

## 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24年4月24日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791417

研究課題名（和文）痛みの性差と鎮痛機序—fMRI研究

研究課題名（英文）Sex difference of pain and analgesia mechanism - fMRI study

## 研究代表者

荻野 祐一（OGINO YUICHI）

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：20420094

## 研究成果の概要（和文）：

ヒト成人における甘味誘発鎮痛（sweet-substance induced analgesia: SIA）効果のメカニズムを functional MRI: fMRI を用いて全容解明を試みた。甘味摂取時の疼痛脳活動は、無味摂取時の脳活動反応に比して抑制された。甘味摂取後、眼窩前頭野と腹側線条体の活動が検出された。甘味による鎮痛効果は確かに存在し、痛み関連脳領域の活動も、甘みによって抑制されている。甘味摂取時の眼窩前頭野と腹側線条体の活動は、SIA のメカニズムに報酬系の脳活動を介したドーパミンの分泌、下行性抑制系賦活の関与を強く示唆する。

## 研究成果の概要（英文）：

We investigated the brain activation associated with sweet-taste-induced analgesia by 3-tesla functional magnetic resonance imaging (fMRI), the mechanism of which is considered to involve the central nervous system. The cold pressor test was applied to their medial forearm. Under both conditions, the cold pressor test robustly activated the pain-related neural network, notably the anterior cingulate cortex, insula, posterior parietal cortex, and thalamus, although such activations under the sweet condition weakened with pain threshold increase, compared with those under the non-sweet condition. Together with emotional changes in pain appraisal, our findings provide objective representation of sweet-taste-induced analgesia in the human brain.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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・疼痛管理学

キーワード：脳イメージング

### 1. 研究開始当初の背景

一般的に多くの疼痛疾患において、男女の罹患率に不均衡があることはよく知られており、実験的疼痛に対しても女性の方がより“sensitive”であることが示されている。しかし、その機序は、生物学的要因なのか、社会的背景なのか、ホルモン分泌の影響なのか、全くと言っていいほど判っていない。特に neuroimaging 分野における「性差」の文献は PubMed で調べても数えるほどしかない。また、ノイロトロピン®を含め、鎮痛薬のほとんどが「下行性抑制系の賦活化」を謳っているものの、一部しか証明されておらず、その機序は解明されていない状況にある。

痛みの neuroimaging 研究を基に、「痛み」「鎮痛」「性差」「脳」を、4つのキーワードとして、「疼痛系」と「鎮痛系」両者の制御メカニズムと性差を、ヒト脳中枢レベルで解明すること。

### 2. 研究の目的

【目的1】 脳機能画像法 [functional MRI (fMRI)] を用いて、Cold Pressor Test (CPT: 氷当てによる冷痛) による痛み刺激時の脳活動表現と、その男女差 (性差)、臨床心理スコア (psychophysics) の性差を併せて調査し、痛みの性差とその背景を解明する。

【目的2】 代表的な味覚：甘味の持つ、甘味誘発鎮痛 (Sweet-taste induced analgesia: SIA) 効果の鎮痛機序と、SIA の性差を、fMRI を用いてヒトの脳・脳幹レベルで解明し、鎮痛機序にも性差があるかどうか調査する。

【目的3】 中枢性 (下行性抑制系の賦活化) の鎮痛機構を持つとされているノイロトロピン®の鎮痛機序を、fMRI を用いてヒト脳レベルで示し、「疼痛系」と「鎮痛系」両者のバランス関係・制御機構を解明する。

### 3. 研究の方法

脳機能画像法 (fMRI) を用いて、Cold Pressor Test による痛み刺激時の脳活動表現

と、その性差、臨床心理スコア

(psychophysics) を調査し、痛みの性差とその背景を探る。同時に、甘味を投与し、甘味誘発鎮痛 (Sweet-taste induced analgesia: SIA) 効果の鎮痛機序と、SIA の性差を、fMRI を用いて鎮痛機序の性差も調査する。前年度の研究結果に基づき、fMRI を用いてヒト中枢におけるノイロトロピン®の鎮痛機序を大脳・脳幹レベルで解明し、上位中枢鎮痛系における報酬系領域、下行性抑制系の役割を明らかにする。

### 4. 研究成果

fMRI を用いて前年度確立した Cold Pressor Test (CPT) による痛み刺激時の男女差 (性差)、甘味の持つ、甘味誘発鎮痛 (Sweet-taste induced analgesia: SIA) 効果の鎮痛機序を示した。甘味摂取時には報酬系領域の活動を認め、ドーパミン性・内因性オピオイド性の活動から脳幹下行性抑制系の活動につながり、痛み体験の修飾を生じている。報酬系領域・下行性抑制系は注目しているターゲット脳領域であり、今後の研究対象としている。加えて女性被験者も撮像し、鎮痛の男女比を精査した。

加えて、次の研究テーマにも踏み込み、準備段階の data を取得した。具体的には、熱中症が毎年の社会的関心事になり、脱水状態の健康への悪影響は知られているが、体性感覚への影響を脳科学的手法で探求した。その結果、運動前後の Physical data では、脱水状態では補水状態よりも大きく体重を失い ( $p = 0.001$ )、有意な心拍数上昇 ( $p = 0.034$ )、より高めの鼓膜温 ( $p = 0.011$ ) と高い尿浸透圧 ( $p = 0.02$ ) を呈した。主観的な data では、被験者は脱水状態で有意に強い口渴感を訴えた。Kraepelin-test (計算テスト) では、脱水状態は補水状態に比して、計算作業量の低下が認められた。Cold pressor test は著明な「痛み関連脳領域」の活性化を認めたが、脱水状態は、痛み閾値の短縮と共に補水より

