

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：82636

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790655

研究課題名(和文)形態情報に基づく関心領域決定法を用いた痛みの脳領域間相互作用の解明

研究課題名(英文) An investigation of cortical representation of pain and temperature by means of dual regression technique.

研究代表者

眞野 博彰 (Mano, Hiroaki)

独立行政法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター 脳情報通信融合研究室・有期技術員

研究者番号：10571581

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、血行動態反応の不明な痛みや温冷感覚の脳機能研究において困難とされる、関心領域の時系列信号抽出に対し、新たな手法を導入し、温冷感覚の中枢性機序・知覚学習における新知見などの獲得に寄与した。またこれらの過程で、前処理を含めた解析過程全体の統合的な検討必要性や、空間的欠損を伴う時系列データでの低コストの信号要約可能性、換言すれば、脳卒中後疼痛患者など、現在取り扱うことの困難とされている脳病変データ解析への適用を期待させる気付きなど、更なる臨床医学への応用範囲拡張へと繋がる発展性も得られ、研究全体を通じ大変意義深いものとなった。

研究成果の概要(英文)： Simultaneous activation within a very wide array of subcortical and cortical brain structures elicited by nociceptive stimuli, called "Pain Matrix" has been conceptualized since last few decades. Those multi-regional activation have made understanding difficult due to lack of appropriate method to extract spatio-temporal information from each respective region of interest.

An exploratory analysis technique, dual regression, allows to back-reconstruct each group-level component for each of scans at the individual participant-level. It could be a solution for better understanding of cortical representation of pain and temperature.

We introduced a modified dual regression technique into our studies on thermosensory and aversive conditioning of pain, and in which we successfully obtained new findings such as the susceptibility to experience dependent learning on human thermosensory discrimination. Fruitful experiences and paths to the future studies have been provided through the studies.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：fMRI pain temperature dual regression

1. 研究開始当初の背景

20世紀後半、PETやfMRIなどの脳機能的画像法の発明当初、痛みの知覚に特化した皮質の領域・痛みの皮質再現が簡単になると期待された。ところがその後、小さな刺激方法の違いであっても、痛み刺激で活性化される皮質領域の再現性に大きく影響することが知られ始め、今ではこの楽観論は消え失せている。

この捉え難い痛み関連性の皮質再現性の理解を補う形で、関係する複合領域を総称したPain Matrixという概念が1990年代に導入され、痛みの処理に関わる中枢神経系領域が多岐にわたることが認識されはじめ、これらの領域の各々の昨日について理解する試みがなされているが、領域間の機能的相互関係の理解は、いまだ十分に検討されているとは言いがたく、コンセンサスに達していないと言える。

他方、機序の解明に先駆けて、実時間fMRI計測と、機械学習アルゴリズムを用いて、モニタ提示された、患者自身の前帯状回の脳活動を低下させる課題を試行することにより、慢性疼痛をコントロールする疼痛抑制法など、工学的アプローチからの疼痛イメージング研究から、臨床医学応用が提案されている。脳活動のデコーディング(復号化)やクラシフィケーション(判別化)と呼ばれる、工学的アプローチから、これまでの、既知の刺激パラダイムと、一定の血行動態反応を仮定した脳活動モデルを検証し機能に迫る仮説検証型の実験から一線を画した、主観的あるいは客観的指標による判別に寄与する脳機能画像の空間情報を基に機能に迫る研究が行われるようになり、機能の理解を説明する直接の情報を与える訳ではないものの、一定の範囲での知見と解釈が与えられ、今後さらにこのような痛み研究と、疼痛抑制手法の開発が進むことが考えられ、非侵襲イメージング法を用いた、痛みの可視化・中枢性メカニズムの解明は、近年、より現実ものに近づいてきている。

神経生理学や脳機能画像計測により大脳の機能局在に関する要素還元論的な研究は限りなく精緻になってきているが、個々の小さな処理単位が明らかになっても、実世界での痛みの知覚や認知の情報処理の本質的理解には大きな隔りがある。我々は通常、同期する複数要素の知覚・認知の統合から、ゲシュタルト的に痛みの知覚・認知を行っていると考えられ、これらの情報の相互作用や統合の解明が、実世界での痛みの理解に近づく道程と考えられる。

