

平成21年 6月 10日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790454
 研究課題名（和文） 時間周波数解析と共分散構造解析を用いた消化管知覚変容過程の神経科学的検証
 研究課題名（英文） Roles of Event-Related Synchronization and Functional Connectivity in Brain Processing and Central Modulation of Gastrointestinal Perception
 研究代表者
 渡辺 諭史（WATANABE SATOSHI）
 東北大学・大学院医学系研究科・助手
 研究者番号：40431506

研究成果の概要：消化管知覚過敏は、過敏性腸症候群の病態生理を一元的に説明しうる主要な病態の一つである。先行研究において、消化管刺激誘発性の脳活動は複数の脳領域における血流量増加を引き起こすことが明らかにされている。本研究では、内臓刺激中に測定した脳波データと脳機能画像データを、時間周波数解析および共分散構造解析技法を駆使して再解析し、消化管知覚中枢処理過程の時空間パターンとその高次相関を抽出することで機能的神経回路を推定、特定することを目的とした。(1) 時間周波数解析の結果、消化管知覚特異的な時間周波数成分として、150m 秒付近における gamma 帯域の事象関連同期性と theta 帯域の事象関連同期性が抽出され、いずれも過敏性腸症候群患者の方で高い同期性パワーを示すことが明らかとなった。(2) 共分散構造解析の結果、眼窩前頭皮質が右背外側前頭前野の活性化と腹部症状の変容効果との関連に対して有意な仲介効果を示すことが明らかとなった。以上、平成19～20年度研究費により、過敏性腸症候群における右前頭部からのトップダウン経路による痛み修飾の機能不全とそれに伴う視床-皮質ニューロンのボトムアップ経路の活性亢進という病態生理の存在が示唆された。さらに具体的な脳部位として、右背外側前頭前野と眼窩前頭皮質の機能的結びつきが重要であることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	240,000	2,040,000

研究分野：ストレス科学・心療内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含む心身医学）

キーワード：過敏性腸症候群・内臓知覚・機能的神経回路・催眠暗示・オキシトシン・情動制御・脳機能画像・大脳誘発電位

1. 研究開始当初の背景

機能的消化管障害は、社会構造が大きく変化した20世紀から21世紀の現代社会にかけて増加している有病率の高い代表的な機能的疾患の一つである。それにも関わらず、この疾患の標準的薬物療法の奏効率は50%前後である現状が続いている。その中で、催眠療法は、過敏性腸症候群に対して比較的高い奏効率(約80%)を発揮する代替療法および補完療法として注目を集めている。しかし、その奏功メカニズムは未だ明らかにはなっていない。

消化管知覚過敏は、過敏性腸症候群の病態生理を一元的に説明しうる主要な病態の一つである。しかしながら、国外においても消化管知覚の変容過程を神経科学的に検証している研究は、まだ端緒についたばかりであり、その知見の蓄積は少ない。一方、体性知覚に対する中枢痛み修飾系(トップダウン経路)の神経科学的検証については、2005年のNat Rev Neurosci 7月号において特集され、慢性疼痛障害の克服におけるその重要性が強調されている。

研究代表者の所属する東北大学行動医学分野(福土審教授)では、これまで脳画像検査と消化管パロスタット検査を組み合わせた脳腸相関パラダイムを用いて、腸刺激誘発性の脳活動は、複数の脳領域における血流量増加を引き起こし、これらの脳活動が、複数の主観的経験(情動反応、感情の自覚、認知パターン)と関連することを明らかにしてきた。代表者はこれまで、博士課程において研究協力者としてこのプロジェクトに参加し、消化管知覚の催眠変容中の脳機能マッピングを、大脳誘発電位法とニューロイメージング法を用いて検証してきた。その結果、(a)消化管知覚の中枢変容は、消化管刺激後250msecの処理ステージで行われること、(b)消化管知覚の中枢変容は、右背外側前頭前野、右背側前部帯状回、右下部頭頂皮質の強い活性を伴うこと、を明らかにした。これらの知見より、消化管知覚の中枢変容を規定する脳神経の解剖学的部位と神経活動の時間帯域は明らかとなった。