も大きく脳活動反応が見られた。

この研究に取り組んでいるのは、熱中症が毎年の社会的関心事になり、脱水状態の健康への悪影響は知られているからである。公衆衛生においても、適切な水分・電解質摂取は重要視されてきている (Negoiianu and Goldfarb, 2008; Valtin, 2002)。脱水状態のストレスは、身体機能 (Grandjean and Grandjean, 2007; Lieberman, 2007) のみならず、脳機能や認知機能 (Baker et al., 2007; Cian et al., 2001; Gopinathan et al., 1988; McMorris et al., 2006) にも影響を与えることは明らかになってきている。

これまで唾液アミラーゼやクロモグラニン A の生理活性物質を用いて示した研究はない。また、脱水の脳科学的研究は一編のみ (Kempton et al., 2011) : 脱水は、解剖学的には側脳室の肥大化をもたらし、頭頂葉前部の血流増加と関連した空間分解能と計画性の低下 (高次機能の低下) をもたらすと報告されているが、本研究のように補水状態と比較されたことは、これまでない。生理活性物質測定と、脳科学的手法、補水との比較で、脱水の悪影響を探求している点が、われわれの研究の独創的な点であろう。

以上の成果をまとめた上、現在、脳科学の知見から「痛み」に関する疑問を3つ、以下に列挙する。

- 1 「痛み」の実体は、何なのか？ 感覚なのか、感情なのか？
- 2 「痛み」に特異的な脳領域はあるのか？
- 3 「痛み関連脳領域」という概念はもう古いのではないか？

これに対する私の回答は、1. ヒトの痛みは「感覚」(だけ)ではなく「思考」や「感情」であり、2. 痛み特異的な脳領域はなく、3. いわゆる「痛み関連脳領域」は古くなってきており Neuromatrix と呼ぶべき、である。

われわれは 2005 年に MEG を用いて第一次体性感覚野が痛みの場所の情報を処理していること、2007 年には fMRI を用い、痛そうな画像を見て「痛みを想像」すると「痛み関連脳領域」が活性化することを簡潔に示した。同時期には、痛そうな画像だけではなく、痛

みに関係する様々な音・言葉などの感覚刺激、痛そうな表情、痛みが来そうだという予感、痛みの思い出までもが、「痛み関連脳領域」を活性化することが明らかにされた。痛み関連脳領域は、決して痛覚受容に特異的な脳領域ではなく、「生体にとって重要な感覚情報を検出すること (detection of the salient sensory input) に関わっている多様なネットワーク」である。

2009 年にはヒトを対象に痛み (ムチ) を与えるときに飴 (アメ) を与えて脳活動を撮ってみた。すると甘い飴は報酬系を活性化させ、痛みと関連脳領域の活動を低下させた。メカニズムは、報酬系領域のドーパミン性・オピオイド性の活動から脳幹下行性抑制系の活動につながり「痛み」の修飾を生じている。われわれの最新脳研究ではヒトにおいて、脱水状態が過覚醒状態 hypervigilance をもたらして痛みにも敏感になり、これを OS-1 で補水してやると報酬系を介して心身共に安定することを見出した。報酬系領域は下行性抑制系と共に今後最も注目される脳領域となるだろう。

#### 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 2 件)

①Kakeda T, Ogino Y, Moriya F, Saito S. Sweet taste-induced analgesia: an fMRI study. Neuroreport 2010; 21: 427-431.

②慢性痛の分子化学的機序と臨床薬理学  
小幡英章 荻野祐一  
麻酔 2010; 59: S54-61.

[学会発表] (計 2 件)

①荻野祐一 招請講演 『痛みの脳科学：今後の動向』：2011 年 10 月 21 日 Joint Symposium for Nursing and Health Sciences and 10<sup>th</sup> Spinal Cord Sciences (山口大学医学系研究科高次神経科学講座)

②第 13 回 世界疼痛学会 (International Association for the Study of Pain: IASP) 13th World Congress on Pain

August 29, 2010 - September 2, 2010,  
Montreal, Canada

**PT 231 SWEET TASTE INDUCED ANALGESIA -  
AN fMRI STUDY**

Yuichi Oginō<sup>1</sup>, Takahiro Kakeda<sup>2</sup>, Hideaki  
Obata<sup>1</sup>, Shigeru Saito<sup>1</sup>

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

[http://anesthesiology.dept.med.gunma-u.  
ac.jp/](http://anesthesiology.dept.med.gunma-u.ac.jp/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荻野祐一 (OGINO YUICHI)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：20420094

(2) 研究分担者

なし

(3) 研究協力者

掛田崇寛 (TAKAHIRO KAKEDA)

川崎医療福祉大学・医療福祉学部保健看護  
学科・講師

研究者番号：60403664

柿木隆介 (RYUSUKE KAKIGI)

自然科学研究機構生理学研究所・教授

研究者番号：10145196

乾幸二 (KOJI INUI)

自然科学研究機構生理学研究所・准教授

研究者番号：70262996