

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861565

研究課題名(和文)顎口腔顔面領域の体性感覚・痛覚・温度感覚に関わるヒト脳認知機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of human brain cognitive mechanism related to somatosensory, pain and temperature sensation in the maxillofacial area.

研究代表者

坂本 貴和子 (Sakamoto, Kiwako)

生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教

研究者番号：20607519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：安全な温度刺激装置としてサーマルグリル刺激装置の開発を手がけた。温熱が提示されるペルティエ電極と、冷熱が提示されるペルティエ電極を交互に5枚並列させ、温熱電極の温度調整によって温熱感覚と疼痛感覚を提示し分けることができた。皮膚への侵襲は一切認められなかった。さらに温熱刺激装置(Medoc社製)を用い、顎口腔顔面領域、手の甲、脛の三箇所にて温熱刺激を用いたA線維由来の疼痛刺激を提示し、事象関連電位の測定を行った。結果、手や足部への疼痛刺激は刺激開始から早々に疼痛感覚を生じなくなるのに対し、顎口腔顔面領域は慣れによる感覚鈍麻を惹起しにくいことが判明した。

研究成果の概要(英文)：We developed a thermal grill stimulator as a safe temperature stimulator. The Peltier electrode presented with warming stimuli and cold stimuli are alternately arranged in parallel, and the thermal sensation and pain sensation can be presented separately by adjusting the temperature of the heating electrode. No invasion to the skin was observed. Pain stimuli derived from A fibers using thermal stimulation were presented to the maxillofacial region, the back of the hand, and the shin using a thermal stimulator (Medoc), and the event-related potential was measured. As a result, the pain stimulus to the hands and feet no longer causes pain sensation from the start of stimulation, whereas the sense of pain stimulus to lower lip was much more sensitive.

研究分野：神経生理学

キーワード：事象関連電位 脳波 顎口腔顔面部 体性感覚 温熱感覚

1. 研究開始当初の背景

ヒト顎口腔顔面領域は、高度な発音・発声能力や表情作成能力を伴う意思伝達や、多種多様な食物の摂取など、特に感覚運動情報処理機能に特化した進化を遂げている。これは手指の進化と同様、ヒトをヒトたらしめる特有の進化形態と言える。ヒト脳は、顎口腔顔面領域における多様な運動機能と、膨大な感覚情報を鋭敏に処理する刺激認知機能を獲得するべく、大脳皮質を大きく発達させてきた。大脳皮質一次体性感覚野と一次運動野における体部位再現地図(ホムンクルス)を完成させた Penfield らによると、顎口腔顔面領域に相当する部位は手と同様、全体の約 4 割と非常に広範囲に及ぶ (Penfield & Boldrey, 1937, Brain)。このことから、ヒトがいかに顎口腔顔面領域からの感覚運動情報処理に重きを置いているかが分かる。幅広い温度変化に瞬時に対応可能な口腔内の温覚情報処理能力・微細な異物も感知可能な体性感覚情報処理能力・ヒトの感じる最も酷い痛みの 1 つと評される三叉神経痛の存在など、顎口腔顔面領域における感覚情報処理精度は、他の領域と比較しても明らかに高いと言える。しかし顎口腔顔面領域の刺激認知処理メカニズムは、その基礎的な神経基盤すら殆ど解明されていない。

近年、脳波 (EEG; electroencephalography) や脳磁図 (MEG; magnetoencephalography) による神経生理学的手法や、機能的磁気共鳴画像 (fMRI; functional magnetic resonance imaging) によるニューロイメージング手法などを用いて、ヒト脳高次機能に関わる神経活動にアプローチする研究が出てきた。EEG と MEG の最大の利点は時間的解像力に優れる点であり、ミリ秒単位で神経活動を計測することが可能である。顎口腔顔面領域に限らず体性感覚の神経活動は、数十ミリ秒の間に行われることから、脳神経細胞活動の時間的経過を詳細に検討するには、これらの機器は非常に有用である。また fMRI は空間分解能に優れ、脳のどこで活動が起こったのかをミリメートル単位で明らかにすることができる上、近年は解析法の開発も進み、統計学的に領域間の相互連関を推定することが可能である。そして最大の特徴は、脳磁図では計測することが難しい脳深部の活動も明瞭に記録することができることである。

MEG や fMRI によってヒト脳の研究は飛躍的に進歩したが、依然として顎口腔顔面領域に関する研究報告は少ないままである。この最大の原因は、顎口腔顔面領域に関係する脳活動を記録する際、刺激提示部位から活動を記録するためのセンサー・コイル・脳波電極までの距離が近接しているため、刺激提示

手法によっては大きなノイズが発生し、純粋な脳活動を抽出することが非常に困難となることにある。よって他の体部位へ刺激を行う際と同様の実験手法・刺激方法では計測は不可能であることから、顎口腔顔面領域の刺激応答メカニズムの解明には、これまでにない新しい刺激方法の開発が求められる。