しかしながら、この消化管知覚マトリクス内における領域間の機能的な結びつき(functional connectivity)は、これまで国内外でほとんど検証されてこなかった。脳機能画像データに対する共分散構造方程式モデリングを用いた解析は、空間的に異なる脳領域間の神経活動の共変性(covariance)を高次相関として抽出することにより、機能的神経回路を推定することが可能な最新の解析

技法の一つである。一方、異なる部位間の脳波活動の同期性・共変性(synchronization)も、機能的神経回路を反映することが示唆されている。脳波データを用いた時間周波数解析は、大脳皮質活動における時空間パターンを抽出し、特定の時空間における高次相関を検出し、神経活動同期性を算出することにより、機能的神経回路を推定する代表的な手法の一つである。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの消化管刺激中に得られた脳波データおよび脳機能画像データを、時間周波数解析と共分散構造解析を用いて再解析し、時空間パターンとその高次相関を抽出し、機能的神経回路を推定することを目的とし、以下の仮説を検証した。

研究仮説:

- 1) 消化管知覚の中枢変容過程において、200-300msecの時間帯域で右外側前頭部優位な神経活動同期が起こっている。
- 2) 消化管知覚の中枢変容過程において、右背外側前頭前野と右前部帯状回、中脳の間に関能的連関が起こっている。
- 3) 消化管知覚過敏を有する患者において、前頭前野-前部帯状回-中脳の機能的連関のdown-regulationが起こっている

3. 研究の方法

(1) 研究1: 消化管刺激-大脳誘発電位パラダイムで得たデータをさらに発展させるために、時間周波数解析を用いて、消化管知覚の中枢変容を規定する神経活動同期性を特定する(仮説AとCの検証)

①対象: 成人健常男性ボランティア12名と成人過敏性腸症候群患者12名。

②実験デザイン: 消化管刺激は電気刺激0mAと30mAの2種類、催眠暗示は中性、過痛、鎮痛の3種類であり、6条件である。各条件で刺激は100回(刺激頻度1Hz)とした。

③脳波データベース: 国際10-20法に基づいた13部位(Fz, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, O1, O2)から導出した消化管刺激中に収録した脳波データ。刺激前100msecから刺激呈示後800msecまでをサンプリング区間とした。したがって、データセットは、各条件100(trial)×13(部位)セット、各被験者100×13×6(条件)セット、健常者群100×13×6×12(名)セット、過敏性腸症候群患者100×13×6×12(名)セットであった。

④統計解析: 脳波データの解析はEEGLAB(ver.4.4, Delorme and Makeig 2004)を用いて行った。時間周波数解析; データベース

からまず時系列パターンを抽出するため、各電極部位ごとに Wavelet 変換を行いパワー値と位相情報を抽出した。本研究では、これまでの研究に基づき [100-150msec, 40-50Hz], [200-300msec, 40-50Hz], [350-400msec, 40-50Hz] の位相情報を選択し、各条件ごとの事象関連同期/脱同期パワーを比較検定した。

(2) 研究 2 : 消化管刺激—脳 PET 画像パラダイムで得たデータをさらに発展させるために、共分散構造分析を用いて、消化管知覚の中枢変容を規定する脳領域間の機能的連関を特定する (仮説 B の検証)

①対象 : 成人健常男性ボランティア 16 名

②実験デザイン : 消化管刺激はバルーン伸展刺激 0mmHg (ベースライン) と 40mmHg、催眠暗示は中性、過痛、鎮痛の 3 条件であり、各条件で刺激は 70 秒間とした。

③脳機能画像データベース : 三次元 PET 装置を用いて H₂¹⁵O 生理食塩水静注下で測定した脳機能画像各画像を、標準脳へ normalization 処理を行った後、刺激条件ごとに局所脳血流量 (rCBF) を評価した機能画像へ変換した。まず、被験者ごとに各条件のベースライン (0mmHg) からの subtraction 画像を作成した。次に、これまでの研究結果における消化管知覚マトリックスの中から、15 の脳領域 (前部帯状回腹側部、前部帯状回背側部、扁桃核、海馬、島、腹内側前頭前野、背外側前頭前野の各左右半球と中脳背側部) を選択し、この部位の局所脳血流量の値を抽出した。

