

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 年度 ～ 2012 年度

課題番号：22591623

研究課題名（和文） MR 分子画像による難治性疼痛機序の解明と治療の基礎的検討

研究課題名（英文） Fundamental study of intractable pain using molecular imaging

研究代表者

田中 忠蔵（TANAKA CHUZO）

明治国際医療大学・医学教育研究センター・名誉教授

研究者番号：80163541

研究成果の概要（和文）：痛みは主観的な要素が大きい感覚であるため、定量化が非常に難しい。本研究では、MRI を用いた脳機能画像法を応用して脳賦活の領域関連性の検討を行うことより、痛み刺激に関連する脳賦活パターンを可視化した。また、深部感覚刺激に対する脳賦活を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：It is difficult to assay a pain. MRI is used well to visualize activation of the central nerve. We have investigated areas relevant brain activation by using fMRI and visualized the brain activation patterns associated with pain stimuli. This is a first basic study of manual therapy using fMRI.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード：機能脳神経外科学

## 1. 研究開始当初の背景

痛みは主観的な要素が大きい感覚であるため、定量化が非常に難しい。また、痛みの中でも慢性疼痛は、生体で生じている現象と脳が感じている感覚に乖離があることで、より痛みの実態が見えづらくなっている。痛みは多くの基礎的研究が行われている一方で、臨床的に有用な疼痛の評価方法は確立されていない。MRI を用いた fMRI は Ogawa らによる BOLD（Blood Oxygenation Level Dependency）効果に基づいており、脳機能研究に欠かせないものとなっている。刺激期間

と安静期間を交互に繰り返すブロックデザインの刺激を行い、一般線型モデル（General Linear Model; GLM）解析を行う手法が一般的となっている。一方、近年 fMRI の新たな解析法として、賦活領域の空間的な相互関係から独立した変動成分を抽出する独立成分分析法（independent component analysis; ICA）という手法が提唱されている。fMRI では治療に関連する感覚の変化など、細かい脳機能の違いについて検討を加えることが困難であったが、近年の解析手法の多様化によって、脳の神経賦活に関する新たな知見を加え

ることが可能になってきている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、痛みに関連する脳賦活パターンを可視化し、感覚の定量化を検討することである。疼痛発症時の脳機能を詳細に解析することにより、今後の臨床的評価に役立つ画像法を提唱するとともに、感覚の弁別に関して詳細な検討を加える。

## 3. 研究の方法

臨床用 MRI 装置を用い、脳機能の評価を行った。fMRI にて、通常感覚刺激による BOLD 反応と刺激を行わない functional connectivity による検討を同じ対象群に対して行い、安静時に見られる Default Mode Network について検討する。また、ヒトに対して画像評価を応用する際にはより細かい感覚の分離が必要となることから、脳における体性感覚の分離の画像化について検討する。感覚の違いに対する脳賦活分布の詳細な検討が必要であるため、皮膚に入力される触刺激と関節などで生じる深部感覚の特徴について fMRI によって分離可能かどうかを検討する。深部感覚刺激の方法として、関節内包運動（関節運動学的アプローチ：AKA; arthrokinematic approach）を行い、脳賦活が捉えられるか検討を行った。

## 4. 研究成果

臨床用 MRI 装置を用いて脳機能画像を取得し、ICA 処理によって刺激を加えない安静時において機能的ネットワークが観察されることを確認した（図1）。また、刺激の種類によっては ICA 処理が適する感覚が存在することが明らかとなった。従来型の GLM 解析は血行動態反応関数を仮定した上で相関の有無を解析しているため、鍼刺激のように刺激と信号変化のパターンが一致しない場合（図2）、正しく賦活領域が示されない。刺激に対するレスポンスタイプによっては ICA 解析が有用であることが示された。AKA を用いた深部感覚の検討では、健常被験者に対して AKA を実施したところ、橈月関節の AKA 刺激において、同側の小脳、対側視床のほか、運動野、上側頭回、および両側の島皮質 (SII) や縁上回に賦活がみられた。また、仙腸関節の AKA 刺激では両側の島皮質、対側の前運動野の一部、同側の感覚連合野(ブロードマン7野)に賦活領域が認められた。従来、単なる刺激で同側の頭頂連合野での賦活が見られた報告例は少ないことから、この結果は AKA

