

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07809

研究課題名(和文)薬理学的脳機能画像法と経頭蓋直流電気刺激法による痛みの共感に関する神経基盤の解明

研究課題名(英文)The neural basis of pain empathy by pharmacological functional brain imaging and transcranial direct current stimulation

研究代表者

池田 裕美子(Ikeda, Yumiko)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：10386154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、薬理学的手法を使って、痛みの共感に関わる脳内ネットワークを特定することである。まず、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて、健常成人を対象に痛みの共感に関わる脳活動を特定した。次に、鎮痛薬であるトラマドールを服用させ、薬理学的手法によって修飾される脳領域を特定した。プラセボと比較してトラマドールでは、痛みの認知的共感における脳活動が下頭頂小葉で減少した。さらに、経頭蓋直流電気刺激法を用いて、fMRIによって特定された脳領域の検証を行った。シャム条件と比較して左下頭頂小葉の陰極刺激条件では、痛みの認知的共感における脳活動が下頭頂小葉で減少し、トラマドールと同様の結果が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

共感は、重要な社会的認知機能の1つである。近年、痛みの共感の障害が、さまざまな精神疾患や慢性疼痛で現れることが報告され、痛みの共感の神経基盤を解明する研究が活発に行われている。これまで痛みの共感に関する神経画像研究が行われているが、痛みの共感の神経基盤について一貫した見解は得られていない。本研究では、下頭頂小葉が痛みの認知的共感の神経基盤であることが示唆された。自閉症や統合失調症では認知的共感の障害が報告されていることから、本研究の成果は、これらの疾患における病態解明や治療法の開発につながることで期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to identify brain networks involved in pain empathy using a pharmacological technique. First, functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to identify brain activity involved in pain empathy in healthy adults. Next, we identified brain regions that were modified by a pharmacological technique in the subjects taking the analgesic drug tramadol. Compared to placebo, tramadol reduced brain activity in inferior parietal lobule for cognitive pain empathy. In addition, transcranial direct current stimulation (tDCS) was used to validate the brain region identified by fMRI. Compared to sham condition, cathodal stimulation condition in the inferior parietal lobule reduced brain activity in the inferior parietal lobule for cognitive pain empathy, similar to the result with tramadol.

研究分野：精神神経薬理学

キーワード：痛みの共感 fMRI tDCS トラマドール

1. 研究開始当初の背景

ヒトは他者と関係を構築し、社会に適応して行動している。共感は、重要な社会的認知機能の1つである。共感は、他者との感情の共有や他者への同情の喚起のような感情的な側面、および他者の信念の推論のような認知的側面から構成される¹⁻²⁾。ヒトは、他者が喜びや悲しみといった情動および痛みのような感覚をどのように感じているかを理解することができるが、共感によって、報酬を期待せずに人々のためになることを行う向社会的行動を促進し、攻撃行動を抑制する。一方で、共感の欠如は、反社会的な問題行動を示す。

初期の共感の研究は心理学分野で行われていたが、2000年代前半に発表された痛みの共感に関する神経画像研究を発端として³⁾、痛みの共感の神経基盤を解明する研究が行われている。しかし、痛みの共感の神経基盤について一貫した見解は得られていない。近年、痛みの共感に関する研究が注目されている理由は、痛みの共感の障害が、反社会性パーソナリティ障害、自閉症スペクトラム障害、統合失調症などの精神疾患および慢性疼痛で現れることが報告されてきたことが大きく関わっている⁴⁻⁵⁾。すなわち、痛みの共感のメカニズムを解明することは、そのような疾患における病態解明や新たな治療法の開発に役立つと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、薬理学的手法を使って、痛みの共感に関わる脳内ネットワークを特定することである。機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて、痛みの共感に関わる脳活動を特定する。fMRIは、MRIを用いて脳活動に関連する信号変化を脳画像上で可視化できる方法で、ヒトの認知機能および認知機能の障害を伴う精神神経疾患の病態解明を目的とした研究で使用されている。さらに、経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)を用いて、fMRIによって特定された脳活動を非侵襲的に修飾させ、痛みの共感における神経基盤の解明を行う。

3. 研究の方法

(1) 痛みの共感における脳領域の特定

健常成人を対象としてfMRI検査を行った。痛みの共感における脳活動を計測するために、被験者は2つの課題を行った。

課題1で、被験者には、他者が痛みを伴うような身体的な傷害を受けている画像および対照画像を呈示した。脳活動の評価については、画像統計解析ソフトウェアを用いて、対照画像を見ている間の脳活動と比較して、他者が痛みを伴うような身体的な傷害を受けている画像を見ている間の脳活動が有意に増加している脳活動を痛みの共感における脳活動として解析を行った。

課題2では、痛みの共感を認知的共感と情動的共感に分類し、それぞれの共感で活動する脳活動を計測した。被験者には、インストラクション(認知的共感条件、情動的共感条件、もしくは対照条件)が示された後に、他者が痛みを伴うような身体的な傷害を受けている画像および対照画像を呈示した。脳活動の評価については、対照条件で画像を見ている間の脳活動と比較して、認知的共感条件もしくは情動的共感条件で画像を見ている間の脳活動が有意に増加している脳活動を、痛みの認知的共感もしくは痛みの情動的共感における脳活動として解析を行った。

(2) 薬理学的手法によって修飾される脳領域の特定

健常成人を対象として、鎮痛薬であるトラマドールを服用させ、上記(1)と同様にfMRI検査を行った。プラセボとトラマドールで測定される脳活動を比較して、トラマドールによって修飾される脳領域を解析した。服薬の前後で、主観的な痛みを評価するために、熱刺激検査(痛みの閾値、痛みに対する主観的な強さの評価)を行い、プラセボとトラマドールの比較を行った。さらに、熱刺激検査における主観的な痛みの評価と脳活動との関連を調べるために、相関分析による解析を行った。

