

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22590646

研究課題名(和文)脳機能画像を用いた内臓感覚の記憶と認知変容過程の研究

研究課題名(英文)Conditioning and Extinction Learning of Visceral Pain in Human

研究代表者

鹿野 理子(KANO, Michiko)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20344658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、消化管刺激により誘発した内臓痛を用いた条件付け課題により、ヒトにおいて、内臓刺激を侵害刺激として認知し、条件づけ反応として獲得、その後、状況の変化に応じて、獲得された侵害反応を制御していく過程を検討した。内臓痛は脳内で、痛みがない状態でも痛みと同様の脳活動として記憶され、その消去には前頭前野の活動が重要であり、以前の内臓痛の記憶の再賦活には海馬が関わることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：Learning and memory mechanisms involved in the processing of internal bodily sensations may be relevant for elucidating the pathophysiology of functional somatic diseases. We investigated brain processing during associative learning and modification of the learned response to visceral pain using a classical conditioning paradigm and mechanical oesophageal stimulation. Conditioning responses (CR) using visceral pain produced a neural response in the absence of physical visceral pain similar to that occurs during actual visceral pain. Frontal cortex activity may play an important role in extinction learning to regulate acquired CR. The activation in the hippocampus may be associated with memory retrieval of CR after extinction. These findings elucidate the brain mechanism underlying how aversive memory of visceral pain is modified depending on circumstantial change.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：内科学一般(含心身医学)

キーワード：内臓痛 条件付け ニューロイメージング 消去 回復 前頭前野 ペインマトリックス

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年の脳機能画像研究の進歩は、これまで目に見える現象として捉えにくかった感情やストレスを生きているヒトの脳活動の変化として直接観察することを可能とし、心身医学研究を大きく発展させた (Lane et al., 2009)。さらに最近の機能的磁気共鳴装置 (fMRI) の発展は、あるワンポイントでの神経活動を観察する段階から、時間に伴い変化する脳活動の観察を可能にしている。

(2) 心身症の主要な病態は内臓感覚の知覚異常、およびその認知の変容、さらにその特異な認知がどのように身体症状に影響するかということである。知覚異常については申請者も含め、先行研究で脳活動の変化として確認されている (Kano et al., 2007) が、この一連の現象を捉える研究は発表されていなかった。

(3) 恐怖条件付け課題 (Pavlov, 1927) は、ある Cue (合図) と侵害刺激を組み合わせることで、Cue を侵害刺激として認知、学習する過程を観察でき、さらに Cue を刺激と切り離して再提示することで一旦侵害刺激として獲得された認知を変容する過程も観察できる課題である。もっとも古典的な情動学習の課題であり、これまでに動物実験でその詳細が脳活動、及び神経伝達物質レベルで盛んに研究されている (Myers, et al. 2007, Review)。近年ヒトにおいても脳機能画像を用いて、侵害刺激の獲得には amygdala, hippocampus が、獲得された認知の変容には medial Prefrontal Cortex (mPFC) が重要な役割を果たすことが確認されている (Schiller et al., 2008, Delgado et al., 2009)。

(4) 恐怖条件付け課題の侵害刺激としては、痛み刺激や怒りの表情などが用いられてきたが、内臓感覚を用いた先行研究はほとんどない。恐怖条件付け課題では、用いる侵害刺激に非特異的に上記の恐怖ネットワークを賦活されるが、侵害刺激の種類により、痛み刺激の際には痛み-恐怖ネットワーク、侵害的視覚、あるいは聴覚刺激の際には不快恐怖ネットワークが賦活されることが報告されている (Sehlmeyer et al., 2009, Review)。

2. 研究の目的

(1) 本課題では、内臓感覚による条件付けとその消去課題を用いた fMRI 研究を行うことにより内臓感覚の認知過程、およびその認知の変容、さらにその認知がどのように身体症状に影響するかを検討しようとするものである。

(2) 本研究で内臓感覚を侵害刺激として用いることは、内臓感覚に特有の脳内ネットワークが賦活されるかどうかを観察することであり、心身症における内臓感覚の認知 (記憶の仕方) を表像すると考える。

(3) また、いったん侵害刺激として獲得された認知を、その後安全な刺激として認知の修正を行う課程は、状況の変化に応じて、不快な内臓感覚の記憶をコントロールし、柔軟に反応を変容させる適応過程を反映すると考える。

