

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07561

研究課題名(和文) fMRIニューロフィードバック法による慢性疼痛の神経科学的修復機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the neural mechanisms regarding fMRI neurofeedback for chronic pain

研究代表者

吉野 敦雄 (Yoshino, Atsuo)

広島大学・保健管理センター・准教授

研究者番号：90633727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：一部慢性的な痛みを持つうつ病群(6名)においてニューロフィードバックを行い、安全性や抗うつ効果を確認した。また事前に撮像した安静時脳活動を調べたところ、後部帯状皮質または島皮質をハブとした注意に関する安静時の脳内ネットワークがニューロフィードバック成績の事前予測に重要な領域であることを明らかにした。

ニューロフィードバックの効果に与える影響として、ネガティブ感情の改善、治療へのモチベーション、注意機能ならびに注意機能と関連した島皮質を中心とした脳内ネットワークが重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果は、神経活動を直接コントロールすることで慢性疼痛の痛み、気分などの症状が改善する可能性を示しており、今後の新たな治療法開発の発展への一助となった。またこの神経活動の修復機構の解明から、慢性疼痛のさらなる病態理解につなげることができた。

研究成果の概要(英文)：- We conducted neurofeedback for patients with depression (n = 6), and confirmed the safety and antidepressant effect. We checked resting state brain activities conducted before the neurofeedback, and clarified that attention networks including the posterior cingulate cortex or the insula as a seed were the important regions for predicting effect of the neurofeedback.

- Improvement of negative emotion, motivation for treatment, attentional function and brain network with a focus on the insula were important as factors that impact neurofeedback effect.

研究分野：精神医学

キーワード：慢性疼痛

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は一般人口の5人のうち1人にみられる頻度の高い症候である。慢性疼痛の症候形成において、抑うつや活動の制限などの心理・行動要因が極めて大きく関与していることが示唆されている。我々は慢性疼痛への認知行動療法(CBT)の実施、ならびにCBTの治療効果に関する脳画像解析を用いた検証から、脳活動の過活動と疼痛や反芻の症状悪化との関係性を明らかにした。これらの知見により、脳活動の過活動の改善が、慢性疼痛患者に対して直接的な治療効果をもたらす可能性が示唆された。そこで本研究ではfMRIニューロフィードバック法を用いて神経活動を直接コントロールすることによって、慢性疼痛患者の疼痛、反芻、そしてそれらに関連する脳領域がどのように変化するか調べることを目的とする。本研究の成果から慢性疼痛の神経科学的修復機構を明らかにし、新たな治療法開発に資する。

2. 研究の目的

fMRIニューロフィードバック法を用いて神経活動の機能をコントロールすることによって、慢性疼痛患者の疼痛、反芻の症状、そして疼痛関連脳領域に与える変化について調べることが目的とする。

将来的にはfMRIニューロフィードバック法による神経科学的修復機構の解明から、新たな治療法開発に資する。

3. 研究の方法

I. fMRIニューロフィードバック法の確立；

まずfMRIニューロフィードバック法を行い、制御可能性および安全性の確認を行う。研究の説明・同意が得られた後、痛み、気分、認知機能について検討する。施行回数は先行研究(Brewer et al., Ann N Y Acad Sci 2014)を参考に5回の予定とする。評価項目はPCS(Pain catastrophizing scale)、RRQ(Rumination-reflection questionnaire)などの反芻に関する変化、安静時fMRIにおける注意ネットワークの活動変化について確認する。安静時fMRIは、これまで用いてきた解析方法(Functional Connectivity、独立成分分析法(Independent component analysis))を行う(Yoshino et al., Psychiatry Res 2014)(Yoshino et al., Sci Rep 2017)(Yoshino et al., Psychol Med 2018)。

II. ニューロフィードバックと関連する臨床指標の評価；

ニューロフィードバックの効果がどのような臨床指標に影響を受けるか検討するために、認知行動療法など心理療法による痛みの改善と関連する臨床指標や脳機能の因子を明らかにする。