痛みの本質的な理解のためには、要素還元論的な、機能の局在性理解だけでなく、Pain Matrixにおける相互作用や統合の解明が必要であると考えられ、近年、領域間結合分析法を用いた相互作用の解析が試みられてい

るが、具体的な方法論として、関心領域の決定法に1つの問題があった。

一般的な既存の手法は、関連する別の刺激提示・課題遂行時の脳活動時に有意な変化を見留めた一定のしきい値以上の領域、あるいは、その際の変化でピークとなった領域の座標を求め、その点を中心とした適当な大きさの球体を関心領域として設定していた。この手法は、主に、1次感覚野が存在する視覚・聴覚・体性・運動感覚では、適用可能であったが、刺激入力に対し、Pain Matrixというブロードな領域が賦活してしまう、また、このそれぞれの領域を切り分けるという痛み研究においては、有効な手段ではなく、目的の関心領域だけを機能・空間的に単離できない。また、先行研究により、活動ピークの選択における僅かな差異が、領域間結合分析の結果に影響を及ぼす事が報告されていた。

このような障壁な為に、Pain Matrixを構成する各領域の時系列信号変化を導出する事ができず、Pain Matrix全体を包括した上で、適格に各々の領域を切り分けての、領域間結合分析による痛みの知覚・認知過程の理解は困難であった。

また一方、通常の機能的磁気共鳴画像法のデータ解析においては、時間軸方向にモデルが立てられ、このモデルに従って回帰分析が行われるという、時間的情報から空間的情報にアプローチする方向が主流であるが、Pain Matrixを構成する主要な領域である前帯状皮質や島皮質、二次体性感覚野などでは、通常の血行動態反応の仮定からは逸脱している可能性が指摘されていた。

各種の非侵襲的機能画像法において、機能的磁気共鳴画像法の特長は、その空間分解能の高さにある。この比較的高い空間的情報から時間的情報にアプローチする方法として、二元的回帰分析法(Dual regression)を用いた研究が安静時脳活動研究分野から萌芽していたが、日本国内において当該手法を用いた研究は稀であった。

近年、MRIの高空間分解能・高コントラスト分解能を有する形態画像情報を基に、解剖学的領域区分に分画する組織分画技術(Automated Anatomical labeling; AAL)が発達しており、熟練解剖学者の経験に依らずに、ペインマトリクスを構成する各領域を、同様の精度で切り分ける事が可能となってきている。組織分画技術には他にも、拡散画像を基にした方法(Connectivity-based parcellation)も提案されている。多軸の拡散画像撮像に伴う時間の延長や、強力な傾斜磁場の印加とそれに伴う渦電流発生影響による画像歪み、画像の分画化の為に既知のターゲット領域の設定が必要となるなどの問題があり、実用までに隔りはあると考えられるが、大きな潜在的可能性を有していると考えられる。

研究者は、過去の研究歴のなかで、血行動態反応にモデルを過程しない手法、安静時脳

活動研究を通じ、二元的回帰分析法(Dual regression)を用いて、従来法に比して、fMRIの時空間データの空間的情報に重きを置いて、機能画像解析を行い、視・聴・運動体性感覚以外の感覚系の研究を行ってきた。

この経験から、二元的回帰分析法を応用した手法開発とその痛み研究への適用を着想した。

2. 研究の目的

本研究は、課題提案当初、痛みの中枢性メカニズムの詳細な解明を目的とし、fMRI研究において、従来の方法では困難であった、脳内の痛み関連領域の、空間的同定と時系列信号変化を、よりの確に捉える手法を開発し、これにより、これまでの研究では明らかにされていない脳内痛み関連領域間の相互作用について、その詳細を解明する事を目標とした。しかしながら、研究開始当初主眼としていた、手法開発とその痛み研究への応用が、所属機関の移籍に伴う倫理審査・承認手続き上の理由等で、実験的痛みを用いて痛み感覚を直接惹起させるヒト対象実験を実施する事に困難が生じた。その為、応用の対象の主軸を痛みから温冷感覚へと切り替える事とした。