④統計解析 : 得られたデータセットを、変数として共分散構造分析の構造方程式モデルに投入した。構造方程式モデルの算出は、AMOS (version 5, SmallWaters Co, Chicago, IL) を用いた。

4. 研究成果

(1) 研究 1 で得られた成果

時間周波数解析 (Wavelet 変換) を行った結果、消化管知覚特異的な時間周波数成分として、150m 秒付近における gamma 帯域の事象関連同期性と theta 帯域の事象関連同期性が抽出され、いずれも過敏性腸症候群患者の方で高い同期性パワーを示した。中心部 Cz において測定された事象関連パワースペクトル摂動のパワー値に対して分散分析を行ったところ、グループの主効果が有意であり ($p < 0.001$)、30mA 直腸刺激誘発の 150msec 帯域における gamma パワーと 100-300msec 帯域における低周波 theta パワーの増大においていずれも IBS の方で高い同期性パワーを示した (図 1)。

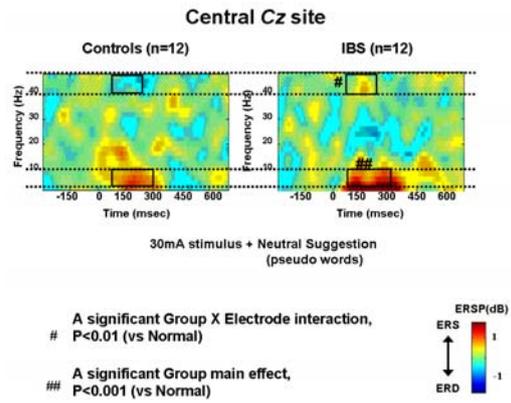


図 1. 消化管刺激誘発の事象関連同期パワーの健常者と過敏性腸症候群の比較

さらに催眠暗示は、500m 秒付近の gamma 帯域の事象関連同期性を増大させた。右前頭部 F8 で測定された同期性/脱同期性パワー値に対して分散分析を行ったところ、グループと暗示の交互作用が有意であり ($p < 0.01$)、健常者では、鎮痛暗示誘発の 500m s 帯域の gamma パワーの増大が中性暗示に比べて有意に高いのに対して、逆に過敏性腸症候群では、中性暗示中にすでに gamma 帯域同期性パワーが高く、鎮痛暗示誘発の同期性パワー増大は有意ではなかった。

以上の解析結果より、過敏性腸症候群における、右前頭部からのトップダウン経路による痛み修飾の機能不全とそれに伴うボトムアップの視床—皮質ニューロンの活性亢進の増強という病態生理の存在が示唆された。

(2) 研究 2 で得られた成果

主観的な腹部不快感の減弱効果と共変した脳領域として、右背外側前頭前野、橋、右海馬における活性化が認められた ($T > 3.05$, $p < 0.005$; uncorrected)。一方、鎮痛効果と負の関連を示した脳部位として、左後部帯状回、左前運動野、右眼窩前頭前野における活性化が認められた ($T > 3.05$, $p < 0.005$; uncorrected) (図 2)。

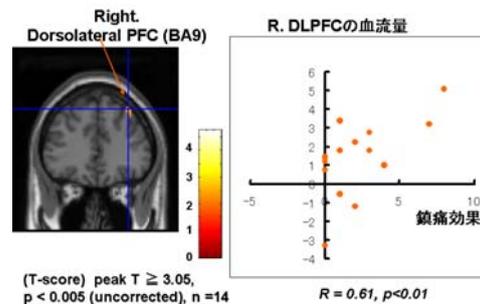


図 2. 鎮痛効果と正相関を示した脳部位

続いて、この右背外側前頭前野と機能的連関を示す脳部位を検出した結果、鎮痛暗示中の右背外側前頭前野の活動は、左前帯状回、

左中部帯状皮質、左背内側前頭皮質、右下部頭頂皮質、右海馬傍回の活性化と正の機能的連関を示した ($T > 3.05$, $p < 0.005$; uncorrected)。逆に、鎮痛暗示中の右背外側前頭前野の活動と負の機能的連関を示す脳部位を検出した結果、右眼窩前頭前野、左後部帯状回、における活性化が示された ($T > 3.05$, $p < 0.005$; uncorrected) (図3)。