3. 研究の方法

(1) 内臓刺激による条件付け課題の確立
条件付け課題を用いた fMRI の先行研究をもとに課題を作成した。Event-related デザインとし、条件刺激としては、視覚刺激を用い、内臓刺激としては食道拡張刺激を用いた。1 event は、条件づけ反応の獲得が早いいわゆる Delay デザインとした。条件づけ event は約 4 秒程度の視覚的条件刺激の終了直前に同期させ、食道拡張刺激を行った。非条件づけ event では約 4 秒間の視覚刺激のみを提示する。いずれにおいても視覚刺激の後に 10 ~ 14 秒間の施行間隔おいた。

(2) fMRI 撮像

健常被験者 22 名 (女性 11 名、平均年齢 30 歳) にて上記の条件付け課題を遂行中の脳機能を、fMRI を用いて blood oxygen level dependent (BOLD) を計測し観察した。

fMRI 遂行前に各被験者において食道刺激の知覚閾値、痛覚閾値を調べ、耐えられうる最大痛覚閾値を用いた。

前半部分では、食道刺激と組み合わせた条件付け event、食道刺激と組み合わせない条件付け event、非条件付け event を提示し、条件付け反応を獲得させた。後半部分では食道刺激は施行せず、視覚刺激のみを提示、その意味づけを解除し、その消去過程を観察した。その後、20 分ほど時間を置いた後に、食道刺激を試行しない、条件付け課題と非条件付け課題を提示し、条件付けの再賦活に伴う脳活動を観察した。

全過程を通し SCR (皮膚電気抵抗) により条件付け獲得を確認した。

(3) fMRI 画像解析

XBAMv4.1 を用いて、画像解析を行った。条件付け獲得期、条件付け消去期、及び条件付け課題再賦活期ごとに、条件付け event と非条件付け event との比較を行った。とくに条件付けの変容において重要と考えられる mPFC をシードとした条件付けに関連する各脳部位との connectivity が各期でどのように変化するかを検討した。また、SCR データの解析をして条件付けが獲得されたかを脳活動以外の指標においても確認した。

4. 研究成果

(1) SCR 反応

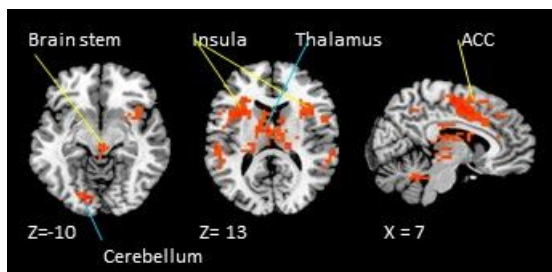
条件付け獲得期初期には、条件付け視覚刺激のみを提示された場合と非条件付け視覚刺激を提示された場合には、有意に条件付け視覚刺激を見た際の SCR 反応が強く ($p = 0.004$)、食道刺激による条件付け獲得が行われたことが示された。SCR 反応は食道刺激が

試行されない消去期には、条件付け視覚刺激、非条件付け視覚刺激、両方に対して徐々に減弱していった。消去期の終了より、20分おいて再提示した条件づけ反応の再賦活期にはSCRレベルは条件付け獲得期初期と同レベルに強い反応が見られ、条件付け視覚刺激に対する反応と非条件付け視覚刺激に対する反応では、有意に条件付け視覚刺激に対する反応が強く ($p < 0.001$) 再賦活反応が生じたことが確認された。

(2) 脳機能における反応

条件付け獲得期：食道刺激を伴わない、条件付け視覚刺激の提示は、非条件付け視覚刺激の提示に対して、視床、島皮質、被殻、脳幹、前帯状回、補足運動野、下頭頂小葉、小脳を含むいわゆる内臓痛ネットワークにおけるBOLDシグナルの増強を誘発した。