温冷感覚もまた、痛みとならび、我々の生存に欠かすことの出来ない重要な情報でありながら、その情報処理メカニズムにおいて、いまだに多くの疑問が明らかにされていない。また、痛みと同様に、末梢では A-delta や C 線維によって感覚が伝導され、末梢から中枢への求心路も、ブラウン-セカール症候群として知られる様に、脊髄レベルで対側に交差する脊髄視床路を上行する点、感覚と情動の関わりが深いとされる点等、痛みとの相似性や相同性が検討されるべきである。また、多くの痛み研究で熱痛刺激が用いられている点、Thunberg's thermal grill illusion など、空間的に密に配置された非侵害性の温冷感覚同時刺激の組み合わせから痛みを惹起する錯覚は、1世紀以上も前に現象の報告がされているが、現在までにもそのメカニズムは解明されていない。刺激装置の持ち込みの際し、磁性体を持ち込み無い制限から、Thunberg's thermal grill illusion の磁気共鳴画像法を用いた機能画像研究はごく僅かであるが、錯覚的痛みを伴わない単一の温感覚刺激時・冷感覚刺激時の脳賦活領域も、Pain Matrix を構成する領域と重複する点も、両者の理解は、補完されると考えたためである。

本研究は、温冷感覚と痛みの中枢性メカニズムの詳細な解明を目的とし、fMRI 研究において、従来の方法では困難であった、脳内の痛み関連領域の、空間的同定と時系列信号変化を、よりの確に捉える手法を開

発し、これにより、これまでの研究では明らかにされていない脳内温冷感覚・痛み関連領域間の相互作用について、その詳細を解明する事を目標とした。

3. 研究の方法

Pain Matrix を構成する各領域を切り分ける分画技術として、主に、MRI の高空間分解能・高コントラスト分解能を有する T1 強調画像を基に、解剖学的領域区分に分画す Automated Anatomical labeling 法、拡散強調画像を基に拡散異方性、拡散尖度マップからの区画化、拡散テンソル/方位分布関数解析からの脳白質線維の結合推定から皮質領域を区画化する Connectivity-based parcellation 法、T2* 強調画像の高速撮像法データから得られた時空間情報から抽出した時系列相関の空間分布の均一性を利用した区画法の3種を試みた。元となる各種 MRI 撮像法におけるパラメータの最適化や、区画法のアルゴリズム選定を行った。

特に、拡散画像に基づく分画法については、High Anglar Resolution Diffusion Imaging、Diffusion Spectrum Imaging、Q-ball Imaging など、近年、撮像法・解析法の発展めざましく、新たに導入を試みたが、T1 強調画像を基にした Automated Anatomical labeling 法の一部が採用している、データベースに基づく事前分布などのプレイヤーに依らず、当該データのみから推定出来るなどの強みを持つ一方で、強力な傾斜磁場強度の要求などのハードウェア上の限界、多軸の拡散画像撮像に伴う時間の延長や、分画化の為にターゲット領域設定の必要性、膨大な計算コストなどの点で課題も多く、本研究で網羅するには幾分多くの隔りがあると判断した。

同定された各区画から空間軸回帰または平均法により導出された時系列データは、correlation coefficient や inverse covariance などを用いた種々の相関解析法により、領域間の相互作用が検証される。

計算コストや研究目的に合わせ、手法内の選択肢の組み合わせを適宜選択し、温冷感覚の知覚学習や、痛みを用いた忌避条件付けに関わる脳神経科学研究の、機能画像データ解析への応用を行った。研究課題提案時には回帰モデルを決定係数で評価する予定であったが、サポートベクターマシンやスパースロジスティック回帰等の機械学習アルゴリズムを用いた判別の精度を用いての評価も導入し検討を行った。

4. 研究成果

本研究では、温冷感覚の知覚学習における中枢神経系の可塑的变化を指標として、中枢性機序における新知見の獲得に寄与した。ま

た痛みを用いた忌避条件付けにおける新知見の獲得に寄与し、これらを第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会合同大会 Neuro2013 また、Society for Neuroscience 2013 にて報告した。

