

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07930

研究課題名(和文) “痛み”体験に特異的な脳活動パターンの開発と機能性疼痛の病態評価への応用

研究課題名(英文) Brain signature of pain experience

研究代表者

鹿野 理子 (Kano, Michiko)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：20344658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：多施設で取得された内臓痛と体性痛脳活動データを既報の痛み関連脳パターンを用いて評価、痛みのモダリティを超えて痛み関連パターンの反応が見られることを確認した。体性痛では体性運動ネットワーク活動が、内臓刺激対しては前頭頭頂ネットワークがより強く増強するという違いがみられた。過敏性腸症候群患者と対照者の間で安静時の脳機能画像データよりグラフ解析を用いてネットワークの機能特性を比較した。両群でグローバル正規化グラフ測定値、ハブ、モジュール構造に有意な差はなかったが、心理的苦痛とpath lengthに有意な違いが見られた。これらの結果を経て内臓知覚過敏を予測しうる脳活動パターンの作成をしている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過敏性腸症候群をはじめとする機能性消化管障害では、痛みの生じている局所(腹部など)に痛みを説明しうる器質的な異常が必ずしも存在するわけではなく、体と脳の相互作用の変化、中でも中枢での痛みの感じ方がその病態の一つと考えられている。本研究では、内臓痛を誘発した際の脳活動、および安静時の脳活動から、過敏性腸症候群に特異的なパターンを抽出し、脳活動からその病理の中心である内臓知覚過敏の診断につなげようという試みである。痛みに関連する脳活動の基準となるパターンに照合し、体性痛、内臓痛の評価をし、さらに疾患群での特異的な脳活動パターンを解析している。

研究成果の概要(英文)：Using the Neurologic Pain Signature (NPS), we evaluated visceral and somatic pain brain activity data obtained from multiple facilities. It was confirmed that NPS responded across pain modalities. Increased engagement of the somatomotor network for somatic pain and the frontoparietal network for visceral stimulation provided a double dissociation between these types of pain.

We compared the network functional characteristics between patients with irritable bowel syndrome (IBS) and controls using graph analysis of resting-state brain functional imaging data. There were no significant differences in global normalized graph measures, hubs, or modularity structures between the two groups. However, there was a significant difference in the association between psychological distress and the score of path length.

Additionally, we are developing brain activity patterns that can predict visceral hypersensitivity.

研究分野：心身医学

キーワード：内臓痛 脳機能画像 機械学習 予測モデル 過敏性腸症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群 (IBS) や機能性疼痛障害は、痛みの原因が、痛みが生じている局所に器質的に存在するのではなく、痛みの感じ方や中枢での感作が関与していると想定されている。多くの脳画像研究が行われてきたが、患者群の多様性や施設ごとの機材や解析手法の違いから、結果のばらつきや再現性に問題があった (J Neurogastroenterol Motil, 2018)¹⁾。さらに、これらの疾患群は同一患者が重複して罹患し、相互にオーバーラップすることが多く、痛みの部位に関わらず中枢での痛み処理機構に共通性があると推測されてきた (Am J Gastroenterol, 1999)²⁾。

これらの問題を解決するため、申請者は過敏性腸症候群、クローン病、機能性ディスペプシア、外陰部痛という異なる機能性疼痛障害に関する他施設共同研究を立ち上げた。同一プロトコルを用いて研究間のばらつきを解決し、異なる疾患に共通する脳活動の変化を捉えることを目指したが、やはり多施設のデータの直接比較は難航した。