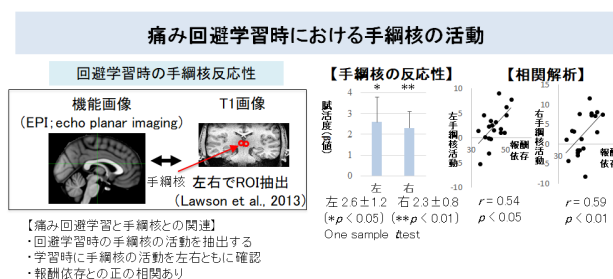
4. 研究成果

【2018年～2019年8月まで】

当院で行っているニューロフィードバック法の介入に参加し、慢性疼痛に対する同治療の可能性について検討した。またニューロフィードバックに関連する慢性疼痛のメカニズムを明らかにした。具体的には慢性疼痛の痛みの改善にはネガティブ感情の改善が重要であること(発表論文1)、健常者の嫌悪刺激を用いた強化学習課題において報酬依存傾向が強いほうが学習課題に与える影響が大きいことを手綱核の活動変化から解明した(発表論文2)(図1)。

これら結果から、ニューロフィードバックの効果を検討する際には、感情やモチベーションの要因も考慮する必要があることが示唆された。

図1



【2019年9月から2020年8月まで】

海外留学期間のため日本国内での研究遂行はできなかった。

【2020年9月から2020年3月まで】

一部慢性的な痛みを持つうつ病群(6名)においてニューロフィードバックを行ったところ抗うつ効果を確認することができた(発表論文3)。また痛みの改善で重要な17項目の媒介因子

(表1)を調べたところ、治療へのモチベーション、治療者との関係性などニューロフィードバックに関連する慢性疼痛の治療効果因子について明らかにした(発表論文4)。

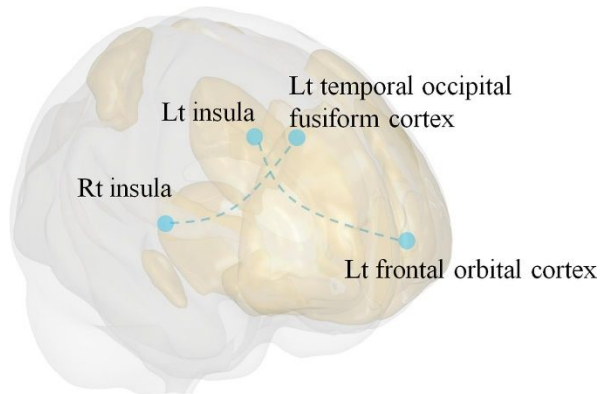
【2021年】

上記ニューロフィードバック法の効果予測について、事前に撮像した安静時脳活動を調べたところ、後部帯状皮質または島皮質をハブとした注意に関する安静時の脳内ネットワークがニューロフィードバック成績の事前予測に重要な領域であることを明らかにした(発表論文5)。またニューロフィードバックに関連する慢性疼痛の治療効果因子について、注意機能を中心に調査を行った。それによると慢性疼痛における注意機能の低下と、脳機能では慢性疼痛において注意機能と関連する領域として島皮質をハブとした脳内ネットワークの機能低下が明らかとなった(発表論文6)(図2)。それら結果より、慢性疼痛へのニューロフィードバックの効果については、注意機能との関連性や島皮質を中心とした脳内ネットワークについて詳細な検討が必要となった。

表1 検証された17項目の治療効果との関連因子

痛みに対する認知	痛みへの有害視
	無力感
	痛みを制御できないという考え
	痛みがあっても活動できるという考え
	痛みを耐える意志
	破局視
	痛みに注目しない考え
行動	痛みへの認知的対処スキル
	復習に費やした時間
気分	スキルを用いた時間
	抑うつ
環境	Therapeutic alliance
脳波	デルタ波
	シータ波
	アルファ波
	ベータ波
	ガンマ波

図2 慢性疼痛で特異的な注意機能不全と関連する脳内ネットワーク



島皮質を中心とした脳内ネットワークが注意機能の低下と関連していた

【発表論文】

1. Yoshino et al., PCN 2019 doi.org/10.1111/pcn.12866
2. Yoshino et al., Front Hum Neurosci 2020 doi.org/10.3389/fnhum.2020.00165
3. Takamura et al., J Affect Disord 2020 doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.080
4. Jensen et al., Pain 2021 doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002201
5. Nakano et al., Neuroimage 2021 doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118733
6. Yoshino et al., Brain Cogn 2021 doi.org/10.1016/j.bandc.2021.105806