当初より、痛み研究以外にも、刺激に対する脳内血行動態モデルの仮定の困難なあらゆる fMRI 研究に適用可能な手法であるとしていたが、結果的に、温冷感覚研究に主たる対象を変更したことで、その点を示せた点は意義深かったと考える。

また研究の過程で、前処理を含めた解析過程全体の統合的な検討必要性の指摘や、空間的欠損を伴う時系列データでの低コストの信号要約可能性、換言すれば、脳卒中後疼痛患者など、現在取り扱うことの困難とされている脳病変データ解析への適用を期待させる気付きなど、更なる臨床医学への応用・範囲拡張に繋がる、意義深く発展性も得られた。

本研究での成果の一部は、腰痛を主訴とする慢性疼痛患者の中枢性メカニズムの理解を目指す試みにおいて、安静時脳活動の特徴を同定する際の要素技術の一つとして、発展的な利用を行い始めている。

通常、機械学習アルゴリズムを用いて判別を行う際、ボクセルと呼ばれる磁気共鳴画像法を用いた機能画像の画素数は、通常 1～3 万で構成されるため、判別に寄与する特徴量が全体に占める割合は極端に少ない。この点に関して、機械学習アルゴリズムではスパース性の観点から問題の解決を図っている。

一方、画像からの効率よい情報圧縮・次元圧縮として、ダウンサンプリングや自動組織分各技術を用いての関心領域の要約信号の導出の試みが行われている。ボクセルの画一的なダウンサンプリングでは、形態学的・空間的な意味を持つはずの時系列信号情報が混合し、平均化される中で失われる事が推測されるため、空間的に意味を持つと考えられる形態情報を極力保持したままの信号の要約が必要となる。この点において、本研究での試みと同意であり、本研究で得た種々の自動組織分各技術と要約信号導出技術の組み合わせが、活かされている。

以上を踏まえ、今後もさらに、解析法の発展と基礎・臨床医学の発展に資したい。

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)

[学会発表](計 6 件)

Hiroaki Mano, Wako Yoshida, Kazuhisa Shibata, Suyi Zhang, Martin Koltzenburg, Mate Lengyel, Mitsuo Kawato, Ben Seymour, “Perceptual learning of cutaneous thermal sensation.”,

Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会), 6 月 21 日, 京都府京都市 国立京都国際会館

Suyi Zhang, Hiroaki Mano, Ganesh Gowrishankar, Ben Seymour, “Dissociating specific and general conditioned responses in Pavlovian aversive conditioning.”

Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会), 6 月 22 日, 京都府京都市 国立京都国際会館

Hiroaki Mano, Wako Yoshida, Suyi Zhang, Ben Seymour,

“皮膚温冷感覚の知覚学習”

平成 25 年度温熱生理研究会, 2013 年 9 月 5 日, 愛知県岡崎市 岡崎コンファレンスセンター

Hiroaki Mano, Wako Yoshida, Kazuhisa

Shibata, Suyi Zhang, Martin Koltzenburg, Mate Lengyel, Mitsuo Kawato, Ben Seymour,

“Perceptual learning of cutaneous thermal sensation.”,

Society for Neuroscience 2013, 10th Nov. 2013, San Diego Convention Center, San Diego, USA

Suyi Zhang, Hiroaki Mano, Ganesh Gowrishankar, Trevor Robbins, Ben Seymour,

“Dissociating specific and general learning processes during Pavlovian aversive conditioning - a parallel reinforcement learning model.”,

Society for Neuroscience 2013, 10th Nov. 2013, San Diego Convention Center, San Diego, USA

眞野 博彰, 吉田 和子, 柴田 和久, シーモア ベン,

“ヒト皮膚温冷感覚”,

第 36 回日本疼痛学会, 2014 年 6 月 20 日, 大阪府大阪市 KKR ホテル大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞野 博彰 (MANO HIROAKI)

独立行政法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター・脳情報通信融合研究室・

有期技術員

研究者番号：10571581

(3)連携研究者

山本 洋紀 (YAMAMOTO HIROKI)

京都大学 大学院人間・環境学研究科 共生人

間学専攻 認知・行動科学講座・助教

研究者番号：10332727