

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462280

研究課題名(和文) Default mode network解析による脳内疼痛処理機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pain processing mechanism in the brain using Default mode network analysis

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では脳活動の3次元的な解析が可能な脳機能画像法(f-MRI)と近年注目されるdefault mode network (DMN)の解析を利用し、疼痛の脳内処理過程の検討を行った。他動的な関節内包運動である関節運動学的アプローチ(AKA)は、運動器系の痛みに著効を示す。慢性的な腰痛を自覚する被験者に対し、AKAを施術し、痛みの緩和に伴う脳活動の変化を解析した。被験者間でS1領域の刺激応答性やDMNに違いが見られた。慢性的な痛みがS1における賦活に何らかの修飾を行う可能性があること、また、痛みの改善がDMNやその他の脳内ネットワークに影響をおよぼす可能性があることが示唆される結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：It is the experiments which analyzed the brain function of a chronic low back pain using the f-MRI and default mode network (DMN). AKA-Hakata method, one of arthrokinematic approach (AKA) in Japan is used as treatment for pain relief. After anatomical and rs-fMRI measurements, all participants periodically received passive intra-articular movement in the right talono-vicular joint for a fMRI of the block paradigm. After the treatment, the anatomical, rs-fMRI, and block paradigm fMRI measurements were performed again. The modulatory effect of pain-relief manipulation therapy to the somatosensory evoked different response in S1 and DMN on chronic lumbago patients. It might be sustained attentional change or shift due to diminish painful sensation of lumbago after treatment, which is not synchronized passive intra-articular movement task, was caused disappearance activation.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：疼痛 fMRI

1. 研究開始当初の背景

従来、痛みに関係する脳内領域は視床、1次体性感覚野(SI)、2次体性感覚野(SII)および帯状回の前部であると考えられてきた。しかし、脳機能画像をはじめとした機能画像の進展によって、痛み刺激により賦活される領域にはSIIを含む両側の島皮質が含まれていることが指摘されている。痛みのみを考えるとSIの賦活よりSIIの賦活が著しいことが多く、島皮質を中心とした領域は、疼痛入力において古典的な伝導経路より密接に関わっているのではないかと考えられるようになってきた。また、感覚刺激に伴う帯状回、特に前部帯状回の解析はきわめて精緻に行われているものの、SIIから島皮質にかけての機能、特に痛み処理過程に関わる部分に対する解析の報告は少ない。これは、モデル動物だけでは高次の痛み処理過程を解明できない限界と思われる。我々は、慢性疼痛のモデル動物を用いて実験的な疼痛画像の開発を行い、その成果を公表してきた。マンガン造影によりCaチャンネルの作動に関係する神経興奮状態を画像化することが出来た。モデル動物の疼痛画像は得られるものの、特に心理的な要因が大きな割合を占める痛みを対象とした場合には、モデル動物でのアプローチのみで脳内処理機構を検討することはほとんど不可能に近い。動物モデルは、メカニズムの解明や伝導路の詳細な検討を行うには非常に優れている一方で、痛みの高次処理機構についての検討においては限界がある。そこで、痛みのように複雑で成分の分離が難しい感覚に対する脳のレスポンスを検討するにあたっては主観的な感覚との対比も重要な要素であることから、ヒトの検討も欠かすことができない。ヒトの関節原性の痛みに対し、arthrokinematic approach(関節運動学的アプローチ、以下AKA)-博田法と呼ばれる関節包内運動を用いた徒手療法が開発され、施術直後から大きな痛みの緩和効果をあげている。この治療法はごくわずかな関節包内運動を行うもので、被験者には当該部位の擦過刺激に似た感覚のみにもかかわらず、慢性の頭痛や腰痛に著効を示すのが特徴である。我々は、このAKA施術において両側の頭頂葉の賦活がみられていることを示した。痛み刺激に関連するf-MRI研究においては、従来のブロックパラダイムに代表される一定の刺激に対応した脳賦活領域の検討はほぼ役割を終え、その一方で、BOLD効果により統計解析を行う際、賦活なしに有意に同期して変化のみられる賦活領域を抽出できるresting f-MRIの応用が中心的なトピックスとなっている。得られた左右対称的な安静時の脳賦活領域をdefault mode network(DMN)と呼び、これは大脳皮質が発達したヒトにおいて特に有用な解析方法であると言える。