これまでの自身の研究では、独自に開発した電極を用いて電気刺激することで舌に体性感覚刺激を誘発し、一次体性感覚野における刺激応答特性を MEG を用いて検討した (引用文献 1)。この電極は常に湿潤環境にある口腔内にて電流の拡散を極力防止し、かつ少ない電流量での刺激を可能にしたもので、結果これまで諸説あった舌の最初期刺激応答半球について、両側半球にて応答が得られることを明らかにした。四肢の場合最初期応答は刺激提示側と反対側の脳半球でのみ応答がみられることから、舌と四肢では体性感覚処理機構が異なることが示唆される。また同様の刺激電極と MEG を用いて、二次体性感覚野における舌の刺激応答部位を明らかにすることに成功した (引用文献 2)。また舌の体性感覚刺激応答に関連した脳活動部位を特定するべく、fMRI を用いた研究を行った (引用文献 3)。結果、舌の後方刺激では内蔵感覚や不快な情動に関わるとされる前帯状回に活発な活動が認められることを発見した。

これまで申請者は特に顎口腔顔面領域における体性感覚処理機構の解明を目指し、その本態を一部明らかにしてきた。しかし対象はあくまでも舌のみであり、他の口腔粘膜や、顔面部における三叉神経第一枝・第二枝・第三枝各々の刺激認知処理機構の違いは検討できていない。加えて体性感覚情報を提示することで何故情動に関連した脳部位が活動したのか、この本態も判らないままである。さらには同じ体性感覚刺激に分類されるものの、神経生理学的に大脳皮質への伝道経路が異なることで知られる痛覚や温熱感覚を顎口腔顔面領域に提示した際の大脳皮質刺激応答特性は、世界的にみてもほぼ未解明のままである。今回申請者はこれまでの研究手法をさらに発展させ、新たな刺激手法と装置を開発することで、顎口腔顔面領域における体性感覚・痛覚・温度感覚の大脳皮質刺激認知処理に関わる神経基盤を時間的・空間的に明らかにする。そしてその中で、『顎口腔顔面領域の感覚情報処理過程は快不快といった情動系に関わる神経ネットワークを賦活する』と仮説を立て、これを立証するべく本研究を計画した。

2. 研究の目的

体性感覚・痛覚・温度感覚各々の時間的・空間的神経ネットワーク特性を明らかにする。刺

激には特殊な刺激装置を開発・応用する。また手や足など他の体部位を刺激した際の脳反応と比較することで、顎顔面領域特有の神経活動特性を明らかにする。

3. 研究の方法

はじめに、ペルティエ電極を用い、サーマルグリル刺激による温熱刺激装置を開発した。サーマルグリル刺激とは、温熱刺激と冷熱刺激を交互に提示することで、実際に提示している温熱刺激よりはるかに高い温度を知覚することができる現象である。「熱い」という感覚を与えるほどの温熱刺激は温度設定が難しく、特に口唇付近など、上皮の薄い粘膜領域が近い部位は、温熱刺激によって熱傷をきたしやすい。そこでより低温で十分な温熱感覚を被験者に提示するため、今回申請者はサーマルグリル刺激の原理を用いた温熱刺激装置の開発を目指した。

さらに申請者達は、温熱刺激誘発電位 (Contact Heat-Evoked Potentials; CHEPs) ならびに体性感覚誘発電位 (somatosensory-evoked potentials; SEPs) を用い、顔・手・足部位のヒト温熱認知処理過程と体性感覚認知処理過程について検討した。被験者はそれぞれ 13 名、14 名の一般成人とし、温熱刺激は Medoc 社製 PATHWAY を用い、32 から 51 まで温度を上昇させた時点トリガーとして、加算平均を行った。刺激呈示部位は右側頬部、右側前腕、右側前脛骨筋とし、各々 30 回刺激を繰り返し行った。体性感覚刺激は、フェルト電極を用い、同様の部位にそれぞれ 30 刺激呈示した。

Contact Heat-Evoked Potentials (CHEP)
計測装置Medoc社製PATHWAY

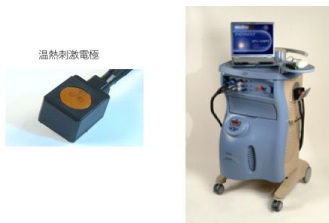


図 1：実験に使用した PATHWAY と刺激電極

4. 研究成果

今回我々が開発した温熱刺激装置は、温熱が提示されるペルティエ電極と、冷熱が提示されるペルティエ電極を交互に、計 5 枚並列させた (温・冷・温・冷・温)。温熱刺激は 40 度、冷熱刺激は 15 度で設定することで、十分な温熱刺激を提示することができた。またさらに温熱刺激を 2 度上昇されることで、顎口腔顔面領域に疼痛刺激 (A 線維) を提示することが可能であることがわかった。また申請者が開発した電極によって、熱傷など皮膚への侵襲は一切認められなかった。