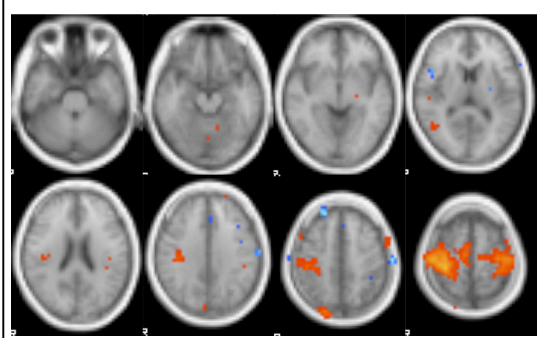


図1: 5分間の安静 fMRI の ICA 解析によって得られたデータの一部を示す (n=4)。

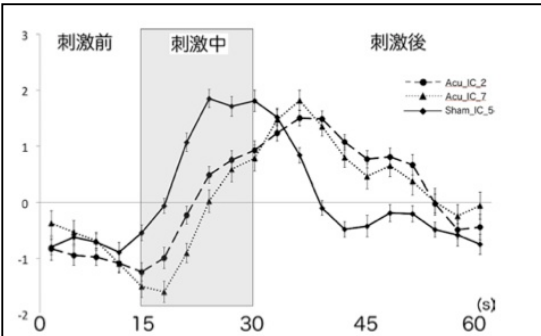


図2: 鍼刺激と sham 刺激の信号変化  
鍼刺激による信号変化は、刺激開始後に緩やかに上昇し、刺激終了後にピーク迎えたのち緩やかに低下した。一方、sham刺激では刺激開始直後から上昇を認め、刺激終了と同時に低下した。

刺激に特異的な反応である可能性が高い。これまで、fMRI で捉えられる脳賦活は刺激強度に依存すると考えられていたものの、本研究結果では、関節内運動のような深部感覚においても比較的多くの脳賦活が観察されることが明らかとなった。また、距舟関節の関節内包運動に伴う fMRI の検討を行ったところ、対照として行った足関節の屈伸運動において従来の報告のようにわずかの賦活が認められ、それは対側の左半球の BA (Brodmann Area) 3, 6, 13 の領域に、同側右半球の BA 40 を中心にいずれもごく小さな賦活領域が見られた (n=6)。右距舟関節の関節内包運動 (n=10) では、刺激と対側の左半球の BA 13, 37, 42, 40, 6, 4 に有意な賦活が得られ、同側の右半球の BA 1, 6, 41、および被殻部にいずれもごく小さな賦活領域が見られた。大脳組織の痛み関連領域としては帯状回、島皮質、視床、前前頭皮質、帯状回 (特に前部帯状回) が知られているが、今回このうち島に賦活が見られたのみであった。しかし、動きの少ないはずの関節内包運動が通常の関節の屈伸運動より広く脳賦活を伴うことが新しい知見と

して得られた。

#### 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7件)

- ① Liu J, Jo J, Kawai Y, Aoki I, Tanaka C, Yamamoto M, Tabata Y: Preparation of polymer-based multimodal imaging agent to visualize the process of bone regeneration. J Control Release, 157(3):398-405, 2012. 査読有  
DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.09.090.
- ② 尾藤良孝, 河合裕子, 平田宏司, 恵飛須俊彦, 大竹陽介, 平田智嗣, 白猪亨, 五月女悦久, 越智久晃, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 田中忠蔵: Diffusion-weighted Spectroscopic Imaging による脳虚血モデルラットの解析. 磁気共鳴学会雑誌, 32(1) 17-20, 2012. 査読有
- ③ <http://www.kopas.co.jp/fmdb/JJMRM/32/1/17.pdf>
- ④ 梅田雅宏, 渡邊康晴, 河合裕子, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 拡散テンソル画像(DTI)がもたらす情報 - 水分子の動きによる筋の微細構造評価を中心に. インナービジョン, (27・3): 18-20, 2012.
- ⑤ [http://www.innervision.co.jp/01inner/2012/pdf/iv201203\\_018.pdf](http://www.innervision.co.jp/01inner/2012/pdf/iv201203_018.pdf)
- ⑥ 渡邊康晴, 梅田雅宏, 河合裕子, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 拡散強調画像がもたらす情報 - 運動による水分子の動き評価を中心に. インナービジョン, (27・3): 15-17, 2012.
- ⑦ [http://www.innervision.co.jp/01inner/2012/pdf/iv201203\\_015.pdf](http://www.innervision.co.jp/01inner/2012/pdf/iv201203_015.pdf)
- ⑧ Morisaki S, Kawai Y, Umeda M, Nishi M, Oda R, Fujiwara H, Yamada K, Higuchi T, Tanaka C, Kawata M, Kubo T: In Vivo Assessment of Peripheral Nerve Regeneration by Diffusion Tensor Imaging. J of Magn Res Imag., 33(3):535-42., 2011. 査読あり  
DOI:10.1002/jmri.22442.
- ⑨ Yamamoto H, Fukunaga M, Takahashi S, Mano H, Tanaka C, Umeda M, and Ejima Y: Inconsistency and Uncertainty of the Human Visual Area Loci following Surface-based Registration. Probability and Entropy Maps. Hum Brain Mapp., 33(1):121-9. 2012. 査読あり  
DOI: 10.1002/hbm.21200
- ⑩ 山本哲也, 山本洋紀, 眞野博彰, 梅田雅宏, 田中忠蔵, 齋木潤: ヒト視運動野の単眼性奥行き視への関与. 信学技報, 111, 9