近年脳画像解析の手法に機械学習のアルゴリズムを取り入れることで、従来の疼痛時の脳活動を描出する解析から、脳活動から起きている疼痛を予測することが可能となった (NEJM, 2013)³⁾。申請者は既存のデータを使い、痛みと情動反応を弁別できる脳活動パターンを作成した (Nat Neurosci 2018)⁴⁾。これをさらに応用し、機能性疼痛疾患群と健常群を弁別する脳予測モデルの作成、その特徴である痛み過敏性を弁別できる脳活動パターンを作成することで、その病態を客観的に診断できる指標を作るという研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、機能性消化管障害と健常群を弁別できる、客観的な脳画像モデルを作成することである。まず、異なる部位への異なる刺激 (大腸拡張刺激、胃伸展刺激、食道拡張刺激、外陰部圧刺激、皮膚温熱刺激) により誘発された痛みを生む脳活動を比較検討するために、従来型の解析に加えて、機械学習によるアルゴリズムを応用して、その脳画像パターンの直接比較を行う。これにより、個々の研究間のデータのばらつきの大きさ、再現性、信頼性の問題の解決を目指す。さらに、過敏性腸症候群、機能性ディスペプシア、非心臓性胸痛、の機能性疼痛性障害、およびクローン病、外陰部痛も含め、疾患群とそれぞれの対照群との比較において、機械学習アルゴリズムの応用による解析法を用いることにより、機能性疾患の疼痛状態を脳画像から弁別できるか検証する。申請者が中心となって担当する過敏性腸症候群においては、内臓知覚過敏がその疼痛の中核と報告されている。内臓痛の痛みレベル予想できる特異的な脳活動パターンを作成し、新規患者における大腸刺激時の脳活動データを取得、作成した内臓痛予測脳活動モデルの予測精度を検証して、実際の診断や病態の把握使用可能であるか検証する。また、同時に侵襲の少ない安静時の脳活動から疾患群と健常群を弁別できる指標ができるか検討する。

3. 研究の方法

(1) 大腸刺激により内臓痛を誘発し脳活動データを取得

磁気共鳴装置 (MRI) を用いて内臓痛の脳機能画像データ、安静時の脳画像データ、および構造 MRI データを取得した。内臓痛はバロスタットバックを参加者の直腸に留置して誘発した。刺激レ

レベルを 4 段階（閾値レベル、弱、中、強）設定し、主観的痛みレベル評価を Visual Analogue Scale により行った。また、他の共同研究施設で、胃刺激、外陰部刺激、体性痛の皮膚への温度刺激についても疼痛レベルを数段階に設定したデータを取得した。

（2）脳画像データの解析

大腸刺激による脳画像データを前処理後、一般化線形モデルに基づき各痛みレベルの脳活動マップを個人レベルで作成。第 2 段階のグループ解析では、単変量一般化線形モデルに基づく関心条件のロバスト回帰分析をおこなった。つづいて、機械学習を用いたアルゴリズムを用いて、主観的な内臓痛のレベルを予測する脳活動パターンを作成した。ロジスティック回帰分析を用いて、比較する異なる条件を二値従属変数として設定し、条件間を有意に分類できる分類器として訓練した。分類器の一般化可能性を評価するために、トレーニングデータに対して交差検証を行い、交差検証モデルの安定性を確認するためにモデル評価した。

個人レベル解析で作成した脳活動マップより、各ボクセルの活動の強さを予測因子として、そこから疼痛のスコアを予測する回帰モデルを作成し、主成分分析を用いて単一の回帰モデルを作成した。交差検証により予測モデルの精度を検証した。最終的に新規のサンプルの内臓痛スコアを予想できる脳活動パターン作成を試みた。

（3）疾患と健常の脳画像からの弁別

過敏性腸症候群患者と健常群を大腸刺激時の脳活動から弁別しうる脳活動パターンを作成し、分類器として訓練、交差検証した。健常群で内臓刺激のレベルを予測する脳活動パターンを作成し、疾患群でも同様に作成した脳活動パターンが異なるか検証した。疾患群と健常群を弁別できる脳活動パターンが新規患者においても高い精度で弁別できるか検証した。

（4）安静時 MRI データ

グラフ理論をもとにしたグラフ解析を行い関心領域における関係性の評価を行って、過敏性腸症候群患者と健常群とでその差異を比較した。

4．研究成果

（1）共通の痛み関連ネットワーク（多施設研究のばらつきは是正）

既報での痛みを予測できる脳画像パターン（NPS）³⁾を用いて、多施設で取得された内臓痛と体性痛データの評価を行った。痛みの脳画像パターンは体性痛に加えて、大腸、胃、食道のすべての種類の内臓刺激に反応し、個々の内臓痛/不快感の評価を予測し、モダリティを超えて一般化する共通の「痛み関連ネットワーク」であることを確認した。ネットワークレベルの分析では、体性痛では体性運動ネットワーク活動がより増加し、内臓刺激対しては前頭頭頂ネットワークのより強く増強した。内臓痛の中では食道刺激は遠位部（内臓神経支配部分）の刺激であったが、体性痛と類似したパターンを示した。一方、外陰部刺激は通常は体性と考えられるが、胃および外陰部刺激は脳パターンにおいて体性および内臓の中間に位置するパターンとなった。本研究は研究間の違いにもかかわらず、体性および内臓の痛み/不快感の一般的な脳基盤を特定することが可能であり、再現可能な痛み特有の脳プロセスを特定可能であることを示した（Nature communication 2000）⁵⁾。