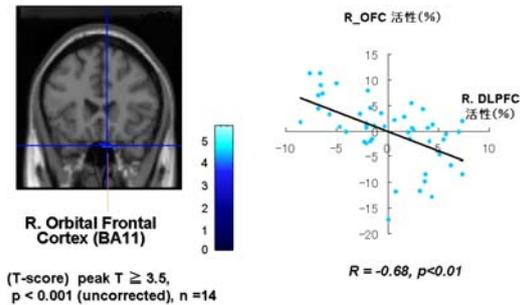


図3. 催眠変容中の右背外側前頭前野活性と逆相関を示した脳部位

さらに、共分散構造解析 (パス解析) を行った結果、右眼窩前頭皮質が右背外側前頭前野の活性化と腹部症状の減弱効果との関連に対して有意な仲介効果を示すことが明らかとなった ($R^2 = -0.44$)。さらに、この右背外側前頭前野の機能的連関における催眠感受性の個体差について検証した結果、催眠感受性の高い群のみがこの機能的連関の強さと腹部症状との有意な正の関連を示した ($p < 0.01$)。

以上の結果より、消化管知覚を催眠暗示によりトップダウンで変容させる脳部位として、右背外側前頭前野と眼窩前頭皮質の機能的共役が重要であることが示唆された。

(3) 総合考察とまとめ

これまでの内臓知覚の変容過程に関する研究分野においては、内臓から上行する脊髄-視床路に作用する神経修飾物質の投与を行い、内臓知覚の上行性伝達を抑制するメカニズムが明らかにされてきた。しかし、最近の研究により、機能的消化管障害患者は、むしろ前頭前野-前帯状回-中脳などから形成される中枢痛み修飾経路に異常を有している可能性が指摘され始めている。中枢痛み修飾経路を活性化するのは、主に心理社会的文脈 (催眠暗示やプラセボ暗示など) の変化である。したがって、催眠暗示など心理社会的介入前後の消化管知覚の変容過程を画像化したデータベースから、時空間パターンを検出し、機能的神経回路を推定することは、中枢痛み修飾経路を規定する具体的な神経回路を特定することを可能にする。

これらの検証により明らかにされた神経回路と神経修飾物質を選択的に活性化し

は抑制する介入法を開発すれば、内臓知覚過敏の治療効果を促進する新しい代替療法・補完療法の開発に結びつくと予想され、国際的にも独創的で、国民の健康増進にとって極めて重要な研究であるといえる。

本研究により、消化管知覚の中枢制御を規定する機能的神経回路の一端を明らかにすることができた。これらの神経回路を効果的に変容する心身医学的介入が、消化管知覚過敏の治療に結びつくと予想する。

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20件)

- ① Suzuki H, Watanabe S, Hamaguchi T, Kanazawa M, Ohisa N, Maruyama M, Yanbe T, Fukudo S. Brain activation correlated with changes in heart rate and autonomic functions during rectal distention. *Psychosomatic Medicine* (in press)、査読有。
- ② Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. The Role of Neural Oscillation in the Brain Processing of Visceral Sensory Information. *Neuroscience Research* 61S:S182 (2008)、査読有。
- ③ Morishita J, Shoji T, Endo Y, Sagami Y, Watanabe S, Kanazawa M, Kimura Y, Machida T, Machida T, Fukudo S, Hongo M. Cerebral evoked potentials during visceral stimulation in non-consulters with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 134:A531 (2008)、査読有。
- ④ Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Fukudo S. Effects of mosapride citrate, a 5-HT4 receptor agonist, on rectosigmoid motor and sensory function in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134:A550-1 (2008)、査読有。
- ⑤ Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Gamma Oscillation Reflect the Dysfunctional Visceral Sensory Processing and Modulation in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 134suppl1:A557-8 (2008)、査読有。
- ⑥ Fukudo S, Terui T, Watanabe S, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Kanazawa M. Changes in brain function by hypnotic suggestion in patients with irritable bowel syndrome and healthy