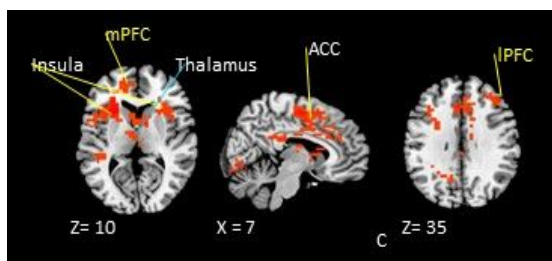
図1 獲得期の条件付け視覚刺激と非条件付け視覚刺激の差



また、食道刺激に対しては、脳幹、視床、被殻、島皮質、前帯状回、後帯状回、補足運動野、運動前野、下前頭前野、下頭頂小葉、小脳の強い賦活を認め、内臓痛ネットワークが活動していることが確認された。

条件付け消去期：獲得期と同比較、食道刺激を伴わない、条件付け視覚刺激の提示は、非条件付け視覚刺激の提示に対して、視床、島皮質、被殻、前帯状回、補足運動野、下頭頂小葉、小脳等の脳幹を除く内臓痛ネットワークの賦活を誘発した。これに加え、新たに内側前頭前野および背外側前頭前野の賦活を認めた。

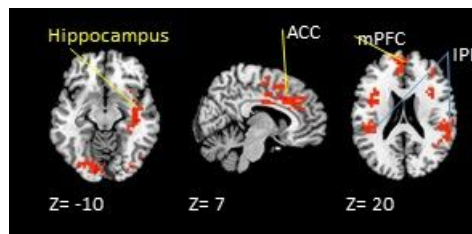
図2：消去期の条件付け視覚刺激と非条件付け視覚刺激の差



再賦活期：同比較、食道刺激を伴わない、条件付け視覚刺激の提示は、非条件付け視覚刺激の提示に対して、視床、島皮質、被殻、前帯状回、補足運動野、下頭頂小葉、小脳等の脳幹を除く内臓痛ネットワーク、および前頭前野の賦活に加えて海馬の賦活を認めた。このうち、後島皮質、前帯状回の活動が条件

付け獲得期、および条件付け消去期よりも強く認められた。

図3 再獲得期の条件付け視覚刺激と非条件付け視覚刺激の差



脳活動データはすべて $p < 0.05$, corrected である。

脳活動の connectivity: 条件付けの獲得期には、条件付け視覚刺激を見ている際には被殻、尾状殻、視床、島皮質、後帯状回、前帯状回、下頭頂小葉、補足運動野、運動前野での connectivity が強く、この connectivity は条件付けの消去期には減弱し、右前頭前野との connectivity は負の相関となった。また、非条件付け視覚刺激を見ているときの活動は、条件付けの獲得には脳幹、被殻、内側前頭前野、外側前頭前野での尾状殻、視床、島皮質、後帯状回、前帯状回、下頭頂小葉、補足運動野、運動前野において相関を示し、この相関は条件付けの消去期にはさらに増強した。

(3) 脳活動の解釈

内臓痛による条件付けは、条件付けの獲得期には実際の疼痛刺激がない状態で、脳内内臓痛ネットワークを賦活した。これにより一旦経験された内臓痛は、内臓痛そのものとして脳内で記憶さえ、内臓痛がない状態でも内臓痛を想起させる状況では内臓痛と同様の脳活動が誘発され、痛み体験が引き起こされる可能性がある。また、条件付けの消去期には、獲得期に比較して減弱した内臓痛ネットワークの賦活に加えて、内側前頭前野、外側前頭前野の賦活が認められた。これらの前頭前野は一旦獲得された内臓感覚の条件付けの消去において重要な役割を果たすと考えられる。さらに消去の後の再賦活期においては、内臓痛ネットワークの賦活のうち、後島皮質、および前帯状回の強い賦活と海馬の新たな賦活が観察された。海馬が条件付けの想起に関係し、脳内の内臓痛ネットワークの再増強を誘発し、皮膚電気抵抗反応の増強に見られる痛み体験の想起に繋がると考えられる。これらの知見は侵害的な内臓感覚が一旦獲得され、後に安全と認識され、消去されていく過程、さらに一定の時間を置いた後に再度条件づけ刺激を提示することにより記憶が蘇る過程を捉えたものであり、状況の変化により変化する脳内メカニズムを提示している。機能的疼痛、機能的消化管障害、身体表現性障害などの内臓感覚の知覚、認知、変容過程に何らかの異常が推測される病態を検討する上でモデルとなる、健常群での脳内過程が明らかになったといえる。今後、疾患群での検討が期待される。

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 18 件)