（2）安静時ネットワークのグラフ解析

申請者とスウェーデンの 2 つの独立したコホートにおいて、過敏性腸患者と健康な対照者の間で、ネットワークの安静時機能特性をグラフ分析によって比較した。痛みのマトリックスおよびデフォルトモードネットワークにおいて既報より 45 の関心領域を設定し、各被験者の異なる領域の時系列間の部分相関に基づく隣接行列の重み付きグラフ分析を使用して、被験者固有のグ

ラフ測定値を算出し、ランダムネットワークで得られた値によって正規化した。2つの独立したコホートのいずれにおいても、過敏性腸症候群患者と対照者の間で、グローバルな正規化グラフ測定値、ハブ、またはモジュール構造に有意な差はなかったが、心理的苦痛（不安および/または抑うつ症状）の測定値と正規化された path length との間に有意な違いが見られた。過敏性腸症候群では安静時のネットワークよりも、内臓刺激に対するネットワークの応答が変化している可能性が示唆された。(Scientific Report 2000)⁶⁾

(3) 内臓知覚過敏を脳画像より予測する

まず、健常者と同程度の主観的痛みレベルで取得された過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、クローン病、外陰部痛の患者群の脳画像データを、上記のNPSにより評価した。健常群では、内臓痛もNPSと類似したパターンをとったが、疾患群では健常群よりもNPSの反応に加えて、陰性感情脳画像パターンでの脳活動の増加がみられる可能性がある。また、過敏性腸症候群と健常群の直腸刺激時の脳活動データを用いて2群を弁別できるパターンを作成し、交差検証を行い、精度検定している。加えて、主観的な痛みレベルで取得された脳画像データと同じ刺激レベルで取得された脳画像データの過敏性腸症候群と健常群との間での比較により、過敏性腸症候群の特徴である内臓知覚過敏が、客観的に弱い刺激で健常群での強い刺激と同程度の痛み関連脳画像パターンの活動レベル増強がみられるのか、そもそも、痛み関連脳画像パターンと異なるパターンを形成するのか解析を進めている。これらは、現在も解析継続中であり、最終的な結果が確立したのちの論文化する予定である。

(4) 脳画像研究を含む過敏性腸症候群の腸脳相関の包括的理解

これらの検討の結果とともに、消化管から脳への知覚シグナルを含む様々な末梢からの情報とそれに伴う脳から消化管へのシグナルの相互作用による心身相関機能の成り立ち、およびその相互作用の機能不全と想定される病態について考察し総括として論文化した(Elsevier Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology 2023)⁷⁾