2. 研究の目的

ヒトが実際に感じている痛みは、刺激の入

力に加えて心的・外的環境要因が絡み複雑化するため、痛み感覚の客観的解釈は難題である。本研究では、脳活動の3次元的な解析が可能な脳機能画像法(f-MRI)の一種で、近年最も注目されるDMNの解析を利用し、疼痛の脳内処理過程の検討を行う。ヒトが感じている疼痛感覚を客観的な画像情報として提示することが可能であり、さらに実際の疼痛患者における脳内ネットワークの変化を併せて解析することで、臨床的視点に近い心理的要因を含めた痛みの処理過程の解明を目的とする。

3. 研究の方法

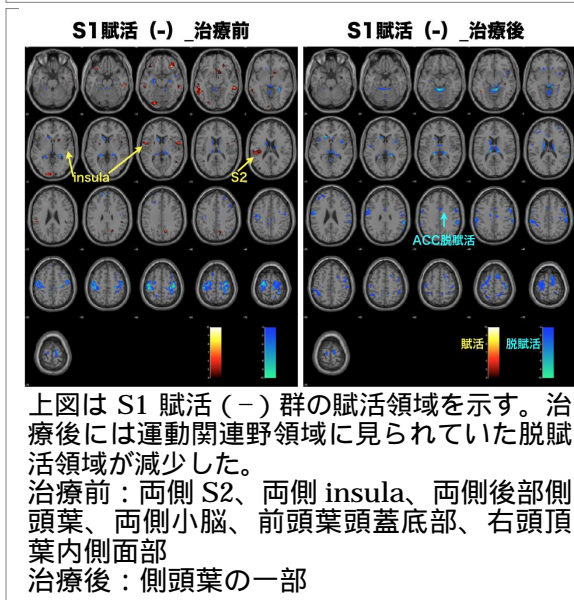
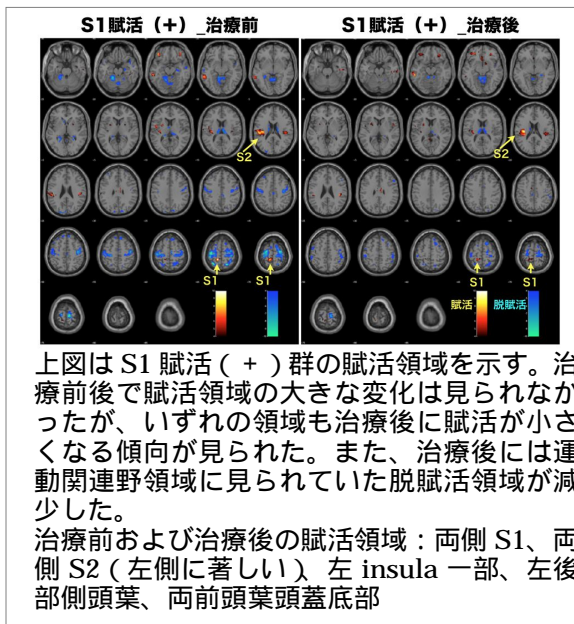
臨床用3T-MRI装置(Trio: Siemens社)と32chヘッドコイルを用いて実験を実施した。健常被験者にてAKA刺激時の脳活動を確認し、慢性的に腰痛症状を呈している成人被験者20名(男性16名、女性4名、平均年齢; 23.6 ± 4.3 歳)に対し、距舟関節の副運動滑り刺激を加えることによるS1賦活の有無を調査した。次いで仙腸関節へのAKA施術を実施した。安静仰臥位で閉眼状態のrs-fMRIと刺激によるfMRIを測定した。一度、ガントリーから出し、MRI用ベッド上で仙腸関節手技(左右4方向)を行い、その後仰臥位でAKA後のrs-fMRIと刺激によるfMRIを測定した。検査前に日本語版Oswestry Disability Index(以下ODIスコア)を、終了後に腰痛や眠気のVASを得た。撮像パラメータは3次元解剖画像(T1w-MPRAGE: TR/TE/TI = 1800/2.98/650ms, Flip Angle = 9°, Slice Thickness = 1mm, Gap = 0mm, Matrix Size = 256 × 256, FOV = 230mm, 160 Slices)、2次元解剖画像(TSE: TR/TE = 8430/95ms, Flip Angle = 90°, Matrix Size = 320 × 320, FOV = 230mm, Slice Thickness = 3mm, Gap = 0.6mm, 37 Slices)、機能画像(GRE-EPI: TR = 2,000ms, TE = 30ms, Flip Angle = 90°, Matrix Size = 64 × 64, FOV = 230mm, Slice Thickness = 3mm, Gap = 0.6mm, 37 Slices)とした。刺激に伴う脳賦活検出にはSPM12(Statistical Parametric Mapping 12; the Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UK)を用い、安静時の賦活領域の抽出及び治療前後の比較にはFSL(FMRIB Software Library)を用いて画像解析を行った。また、アンケート項目として実施した眠気・腰痛の評価はWilcoxon signed-rank testにて比較し、ODIスコアの評価はWelch's t testにて行った。実験は明治国際医療大学研究倫理委員会の承認の上、被験者から口頭と書面で実験の同意を得て実施した。