Farmer AD, Coen SJ, Kano M, Naqvi H, Paine PA, Scott SM, Furlong PL, Lightman SL, Knowles CH, Aziz Q. Psychophysiological responses to visceral and somatic pain in functional chest pain identify clinically relevant pain clusters. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(1):139-48. doi: 10.1111/nmo.12245. 査読有
鹿野理子、金澤素、福土審、過敏性腸症候群における局所脳活動と神経内分泌反応、消化器内科 2014 ; 58 : 122-127 <http://www.kahyo.com/item/SH201402-582> 査読無
Farmer AD, Coen SJ, Kano M, Worthen SF, Rossiter HE, Navqi H, Scott SM, Furlong PL & Aziz Q Psychological traits influence autonomic nervous system recovery following esophageal intubation in health and functional chest pain. *Neurogastroenterol Motil Neurogastroenterol Motil.* 2013 Dec;25(12):950-e772. doi: 10.1111/nmo.12231. 査読有
Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Aziz Q, Williams SC, Alsop DC, Fukudo S, O'Gorman RL. Physiological and psychological individual differences influence resting brain function measured by ASL perfusion. *Brain Struct Funct.* Jun 16. 2013 <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00429-013-0593-8> [Epub ahead of print] 査読有
Farmer AD, Coen SJ, Kano M, Paine PA, Shwahdi M, Jafari J, Kishor J, Worthen SF, Rossiter HE, Kumari V, Williams SC, Brammer M, Giampietro VP, Drone J, Riley J, Furlong PL, Knowles CH, Lightman SL, Aziz Q. Psychophysiological responses to pain identify reproducible human clusters. *Pain.* 2013,154(11):2266-76, doi: 10.1016/j.pain.2013.05.016. 査読有
Hamaguchi T, Kano M, Kanazawa M, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Effects of preceding stimulation on brain activation in response to colonic distention in humans. *Psychosom Med.* 2013, 75(5):453-62 doi: 10.1097/PSY.0b013e3182926682. 査読有
Kano M, Farmer AD, Aziz Q, Giampietro VP, Brammer MJ, Williams SC, Fukudo S,

Coen SJ. Sex differences in brain response to anticipated and experienced visceral pain in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013, 304(8):G687-99 doi: 10.1152/ajpgi.00385 査読有
Kano M and Fukudo S. The alexithymic brain: The neural pathways linking alexithymia to physical disorders. *Biopsychosoc Medicine* 2013;9;7(1):1, doi: 10.1186/1751-0759-7-1. (invited review) 査読有
Sato N, Suzuki N, Sasaki A, Aizawa E, Obayashi T, Kanazawa M, Mizuno T, Kano M, Aoki M, Fukudo S Corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2012, 7(9):e42450, doi: 10.1371/journal.pone.0042450. 査読有
Kano M, Mizuno T, Kawano Y, Aoki M, Kanazawa M, and Fukudo S. Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism and Alexithymia. *Neuropsychobiology* 2012;65: 76-82, doi: 10.1159/000329554. 査読有
Kano M, Ito M, and Fukudo S. Neural Substrates of Decision Making as Measured With the Iowa Gambling Task in Men With Alexithymia. *Psychosom Med* 2011; 73: 588-597 doi: 10.1097/PSY.0b013e318223c7f8. 査読有
Coen SJ, Kano M, Farmer AD, Kumari V, Giampietro V, Brammer M, Williams SC, Aziz Q. Neuroticism Influences Brain Activity During the Experience of Visceral Pain. *Gastroenterology* 2011; 141: 909-911 doi: 10.1053/j.gastro. 査読有
Aizawa Y, Morishita J, Kano M, Mori T, Izumi SI, Tsutsui K, Iijima T, Kanazawa M, and Fukudo S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on rectal function and emotion in humans. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1071-1080 . doi: 10.1007/s00535-011-0423-9. 査読有
鹿野理子、金澤素、福土審、消化器病における性差医療：過敏性腸症候群を含む便通異常の性差、成人病と生活習慣病、2011; 1431-1434 , <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/f/b/show/b01/414/zc01/1.html> 査読無
Hattori T, Watanabe S, Kano M, Kanazawa M, Fukudo S. Differential responding of autonomic function to histamine H-1 antagonism in irritable bowel syndrome. *Neurogastroent Motil*