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Tsuji Toshio, Arikuni Fumiya, Sasaoka Takafumi, Suyama Shin, Akiyoshi Takashi, Soh Zu, Hirano Harutoyo, Nakamura Ryuji, Saeki Noboru, Kawamoto Masashi, Yoshizumi Masao, Yoshino Atsuo, Yamawaki Shigeto	4. 巻 11
2. 論文標題 Peripheral arterial stiffness during electrocutaneous stimulation is positively correlated with pain-related brain activity and subjective pain intensity: an fMRI study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83833-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muneyasu Toshifumi, Hirano Harutoyo, Furui Akira, Soh Zu, Nakamura Ryuji, Saeki Noboru, Okada Yoshiyuki, Kawamoto Masashi, Yoshizumi Masao, Yoshino Atsuo, Sasaoka Takafumi, Yamawaki Shigeto, Tsuji Toshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiorespiratory synchronisation and systolic blood pressure correlation of peripheral arterial stiffness during endoscopic thoracic sympathectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85299-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jensen Mark P., Hakimian Shahin, Ehde Dawn M., Day Melissa A., Pettet Mark W., Yoshino Atsuo, Ciol Marcia A.	4. 巻 162
2. 論文標題 Pain-related beliefs, cognitive processes, and electroencephalography band power as predictors and mediators of the effects of psychological chronic pain interventions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 2036 ~ 2050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000002201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakano Takashi, Takamura Masahiro, Nishimura Haruki, Machizawa Maro G., Ichikawa Naho, Yoshino Atsuo, Okada Go, Okamoto Yasumasa, Yamawaki Shigeto, Yamada Makiko, Suhara Tetsuya, Yoshimoto Junichiro	4. 巻 245
2. 論文標題 Resting-state brain activity can predict target-independent aptitude in fMRI-neurofeedback training	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118733 ~ 118733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2021.118733	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshino Atsuo, Otsuru Naofumi, Okada Go, Tanaka Keisuke, Yokoyama Satoshi, Okamoto Yasumasa, Yamawaki Shigeto	4. 巻 154
2. 論文標題 Brain changes associated with impaired attention function in chronic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Cognition	6. 最初と最後の頁 105806 ~ 105806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bandc.2021.105806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshino Atsuo, Okamoto Yasumasa, Sumiya Yuki, Okada Go, Takamura Masahiro, Ichikawa Naho, Nakano Takashi, Shibasaki Chiyo, Aizawa Hidenori, Yamawaki Yosuke, Kawakami Kyoko, Yokoyama Satoshi, Yoshimoto Junichiro, Yamawaki Shigeto	4. 巻 14
2. 論文標題 Importance of the Habenula for Avoidance Learning Including Contextual Cues in the Human Brain: A Preliminary fMRI Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2020.00165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jensen Mark P., Hakimian Shahin, Ehde Dawn M., Day Melissa A., Pettet Mark W., Yoshino Atsuo, Ciol Marcia A.	4. 巻 162
2. 論文標題 Pain-related beliefs, cognitive processes, and electroencephalography band power as predictors and mediators of the effects of psychological chronic pain interventions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 2036 ~ 2050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000002201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Muneyasu Toshifumi, Hirano Harutoyo, Furui Akira, Soh Zu, Nakamura Ryuji, Saeki Noboru, Okada Yoshiyuki, Kawamoto Masashi, Yoshizumi Masao, Yoshino Atsuo, Sasaoka Takafumi, Yamawaki Shigeto, Tsuji Toshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiorespiratory synchronisation and systolic blood pressure correlation of peripheral arterial stiffness during endoscopic thoracic sympathectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85299-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Masahiro, Okamoto Yasumasa, Shibasaki Chiyo, Yoshino Atsuo, Okada Go, Ichikawa Naho, Yamawaki Shigeto	4. 巻 271
2. 論文標題 Antidepressive effect of left dorsolateral prefrontal cortex neurofeedback in patients with major depressive disorder: A preliminary report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 224 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.03.080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji Toshio, Arikuni Fumiya, Sasaoka Takafumi, Suyama Shin, Akiyoshi Takashi, Soh Zu, Hirano Harutoyo, Nakamura Ryuji, Saeki Noboru, Kawamoto Masashi, Yoshizumi Masao, Yoshino Atsuo, Yamawaki Shigeto	4. 巻 11
