中田大貴、田村洋平、田中悟史、定藤規弘、王曉宏、乾幸二 (2006) C線維を上行する信号によって賦活される脳部位：機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いた研究、*Pain Research* 21 : 95-102. 査読無
- ⑨ 柿木隆介、秋云海、野口泰基、本田学、中田大貴、田村洋平、田中悟志、定藤規弘、王曉宏、乾幸二 (2006) C線維を上行する信号によって賦活される脳部位：機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究、*日本疼痛学会誌* 21:1-8. 査読無
- ⑩ 柿木隆介 (2006) 特集 「痛みの中核機構」によせて、*ペインクリニック* 27 : 1503-1504. 査読無

[学会発表] (国際学会) (計 8 件)

- ① Kakigi R (2009.10.31) Mechanisms of intracerebral itch and pain perception in humans. 19th International Symposium of Itch, Toyonaka, Japan
- ② Kakigi R (2009.10.25) EEG, MEG and fMRI studies for human pain perception. Minisymposium on thalamic and cortical processing of Pain, Taipei, Taiwan
- ③ Kakigi R (2009.4.15-18) Symposia 9 Functional Neuroimaging and Neural Processing. - Painful Brain: Recent Advances of Human Pain Perception using MEG and fMR. 2009 Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology (AOCCN 2009) Seoul, Korea.
- ④ Kakigi R (2008.9.21-23) Brain processing of the signals ascending through C and A-delta fibers: fMRI study. The 14th ASEAN Association of Radiology Meeting, Hanoi, Vietnam.
- ⑤ Kakigi R (2006.9.27-30) Painful brain. Keynote lecture.17th International Society for Brain Electromagnetic Topography (ISBET2006), Chieti, Italy.
- ⑥ Kakigi R (2006.9.10-14) Update on evoked potentials and fields. Breakfast session. The 28th International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, UK.
- ⑦ Kakigi R (2006.9.10-14) New aspects on the function of spinal cord (spinothalamic tract) related to pain. Symposium "Pain syndrome" The 28th International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, UK.
- ⑧ Kakigi R (2006.8.20-26) Somatosensory systems and Pain Investigation of pain perception following C-fiber stimulation in humans. The 15th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG 2006), Vancouver, Canada.

[図書] (計 2 件)

- ① Kakigi R: Magnetoencephalography in assessment of pain in humans (2007). In "Encyclopedic Reference of Pain", Ed. Bilic M, Springer, Berlin, pp. 1090-1094. 査読無
- ② Kakigi R, Wang X, Inui K, Qiu Y: Pain evoked potential and magnetic fields in relation to sleep and pain (2007). In "Sleep and Pain", Eds. Lavigne G, Choiniere M, Sessle BJ, Soja P. IASP press, Seattle, pp. 175-187. 査読無

[その他]

ホームページ等
研究室のホームページ
<http://www.nips.ac.jp/smf/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柿木 隆介 (KAKIGI RYUSUKE)
生理学研究所・統合生理研究系・教授
研究者番号：10145196

(2) 研究分担者 無し

(3) 連携研究者 無し