(3) tDCSを用いた脳領域の検証

健常成人を対象として、上記(2)によって特定された脳領域にtDCSを行った。tDCSでは、陰極の刺激電極を左下頭頂小葉に、陽極の基準電極を正中中心部に配置して刺激した。刺激条件では、2mA、20分間刺激を1回行った。刺激の開始および終了時には、各30秒間のランプアップおよびランプダウン時間が設定された。対照のシャム条件では、刺激条件と同様に電極を配置し、ランプアップおよびランプダウン時間が設定され、一時的に2mAまで電流が流れるが、検査時間の20分間は電流を流さなかった。

tDCS後に上記(1)、(2)と同様にfMRI検査を行った。シャム条件と刺激条件で測定される脳活動を比較して、刺激条件によって修飾される脳領域を解析した。

4. 研究成果

(1) 痛みの共感における脳領域の特定

課題1では、痛みの共感における脳活動が、島皮質、前部帯状回・背内側前頭前野、下頭頂小葉でみられた。これらの領域は、痛みの共感に関連する領域として報告されている⁶⁾。

課題2では、痛みの認知的共感における脳活動が、下頭頂小葉・側頭頭頂接合部、背内側前頭前野でみられた。これらの領域は、他者の思考や感情の推測に関連する領域として報告されている⁶⁻⁷⁾。痛みの情動的共感における脳活動は、下前頭回、背内側前頭前野でみられた。これらの領域は、他者の感情状態の共有に関連する領域として報告されている⁶⁻⁷⁾。

以上の結果より、痛みの共感における脳領域を特定することができた。

(2) 薬理学的手法によって修飾される脳領域の特定

課題1において、プラセボと比較してトラマドールでは、痛みの共感における脳活動が下頭頂小葉で減少した。相関解析の結果、熱刺激検査で測定された痛みの閾値と痛みの共感における下頭頂小葉の脳活動との間に負の相関がみられ、トラマドールの鎮痛効果と痛みの共感における下頭頂小葉の脳活動減少との関連が示唆された。

課題2において、プラセボと比較してトラマドールでは、痛みの認知的共感における脳活動が下頭頂小葉で減少した。痛みの情動的共感における脳活動については、トラマドールによる変化はみられなかった。

以上の結果より、下頭頂小葉が痛みの認知的共感において重要な役割を担っていることが示唆された。

(3) tDCS を用いた脳領域の検証

課題1では、痛みの共感に関連する領域である島皮質、前部帯状回・背内側前頭前野、下頭頂小葉の活動において、左下頭頂小葉の陰極刺激による変化はみられなかった。

課題2において、シャム条件と比較して左下頭頂小葉の陰極刺激条件では、痛みの認知的共感における脳活動が下頭頂小葉で減少し、トラマドールと同様の結果が示された。痛みの情動的共感における脳活動については、電気刺激による変化はみられなかった。

以上の結果より、下頭頂小葉が痛みの認知的共感の神経基盤であることが示唆された。自閉症⁸⁾や統合失調症⁹⁾では認知的共感の障害が報告されていることから、本研究の成果は、これらの疾患における病態解明や治療法の開発につながることを期待される。

< 引用文献 >

1. Decety J, Svetlova M. Putting together phylogenetic and ontogenetic perspectives on empathy. *Dev Cogn Neurosci*. 2012, 2(1):1-24.
2. 日道 俊之、共感の多層的なメカニズムの検討 イメージング・ジェネティクス研究から、エモーション・スタディーズ、2016、第2巻第1号、38-45.
3. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*. 2004, 303(5661):1157-62.
4. Rum Y, Perry A. Empathic accuracy in clinical populations. *Front Psychiatry*. 2020, 3;11:457.
5. Yakunchikov DY, Olechowski CJ, Simmonds MK, Verrier MJ, Rashid S, McWilliams LA, Sobolev IA, Dick BD. The effect of social observational learning, empathy and catastrophizing in chronic pain patients during acute pain induction. *Pain Med*. 2017, 18(5):871-878.
6. Kogler L, Müller VI, Werninghausen E, Eickhoff SB, Derntl B. Do I feel or do I know? Neuroimaging meta-analyses on the multiple facets of empathy. *Cortex*. 2020, 129:341-355.
7. de Waal FBM, Preston SD. Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nat Rev Neurosci*. 2017, 18(8):498-509.
8. Shalev I, Warrier V, Greenberg DM, Smith P, Allison C, Baron-Cohen S, Eran A, Uzevovsky F. Reexamining empathy in autism: Empathic disequilibrium as a novel predictor of autism diagnosis and autistic traits. *Autism Res*. 2022, 15(10):1917-1928.
9. Michaels TM, Horan WP, Ginger EJ, Martinovich Z, Pinkham AE, Smith MJ. Cognitive empathy contributes to poor social functioning in schizophrenia: Evidence from a new self-report measure of cognitive and affective empathy. *Psychiatry Res*. 2014, 220(3):803-10.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木千裕、池田裕美子、舘野 周、大久保善朗、深山治久、鈴木秀典
2. 発表標題 痛みの共感に関連する脳活動に対するトラマドールの効果：機能的MRI研究
3. 学会等名 日本緩和医療薬学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	舘野 周 (Tateno Amane) (50297917)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	
研究分担者	肥田 道彦 (Koeda Michihiko) (60434130)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

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
---------	---------