2. 論文標題 Peripheral arterial stiffness during electrocutaneous stimulation is positively correlated with pain-related brain activity and subjective pain intensity: an fMRI study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83833-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kai Ushio, Kazuyoshi Nakanishi, Yukio Mikami, Atsuo Yoshino, Masahiro Takamura, Kazuhiko Hirata, Yuji Akiyama, Hiroaki Kimura, Yasumasa Okamoto, and Nobuo Adachi	4. 巻 13
2. 論文標題 Altered Resting-State Connectivity with Pain-Related Expectation Regions in Female Patients with Severe Knee Osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pain Research	6. 最初と最後の頁 3227 ~ 3234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JPR.S268529	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshino Atsuo, Okamoto Yasumasa, Jinnin Ran, Takagaki Koki, Mori Asako, Yamawaki Shigeto	4. 巻 73
2. 論文標題 Role of coping with negative emotions in cognitive behavioral therapy for persistent somatoform pain disorder: Is it more important than pain catastrophizing?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 560 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori A, Klobl M, Okada G, Reed B, Takamura M, Michenthaler P, Takagaki K, Handschuh A, Yokoyama S, Murgas M, Ichikawa N, Gryglewski G, Shibasaki C, Spies M, Yoshino A, Hahn A, Okamoto Y, Lanzenberger R, Yamawaki S, Kasper S	4. 巻 13
2. 論文標題 Predicting Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation From Functional Connectivity at Rest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2019.00289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 吉野敦雄、岡本泰昌、岡田剛、高村真広、神人蘭、山脇成人	4. 巻 69
2. 論文標題 認知行動療法は痛みを改善させる - 脳機能画像研究による考察 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 広島医学	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Hiroki, Hirano Hiroki, Hirano Harutoyo, Soh Zu, Nakamura Ryuji, Saeki Noboru, Kawamoto Masashi, Yoshizumi Masao, Yoshino Atsuo, Sasaoka Takafumi, Yamawaki Shigeto, Tsuji Toshio	4. 巻 8
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of Pain during Electrocutaneous Stimulation using a Log-Linearized Peripheral Arterial Viscoelastic Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21223-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mori Asako, Okamoto Yasumasa, Okada Go, Takagaki Koki, Takamura Masahiro, Jinnin Ran, Ichikawa Naho, Yamamura Takanao, Yokoyama Satoshi, Shiota Syouichi, Yoshino Atsuo, Miyake Yoshie, Okamoto Yuri, Matsumoto Madoka, Matsumoto Kenji, Yamawaki Shigeto	4. 巻 4
2. 論文標題 Effects of behavioural activation on the neural circuit related to intrinsic motivation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BJPsych Open	6. 最初と最後の頁 317 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1192/bjo.2018.40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 吉野 敦雄, 相澤 秀紀, 高村 真広, 市川 奈穂, 柴崎 千代, 山脇 洋輔, 笹岡 貴史, 岡本 泰昌, 山脇 成人	4. 巻 70
2. 論文標題 うつ病における手綱核の役割 これまでのヒト脳に関する知見を中心に	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	6. 最初と最後の頁 1017 ~ 1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉野敦雄, 岡本泰昌, 岡田剛, 神人蘭, 山脇成人	4. 巻 39
2. 論文標題 慢性疼痛に対する認知行動療法の効果と脳内ネットワークの変化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック雑誌	6. 最初と最後の頁 S261 - S268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉野 敦雄 岡本 泰昌
2. 発表標題 慢性疼痛患者に対する集団認知行動療法
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野 敦雄 山脇 成人
2. 発表標題 身体症状症における脳画像研究の現状
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野敦雄、岡本泰昌
2. 発表標題 慢性疼痛に対する集団認知行動療法 - 身体部位別にみた対応の差と共通点 -
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉野敦雄、岡本泰昌
2. 発表標題 慢性疼痛に対する集団認知行動療法
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人
2. 発表標題 陰性感情と痛みに関連した脳画像研究 基礎研究と臨床の融合
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人
2. 発表標題 情動と疼痛に関連した脳画像研究について 基礎から臨床まで
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉野敦雄、神人蘭、岡本泰昌
2. 発表標題 慢性痛の認知行動療法をより効果的なものにするために - 課題と対策 -
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuo Yoshino, Yasumasa Okamoto, Go Okada, Satoshi Yokoyama, Ran Jinnin, Masahiro Takamura, Naho Ichikawa and Shigeto Yamawaki
2. 発表標題 Changes in resting-state functional connectivity
3. 学会等名 Neuroscience 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉野 敦雄 岡本 泰昌 山脇 成人
2. 発表標題 慢性疼痛に対する精神医学的介入の重要性 - 脳とこころの視点から -
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉野 敦雄 岡本 泰昌 山脇 成人
2. 発表標題 身体症状症に対する認知行動療法のエビデンスについて
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉野 敦雄 岡本 泰昌 山脇 成人
2. 発表標題 慢性疼痛に対する精神医学的介入の重要性 - 心理社会的考察から神経科学的考察まで -
3. 学会等名 第10回日本線維筋痛症学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 名越泰秀、西原真理（分担者；吉野敦雄）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 140
3. 書名 精神科医が慢性疼痛を診ると	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------