Reference

- 1) Kano, Michiko, et al. *Journal of neurogastroenterology and motility* 24.4 (2018): 512.
- 2) Sperber, A. D., et al. *ACG* 94.12 (1999): 3541-3546.
- 3) Wager, Tor D., et al. *New England Journal of Medicine* 368.15 (2013): 1388-1397.
- 4) Kragel, Philip A., et al. *Nature neuroscience* 21.2 (2018): 283-289.
- 5) Van Oudenhove, Lukas, et al. " *Nature communications* 11.1 (2020): 5939
- 6) Kano, Michiko, et al. *Scientific Reports* 10.1 (2020): 11015.
- 7) Kano Michiko, Fukudo Shin. *Elsevier Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* 2023 (In press)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kano Michiko, Fukudo Shin	4. 巻 -
2. 論文標題 Gut-brain interactions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Elsevier Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-12-820480-1.00036-X	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukudo Shin, Kano Michiko, Sato Yasuhiro, Muratsubaki Tomohiko, Kanazawa Motoyori, Tashiro Manabu, Yanai Kazuhiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Histamine Neuroimaging in Stress-Related Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Curr Top Behav Neurosci	6. 最初と最後の頁 113 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/7854_2021_262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Richard Gearry, Shin Fukudo, Giovanni Barbara, Barbara Kuhn-Sherlock, Juliet Ansell, Paul Blatchford, Sarah Eady, Alison Wallace, Christine Butts, Cesare Cremon, Maria Raffaella Barbaro, Isabella Pagano, Yohei Okawa, Tomohiko Muratubaki, Tomoko Okamoto, Mikiko Fuda, Yuka Endo, Michiko Kano, Motoyori Kanazawa, et.al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Consumption of 2 Green Kiwifruits Daily Improves Constipation and Abdominal Comfort?Results of an International Multicenter Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ajg.0000000000002124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yagihashi Mao, Kano Michiko, Muratsubaki Tomohiko, Morishita Joe, Kono Keishi, Tanaka Yukari, Kanazawa Motoyori, Fukudo Shin	4. 巻 168
2. 論文標題 Concordant pattern of the HPA axis response to visceral stimulation and CRH administration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aizawa Yuuichi, Morishita Joe, Kano Michiko, Kanazawa Motoyori, Fukudo Shin	4. 巻 168
2. 論文標題 Modification of rectal function and emotion by repetitive transcranial magnetic stimulation in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 54 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.05.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kano Michiko, Grinsvall Cecilia, Ran Qian, Dupont Patrick, Morishita Joe, Muratsubaki Tomohiko, Mugikura Shunji, Ly Huynh Giao, Tornblom Hans, Ljungberg Maria, Takase Kei, Simren Magnus, Van Oudenhove Lukas, Fukudo Shin	4. 巻 10
2. 論文標題 Resting state functional connectivity of the pain matrix and default mode network in irritable bowel syndrome: a graph theoretical analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67048-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Van Oudenhove Lukas, Kragel Philip A., Dupont Patrick, Ly Huynh Giao, Pazmany Els, Enzlin Paul, Rubio Amandine, Delon-Martin Chantal, Bonaz Bruno, Aziz Qasim, Tack Jan, Fukudo Shin, Kano Michiko, Wager Tor D.	4. 巻 11
2. 論文標題 Common and distinct neural representations of aversive somatic and visceral stimulation in healthy individuals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19688-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 鹿野理子	4. 巻 61
2. 論文標題 アレキシサイミアにおける島皮質での内臓知覚と自覚的感覚の乖離	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 153-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kano M, Yoshizawa M, Kono K, Muratsubaki T, Morishita J, Van Oudenhove L, Yagihashi M, Mugikura S, Dupont P, Takase K, Kanazawa M, Fukudo S	4. 巻 14
2. 論文標題 Parasympathetic activity correlates with subjective and brain responses to rectal distension in healthy subjects but not in non-constipated patients with irritable bowel syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43455-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kano M, Muratsubaki T, Yagihashi M, Morishita J, Mugikura S, Dupont P, Takase K, Kanazawa M, Van Oudenhove L, Fukudo S	4. 巻 82
2. 論文標題 Insula Activity to Visceral Stimulation and Endocrine Stress Responses as Associated With Alexithymia in Patients With Irritable Bowel Syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychosom Med	6. 最初と最後の頁 29-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PSY.0000000000000729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kano M, Oudenhove LV, Dupont P, Wager TD, Fukudo S.	4. 巻 250
2. 論文標題 Imaging Brain Mechanisms of Functional Somatic Syndromes: Potential as a Biomarker?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 137-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.250.137.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 鹿野 理子	4. 巻 131
2. 論文標題 機械学習を用いた"痛み"の脳バイオマーカー研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東北医学雑誌	6. 最初と最後の頁 35-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 鹿野理子
2. 発表標題 内科臨床に潜んでいる脳-身体相関機構
3. 学会等名 第98回日本心身医学会東北地方会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Michiko Kano
2. 発表標題 Changes in the stress response system in patients with irritable bowel syndrome
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿野理子
2. 発表標題 アレキシサイミアにおける島皮質での内臓知覚と自覚的感覚の乖離
3. 学会等名 第2回日本心身医学関連学会合同集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michiko Kano
2. 発表標題 Influence of alexithymia on brain response to visceral sensation in healthy controls and patients with irritable bowel syndrome
3. 学会等名 Emotion（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 榊原龍次、内田さえ（編著）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 444
3. 書名 自律神経 初めて学ぶ方のためのマニュアル	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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			
ベルギー	KUL			
米国	Dartmouth College			
フランス	University of Grenoble			
英国	Queen Mary University of London			
スウェーデン	University of Gothenburg			