4. 研究成果

距舟関節への刺激反応性を1次体性感覚野(S1)の賦活を対象として検討したところ、S1の賦活が見られたのは11名、見られなかったのは9名で有意な差は確認されなかった。仙腸関節治療前のODIスコアは、S1の賦活が

見られた群は $14.18 \pm 4.2\%$ 、S1 の賦活が見られなかった群は $20.22 \pm 6.6\%$ となり、S1 賦活が見られなかった群で DOI スコアが有意に大きかった。痛みの VAS については、S1 賦活の有無に関わらず、治療後に有意な改善を認めた。

2 群ともに仙腸関節 AKA による有意な腰痛治療効果が VAS の変化で確認されているものの、S1 賦活 (+) 群は治療前後で滑り刺激の賦活領域に顕著な変化がみられず、S1 賦活 (-) 群は治療前に S2 と島 (前半部) に賦活がみられたが、治療後に賦活が観察されなかった。また、S1 賦活 (+) 群は仙腸関節治療後の DMN の一部において脳梁膨大部から後部帯状回にかけて賦活の増強がみられ、運動関連ネットワークの一部の右運動関連野に賦活の増強が認められた。また S1 賦活 (-) 群は、仙腸関節治療前の痛み関連ネットワークにおいて、S2 領域に賦活の増強が認められた。



本研究では、脳機能画像法 (fMRI) の手法を用いてヒトが感じている痛みと脳活動の関連性を検討した。AKA 施術は関節内包運動であり、深部感覚刺激であると考えられる。施術によって痛みが直後に緩和することから、疼痛処理脳内ネットワークの解析に適した刺激方法であったと言える。慢性の腰痛症状をもつ被験者では、AKA 施術によって S1 賦活 (-) 群と S1 賦活 (+) 群にわかれた。S1 は somatotopic organization の存在で知られ、感覚の識別、特に部位の識別に密接にかかわっている。しかし、f-MRI の研究当初から痛覚刺激は、S1 に賦活がみられない場合があると報告されていた。S1 賦活 (-) 群は、ODI スコアがより高く、日常生活に支障をきたしやすい群であると考えられ、痛みの存在が S1 賦活を修飾して賦活がみられなかった可能性が考えられる。また、治療後に S2 や島の賦活領域がみられなくなった。これは、慢性腰痛の改善にともなって感覚刺激の受容が変化し、賦活を示さなかったと考えられる。さらに、AKA 治療後には疼痛関連領域の閾値などが変化し、賦活されなかった可能性を示唆している。また、安静時脳機能画像の検討から、S1 賦活 (+) 群は、治療後に DMN や運動関連ネットワークの一部に信号の増強がみられたことから、痛みの改善がこれらの安静時ネットワークに何らかの影響与えた可能性が示唆された。S1 賦活 (-) 群は、治療前に痛み関連ネットワークの一部に賦活が強くと認められ、これは慢性腰痛の痛みが治療後に減弱した結果と関連する可能性が示された。慢性的な痛みが S1 における賦活に何らかの修飾を行う可能性があること、また、痛みの改善が DMN やその他の脳内ネットワークに影響をおよぼす可能性があることが示唆される結果が得られた。

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 4 件)

田中忠蔵、村瀬智一、福永雅喜、博田節夫、梅田雅宏、河合裕子、渡邊康晴、樋口敏宏、fMRI による AKA-博田法の検討 - 第 2 報 - 慢性腰痛の治療前後の副運動 2 型刺激による脳賦活領域の変化 -、日本関節運動学的アプローチ医学会誌、査読有、15, 2014, 53-58.