- subjects. *Psychosomatic Medicine* 70:A100 (2008)、査読有。
- ⑦ Watanabe S, Kanazawa M, Terui T, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Individual differences in work overload predict the response of the rostral anterior cingulate cortex to acute interoceptive stressor. *Psychosomatic Medicine* 70suppl:A60 (2008)、査読有。
- ⑧ 西浦和樹、伊藤利憲、石井力重、田山淳、渡辺諭史。創造性育成を目指した教育ツール開発と評価に関する研究 プレインストーミング法によるストレス反応軽減効果の検討。発達科学研究 8:71-80 (2008)、査読有。
- ⑨ 田山淳、渡辺諭史、西浦和樹、宗像正徳、福土審。高校生版食行動尺度の作成と肥満度に関連する食行動要因の検討。心身医学 48(3):217-227 (2008)、査読有。
- ⑩ 渡辺諭史、服部朝美、金澤素、鹿野理子、福土審。内臓知覚の中樞神経プロセッシングにおける神経活動同期性の検証。消化管運動 10(1):27-29 (2008)、査読無。
- ⑪ 金澤素、渡辺諭史、多那千絵、福土審。過敏性腸症候群患者におけるクエン酸モサプリドの直腸運動機能・内臓知覚に対する効果。Therapeutic Research, 29(4), 520-521 (2008)、査読無。
- ⑫ Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Role of histaminergic neurons in cognitive control of hypersensitive visceral perception. *Neuroscience Research* 58S:S219 (2007)、査読有。
- ⑬ Kanazawa M, Hamaguchi T, Watanabe S, Terui T, Mine H, Kano M, Itoh M, Fukudo S. Site-specific differences in central motility responses processing of visceral stimuli from the descending colon and the rectum in humans. *Gastroenterology* 132(4)suppl2:A600 (2007)、査読有。
- ⑭ Terui T, Watanabe S, Kanazawa M, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Differential Modulation of the Regional Brain by Hypnotic Suggestion between Patients with Irritable Bowel Syndrome and Healthy Subjects. *Gastroenterology* 132(4)suppl2:A134 (2007)、査読有。
- ⑮ Watanabe S, Kanazawa M, Lane RD, Terui T, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Hypnotic modulation of regional brain activity to rectal stimulation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 132(4)suppl2:A726 (2007)、査読有。
- ⑯ 渡辺諭史、金澤素、濱口豊太、照井隆広、三根浩敬、谷内一彦、伊藤正敏、福土審。消化管知覚の催眠変容における脳領域間 functional connectivity の検証。消化管運動 9(1):29-30 (2007)、査読無。
- ⑰ 渡辺諭史、金澤素、福土審。内臓知覚と中枢神経プロセッシング(解説)。治療学 14(6):26-28 (2007)、査読無。
- ⑱ 渡辺諭史、金澤素、福土審。労働ストレス要因と脳内ストレス処理過程への影響(総説)心療内科学 11(6):6-11 (2007)、査読有。
- ⑲ 渡辺諭史、金澤素、福土審。過敏性腸症候群における心理療法と脳機能イメージング(総説)。消化器心身医学 14(1):6-11 (2007)、査読有。
- ⑳ Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Role of Histaminergic Neurons in Hypnotic Modulation of Brain Processing of Visceral Perception. *Neurogastroenterology and Motility* 19:831-838 (2007)、査読有。
- [学会発表] (計12件)
- ① 渡辺諭史、照井隆広、金澤素、濱口豊太、相模 泰宏、庄司 知隆、遠藤 由香、本郷 道夫、伊藤 正敏、福土審。過敏性腸症候群における内臓知覚の脳機能画像—催眠変容に抵抗する神経回路の証明—。第8回IBS Forum, 東京, 2008年11月22日。
- ② 渡辺諭史、服部朝美、金澤素、鹿野理子、福土審。The Role of Neural Oscillation in the Brain Processing of Visceral Sensory Information。第31回日本神経科学学会、東京、2008年7月9-11日。(ポスター)
- ③ Morishita J, Shoji T, Endo Y, Sagami Y, Watanabe S, Kanazawa M, Kimura Y, Machida T, Machida T, Fukudo S, Hongo M. Cerebral evoked potentials during visceral stimulation in non-consulters with functional dyspepsia. The 109th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, San Diego, USA, May 17-22 2008. (Poster)
- ④ Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Fukudo S. Effects of mosapride citrate, a 5-HT₄ receptor agonist, on rectosigmoid motor and sensory function in patients with irritable bowel syndrome. The 109th Annual Meeting of American