6, NC2011-8, pp. 79-84, 2011.

[http://ci.nii.ac.jp/els/110008746494.pdf?id=ART0009822393&type=pdf&lang=jp&host=cinii&order\\_no=&ppv\\_type=0&lang\\_sw=&no=1371426903&cp=](http://ci.nii.ac.jp/els/110008746494.pdf?id=ART0009822393&type=pdf&lang=jp&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1371426903&cp=)

[学会発表] (計19件)

- ① Yuko Kawai, Masahiro Umeda, Yasuharu Watanabe, Toshihiro Higuchi, Chuzo Tanaka: Detection of Spontaneous Pain due to Chronic Pain in the Rat. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 944, 2012年5月10日.
- ② Yoshitaka Bito, Yuko Kawai, Koji Hirata, Toshihiko Ebisu, Yosuke Otake, Satoshi Hirata, Toru Shirai, Yoshihisa Soutome, Hisaaki Ochi, Masahiro Umeda, Toshihiro Higuchi, Chuzo Tanaka: Diffusion-weighted Spectroscopic Imaging of Multiple Metabolites in Rat Brains after Middle Cerebral Artery Occlusion. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 463, 2012年5月8日.
- ③ Tomokazu Murase, Masahiro Umeda, Yuko Kawai, Yasuharu Watanabe, Toshihiro Higuchi, Chuzo Tanaka: Investigating the duration of brain response to acupuncture stimulation by using independent component analysis. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 759, 2012年5月10日.
- ④ Masahiro Umeda, Toshihiro Higuchi, Yuki Mori, Yoshichika Yoshioka, Yasuharu Watanabe, Yuko Kawai, Tomokazu Murase, Chuzo Tanaka: The investigation of apparent diffusion coefficient in renal cortex and medulla during the cardiac cycle. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 1322, 2012年5月9日.
- ⑤ 村瀬智一, 梅田雅宏, 河合裕子, 渡邊康晴, 樋口敏宏, 田中忠蔵: fMRI測定に用いる熱刺激システムの試作と性能検証. 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 184, 2012年9月6日.
- ⑥ 梅田雅宏, 樋口敏宏, 渡邊康晴, 河合裕子, 村瀬智一, 関本達之, 大門律雄, 村松佑哉. Low bを用いた拡散強調画像による心筋の収縮および拡張評価. 第40回日本