2010; 22: 1284-E1335 doi:
10.1111/j.1365-2982.2010.01568.x. 査読有

Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, Endo Y, Nakaya N, Hongo M, Fukudo S. Effect of Autogenic Training on General Improvement in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophys Biof* 2010; 35: 189-198, doi: 10.1007/s10484-009-9125-y. 査読有

Kanazawa M, Hamaguchi T, Watanabe S, Terui T, Mine H, Kano M, Fukudo S. Site-specific differences in central processing of visceral stimuli from the rectum and the descending colon in men. *Neurogastroent Motil* 2010; 22, 173-180, doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01417.x. 査読有

鹿野理子, 福土 審, 谷内一彦 うつ病の脳機能イメージング、日本未病システム学会誌 ; 2010; 16 : 35 - 39 <http://ci.nii.ac.jp/naid/40017252734> (招聘レビュー) 査読無

[学会発表] (計 13 件)

Kano M, Muratsubaki T, Yagihashi M, Morishita J, Kanazawa M, Fukudo S. Increased colonic response to CRH relates to insular activity. 72th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society, San Francisco, CA, USA, 14th Mar, 2014

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Giampietro VP, Brammer MJ, Fukudo S, Aziz Q. Conditioning and Extinction Learning of Visceral Pain in Healthy Subjects - An fMRI Study. 7th International Gastrointestinal Consensus Symposium, Fukushima, Japan 15 Feb, 2014,

Kano M, Mizuno T, Brammer M, Aoki M, Kawashima R, Fukudo S Influence of Serotonin Transporter Gene Variation and Anxiety-related Personality on Brain Activity during Fear Conditioning in Japanese Subjects - an fMRI study. 22nd World congress on psychosomatic medicine, Lisbon, Portugal, 14th Sep 2013

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Giampietro VP, Brammer MJ, Fukudo S, Aziz Q. Conditioning and Extinction Learning of Visceral Pain in Healthy Subjects - An fMRI Study. The 114th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, New Orleans, USA, 19th, May, 2013.

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Giampietro VP, Brammer MJ, Fukudo S, Aziz Q

Conditioning and extinction learning of visceral pain in healthy subjects -an fMRI study The 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping Seattle, WA, USA. 19th, June 2013

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Giampietro VP, Brammer MJ, Fukudo S, Aziz Q. Conditioning and extinction learning of visceral pain in healthy subjects -an fMRI study 71th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society, Miami, USA, 16th, Mar, 2013

鹿野理子, 福土 審, アレキシサイミアにおける情動関連意思決定過程の脳機能画像 第 17 回日本心療内科学会総会・学術大会 福岡 2012 年 11 月 17 日

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Kumari V, Giampietro V, Brammer M, Williams SC, Fukudo S, Qasim Aziz. Gender Differences in Brain Activity Evoked by Visceral Pain in Healthy Subjects 70th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society, Athens, Greek 15th Mar, 2012

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Kumari V, Giampietro V, Brammer M, Williams SC, Fukudo S, Qasim Aziz. Gender Differences in Brain Activity Evoked by Visceral Pain in Healthy Subjects-an fMRI study, Asian Seminar Soul Korea, 16th Feb, 2012

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Kumari V, Giampietro V, Brammer M, Williams SC, Fukudo S, Aziz Q. Gender Differences in Brain Activity Evoked by Visceral Pain in Healthy Subjects 第 34 回日本神経科学大会 横浜 2011 年 9 月 16 日

Kano M, Fukudo S. Alexithymia and Cognitive Emotional Development - from Neuroimaging Studies The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine (invited symposist) Soul, Korea, 25th Aug, 2011

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, and Aziz Q. Gender Differences in Brain Activity Evoked by Visceral Pain in Healthy Subjects. British Society of Gastroenterology Annual Meeting, Plenary talk, Manchester, UK, 16th Mar, 2011

Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Fukudo S, Aziz Q. Gender differences in brain activity evoked by visceral pain in healthy subjects. The 111th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, New Orleans, USA, May 1-5, 2010.

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鹿野 理子 (KANŌ, Michiko)
東北大学・学際科学フロンティア研究所・
助教
研究者番号：20344658

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

福土 審 (FUKUDO, Shin)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80199249
金澤 素 (KANAZAWA, Motoyori)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：70323003