- Gastroenterological Association, San Diego, USA, May 17-22 2008. (Poster)
- ⑤ Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Gamma Oscillation Reflect the Dysfunctional Visceral Sensory Processing and Modulation in Irritable Bowel Syndrome. The 109th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, San Diego, USA, May 17-22 2008. (Poster)
- ⑥ Watanabe S, Kanazawa M, Terui T, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Individual differences in work overload predict the response of the rostral anterior cingulate cortex to acute interoceptive stressor. The 66th Annual Meeting of American Psychosomatic Society, Baltimore, USA, March 13-15, 2008. (Poster)
- ⑦ Fukudo S, Terui T, Watanabe S, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Kanazawa M. Changes in brain function by hypnotic suggestion in patients with irritable bowel syndrome and healthy subjects. The 66th Annual Meeting of American Psychosomatic Society, Baltimore, USA, March 13-15, 2008. (Oral)
- ⑧ 渡辺諭史, 服部朝美、金澤素、鹿野理子、福土審. 内臓感覚の中樞神経プロセッシングにおける神経活動同期性の検証. 第6回日本神経消化器病学会, 2007年11月03日、大阪。(口頭)
- ⑨ 渡辺諭史、服部朝美、金澤素、鹿野理子、福土審. 過敏な内臓知覚の認知的修飾過程におけるヒスタミンニューロンの役割. 第30回日本神経科学学会 (Neuro2007)、2007年9月11-13日、横浜、(ポスター)
- ⑩ Watanabe S, Kanazawa M, Lane RD, Terui T, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Hypnotic modulation of regional brain activity to rectal stimulation using positron emission tomography. The 108th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Washington DC, USA, May 19-24 2007. (Poster)
- ⑪ Terui T, Watanabe S, Kanazawa M, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Differential Modulation of the Regional Brain by Hypnotic Suggestion between Patients with Irritable Bowel Syndrome and Healthy Subjects. The 108th Annual Meeting of American

Gastroenterological Association, Washington DC, USA, May 19-24 2007. (Oral)

- ⑫ Kanazawa M, Hamaguchi T, Watanabe S, Terui T, Mine H, Kano M, Itoh M, Fukudo S. Site-specific differences in central motility responses processing of visceral stimuli from the descending colon and the rectum in humans. The 108th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Washington DC, USA, May 19-24 2007. (Poster)

〔図書〕(計2件)

- ① 渡辺諭史. 「催眠」 川上憲人他編: ストレス科学辞典. パブリックヘルスリサーチセンター, in press.
- ② 渡辺諭史. 「暗示効果」 川上憲人他編: ストレス科学辞典. パブリックヘルスリサーチセンター, in press.

〔その他〕

ホームページ等
 東北大学研究者紹介データベース
<http://db.tohoku.ac.jp/whois/detail/050ced79380ee7c2cfbd8b3e622bc792.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 諭史 (WATANABE SATOSHI)
 東北大学・大学院医学系研究科・助手
 研究者番号: 40431506

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