- 磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 283, 2012年9月8日.
- ⑦ 渡邊康晴, 木村啓作, 梅田雅宏, 河合裕子, 樋口敏宏, 田中忠蔵: DWIを用いた筋組織の圧変形とその回復過程の画像化. 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 360, 2012年9月7日.
- ⑧ 尾藤良孝, 河合裕子, 平田宏司, 恵飛須俊彦, 大竹陽介, 平田智嗣, 白猪亨, 五月女悦久, 越智久晃, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 健常ラット脳のDiffusion Tensor Spectroscopic Imaging (DTSI). 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 402, 2012年9月8日.
- ⑨ 山本哲也, 山本洋紀, 眞野博彰, 梅田雅宏, 田中忠蔵, 齋木潤: 単眼性奥行き手掛かり統合におけるヒトMT/MST野の相違. 日本視覚学会2010年冬季大会, 東京都. 1005, 2011.1.19.
- ⑩ 村瀬智一, 梅田雅宏, 河合裕子, 渡辺康晴, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 独立成分分析法を用いた鍼・偽鍼刺激に伴うBOLD信号変化の検討. 第23回臨床MR脳機能研究会, 東京都. 一般講演セッションI-3, 2011.2.19.
- ⑪ 川島康裕, 山城博幸, 市村好克, 村瀬智一, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 山本洋紀: 非磁性超音波モータを用いたfMRI用印刷物呈示装置の開発. 第13回日本ヒト脳機能マッピング学会, 栃木県. 2011.3.17.
- ⑫ Y. Bito, Y. Kawai, K. Hirata, T. Ebisu, T. Shirai, S. Hirata, Y. Soutome, H. Ochi, M. Umeda, T. Higuchi, and C. Tanaka: Diffusion-weighted Spectroscopic Imaging of Rat Brains After Middle Cerebral Artery Occlusion. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 19th Annual Meeting & Exhibition, Montréal, Canada. 143, 2011.5.9.
- ⑬ Y. Kawai, Y. Yasuda, N. Tateishi, M. Umeda, Y. Watanabe, T. Higuchi, S. Furuya, S. Naruse, S. Fujita, and C. Tanaka: In vivo Detection of Glial Activity after Transient Forebrain Ischemia using Manganese-enhanced MRI. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 19th Annual Meeting & Exhibition, Montréal, Canada. 2400, 2011.5.10.
- ⑭ Y. Bito, Y. Kawai, K. Hirata, T. Ebisu, T. Shirai, S. Hirata, Y. Soutome, H. Ochi, M. Umeda, T. Higuchi, and C. Tanaka: Diffusion Tensor Spectroscopic Imaging of Rat Brains. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 19th Annual Meeting & Exhibition, Montréal, Canada. 408, 2011.5.11.
- ⑮ Yamashiro H, Yamamoto H, Saiki J, Mano H, Umeda M, Tanaka C: Retinotopic activities in extrastriate visual areas predict individual variations in binocular rivalry dynamics. 15th annual meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness, Kyoto, Japan. 2011.6.10.
- ⑯ 川島康裕, 山城博幸, 市村好克, 村瀬智一, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 山本洋紀: 非磁性超音波モータを用いたfMRI用印刷物呈示装置の開発. 第13回日本ヒト脳機能マッピング学会, 京都. 2011.9.1.
- ⑰ 川島康裕, 山城博幸, 山本洋紀, 市村好克, 村瀬智一, 梅田雅宏, 樋口敏宏: 印刷物知覚時のヒト視覚野におけるfMRI応答: 照明レベル依存性. 日本視覚学会2011年夏季大会, 福岡. 2011.8.4.
- ⑱ 山城博幸, 川島康裕, 村瀬智一, 山本洋紀, 市村好克, 梅田雅宏, 樋口敏宏: 非磁性超音波モータを用いた実物体刺激呈示装置のfMRI適合性評価. 日本視覚学会2011年夏季大会, 福岡. 2011.8.4.
- ⑲ 村瀬智一, 梅田雅宏, 河合裕子, 渡辺康晴, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 触刺激に伴う心地良さに関するfMRI. 第39回日本磁気共鳴医学会大会, 小倉. 0-1-103, 2011.9.29
- [図書] (計1件)
- ① 磁気共鳴スペクトルの医学応用 -MRSの基礎から応用まで-. 2-1「脳疾患モデルの実験MRS」(成瀬昭二監修). インナービジョン, 96-103, 2012.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 忠蔵 (TANAKA CHUZO)  
 明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授  
 研究者番号: 80163541

### (2) 研究分担者

樋口 敏宏 (HIGUCHI TOSHIHIRO)  
 明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授  
 研究者番号: 80218700  
 梅田 雅宏 (UMEDA MASAHIRO)  
 明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授  
 研究者番号: 60223608  
 渡邊 康晴 (WATANABE YASUHARU)  
 明治国際医療大学・医学教育研究センター・講師  
 研究者番号: 90454537  
 河合 裕子 (KAWAI YUKO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・助教  
研究者番号：90555616

(3) 連携研究者  
なし