さらに顔、手、足部に温熱刺激と体性感覚刺激を提示した際の CHEPs と SEP を比較検討した。

結果、刺激強度が一定にも関わらず、温熱刺激誘発電位の N2-P2 振幅は、顔 > 手 > 足の

順に大きくなった。N2・P2 潜時は顔 > 手 > 足の順で速かった。刺激に対する慣れ (Habituation) の効果を検討した結果、手・足刺激の際には後半において有意に N2-P2 振幅が低下したが、顔刺激の際にはそのような振幅低下は認められなかった。また、顔刺激の際にのみ、後半において N2・P2 潜時が有意に遅くなった。体性感覚誘発電位の N2-P2 振幅は、顔・手・足で有意な違いは見られず、慣れの効果も認められなかった。体性感覚誘発電位の N2・P2 潜時は、顔・手 > 足の順で速かったが、慣れの効果は認められなかった。以上のことから、顔部位の温熱認知処理は手・足部位とは異なり、またその特性は体性感覚認知処理とも異なり、特異的であることが示された。

本成果は現在海外学術雑誌に投稿中である。

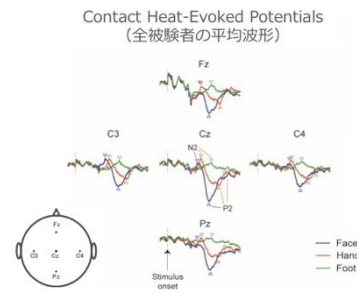


図 2：被験者全員の CHEPs の平均波形

CHEP潜時 (N2) のHabituationの効果

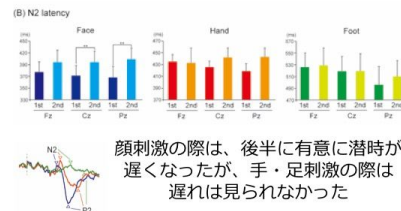


図 3：CHEPs の N2-P2 振幅からみた刺激に対する慣れの効果。刺激開始から前半は濃い色、後半は薄い色のバーで表現した。
左青グラフ：顔刺激、中央赤グラフ：手の甲刺激、右緑グラフ：足刺激

CHEP振幅 (N2-P2) のHabituationの効果

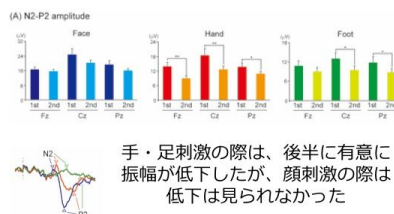


図 4：CHEPs の N2 潜時からみた刺激に対する慣れの効果。

CHEP潜時 (P2) のHabituationの効果

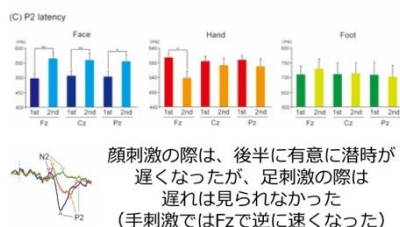


図 5 : CHEPS の P2 潜時からみた刺激に対する慣れの効果。

< 引用文献 >

Kiwako Sakamoto, Hiroki Nakata, Ryusuke Kakigi. Somatosensory evoked magnetic fields following stimulation of the tongue in humans. *Clinical Neurophysiology*, 2008, 119, 1664-1673.

Kiwako Sakamoto, Hiroki Nakata, Ryusuke Kakigi. Somatotopic representation of the tongue in human secondary somatosensory cortex. *Clinical Neurophysiology*, 2008, 119, 2125-2134.

Kiwako Sakamoto, Hiroki Nakata, Mauro Gianni Perrucci, Cosimo Del Gratta, Ryusuke Kakigi, Gian Luca Romani. Negative BOLD during tongue movement: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letter*, 2009, 466, 120-123.

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)

Eiji Watanabe, Akiyoshi Kitaoka, Kiwako Sakamoto, Masaki Yasugi, Kenta Tanaka., Illusory Motion Reproduced by Deep Neural Networks Trained for Prediction. *Frontiers in Psychology*. 2018, 査読あり, volume 9, Article 345. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00345.

Hiroki Nakata, Mai Aoki, Kiwako Sakamoto. Effects of mastication on human somatosensory processing: A study using somatosensory-evoked potentials. *Neuroscience Research*. 2017, 査読あり, volume 117, 28-34. DOI: 10.1016/j.neures.2016.12.002.

坂本貴和子、柿木隆介、咀嚼が脳に与える影響、矯正臨床 (Monograph of Clinical Orthodontics) 2017 年、査読なし、39 巻、52-59

[学会発表] (計 1 件)

平成 27 年 8 月 29 日温熱生理研究会, 演題番号 4, 「顔・手・足部位のヒト温熱認知処理過程の特性」坂本貴和子, 中田大貴, 柿木隆介

[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]

なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 貴和子 (Sakamoto, Kiwako)
生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教

研究者番号 : 20607519