Yamashiro H, Yamamoto H, Mano H, Umeda M, Higuchi T, Saiki J., Activity in early visual areas predicts interindividual differences in binocular rivalry dynamics. J Neurophysiol, 査読有, 111(6), 2014, 1190-202, DOI:10.1152/jn.00509.

川島康裕, 山城博幸, 山本洋紀, 村瀬智一, 市村好克, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 高照度照明が脳視覚過程に及ぼす影響: 脳

機能イメージング研究、照明学会誌、査読有、98(2), 2013, 87-92.

Murase T, Umeda M, Fukunaga M, Tanaka C, Higuchi T. Deconvolution analyses with tent functions reveal delayed and long-sustained increases of BOLD signals with acupuncture stimulation., Magn Reson Med Sci, 査読有, 12(2), 2013, 121-7

[学会発表](計 9 件)

C. Tanaka, 1), T. Murase, M. Umeda, Y. Watanabe, Y. Kawai, S. Hakata, M. Fukunaga, S. Naruse, T. Higuchi, Therapeutic modulation of somatosensory evoked response in pain-related cortex on chronic lumbago. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2016年5月7日~5月13日, Singapore

村瀬 智一、梅田 雅宏、河合 裕子、渡邊 康晴、萬代 綾子、田中 忠蔵、樋口敏宏、手掌部・手背部への擦過刺激に伴う脳活動の検討、日本磁気共鳴医学会大会、2015年09月10日~2015年09月12日、東京都

田中忠蔵、村瀬智一、梅田雅宏、河合裕子、渡邊康晴、福永雅喜、博田節夫、樋口敏宏、日本 AKA 医学会学術集会、2015年11月22日~2015年11月22日、兵庫県

Murase T, Umeda M, Fukunaga M, Maruyama K, Kawai Y, Watanabe Y, Tanaka C, Highchi T. Validation of the Temporal Signal Change Caused by Acupuncture Stimulation with Multi-Band Acquisition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2014年05月10日~2014年05月16日, Milano

Tomokazu Murase, Masahiro Umeda, Yuko Kawai, Yasuharu Watanabe, Toshihiro Higuchi, Chuzo Tanaka. Deconvolution Analyses with Tent Functions Reveal Delayed and Long-Sustained Increases of BOLD Signals with Acupuncture Stimulation., 5th Guntm International Symposium, 2013年11月16日~2013年11月17日, Kyoto

村瀬智一、梅田雅宏、福永雅喜、河合裕子、渡邊康晴、田中忠蔵、樋口敏宏、Deconvolution 解析を用いた鍼刺激に伴う賦活領域毎の経時変化の検討、第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年09月19日~2013年09月21日、徳島県

川島康裕、山城博幸、山本洋紀、村瀬智一、市村好克、梅田雅宏、樋口敏宏、照明強度のヒト大脳視覚野活動への影響：fMRI 研究、第46回照明学会全国大会、2013年09月05日~2013年09月07日、名古屋

Tanaka Chuzo, Hakata Setsuo, Murase Tomokazu, Umeda Masahiro, Watanabe Yasuharu, Kawai Yuko, Someya Yoshiaki, Naruse Shoji, Higuchi Toshihiro., Brain Activation Study by Passive Intra-Articular Movement of Radiolunate and Sacroiliac Joints Using fMRI., International Society for Magnetic Resonance in Medicine 21st Annual Meeting & Exhibition, 2013年04月20日~2013年04月26日, Salt Lake City

Murase Tomokazu, Umeda Masahiro, Kawai Yuko, Watanabe Yasuharu, Naruse Shoji, Tanaka Chuzo, Highchi Toshihiro, Deconvolution Analyses with Tent Functions Reveal Delayed and Long-Sustained Increases of BOLD Signals with Acupuncture Stimulation., International Society for Magnetic Resonance in Medicine 21st Annual Meeting & Exhibition, 2013年04月20日~2013年04月26日, Salt Lake City

[図書](計 0 件)

なし

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・名誉教授
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

(3)連携研究者

なし