

機関番号：82611

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010年度

課題番号：20590713

研究課題名（和文）脳機能画像解析と生体生理指標の同時計測による心身相関メカニズム解明

研究課題名（英文） Elucidation of the mind-body connection through simultaneous measurements of physiological recording and brain imaging

研究代表者

権藤 元治（GONDO MOTOHARU）

（独）国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 心身医学研究部 協力研究員

研究者番号：20448418

研究成果の概要（和文）：

我々は不安による痛み修飾における海馬の機能と日常の身体愁訴との関係について研究した。機能的MRIを用いて、痛み刺激とそれに先立つ不安のキューへの脳神経の反応を調べ、質問紙によって得られた日常の身体愁訴との関係を分析した。日常の身体愁訴の発現は不安条件を区別する際の海馬の機能不全と関係しており、海馬とそれに関連した脳皮質の反応が弱い不安に対して抑制されることが、日常の身体愁訴の軽減に影響していることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the relationship between the hippocampal function of pain modulation induced by anxiety and daily physical complaints. We measured neural response to pain stimulation and preceding anxiety cue by functional MRI, and analyzed the correlation of this neural process with daily physical complaints assessed by questionnaire. Manifestation of daily physical symptoms was related to the hippocampal dysfunction in discrimination of anxiety states. The inhibition of neural response to low anxiety state in the hippocampus and associated cortices influenced the reduction of daily physical complaints.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：心身医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：心身症、心身相関、脳機能画像、海馬、ストレス、疼痛、身体愁訴、皮膚電気活動

1. 研究開始当初の背景

身体症状の発症・増悪に心理社会的要因が関与する「心身症」とよばれる病態では、一

般的な内科的治療で改善せず慢性化するものが多い。こうした病態が存在するとき、身体-脳の相互連関において、情動の処理不全を

起こしやすい神経素因があり、心身の緊張状態が持続し身体症状に至る機序が考えられる。

2. 研究の目的

海馬は慢性ストレスに対する脆弱性があることがわかっている。一方で脳機能画像研究では、急性ストレスとして痛み刺激を用いた際の不安による痛みの増幅に海馬が重要な役割を果たしていることが報告されている。しかし、この不安によって急性の侵害刺激が増幅するメカニズムが日常の身体愁訴に与える影響については調べられていない。我々は不安による痛み修飾における海馬の機能と日常の身体愁訴との関係について、機能的MRI(fMRI)を用いて調査した。

3. 研究の方法

健康な右利きの被験者(n=18, 12 female, mean age=29.3y.o)に日常の身体愁訴の程度を調べるために身体化指標の質問紙(Symptom Checklist-90-Revised; SCL-90-R)を記入させた。以下の条件付けのセッションを施行した。数種類の視覚的キューの短時間の提示の後に短い電気刺激を右足に与え、visual analog scale (VAS)にて痛みの不快感の評価をさせた。軽度の不安を伴うキュー(CLoA)の後には中等度の一定の痛み(middle-electric stimuli low-anxiety; MidESLoA)のみを、強い強度の不安を伴うキュー(CHiA)の後には中等度の痛み(middle-electric stimuli high-anxiety; MidESHiA)か強度の痛みのどちらかを与えた。つぎに同様の事象関連モデルにてfMRI下でBOLD効果を測定した。(図1)

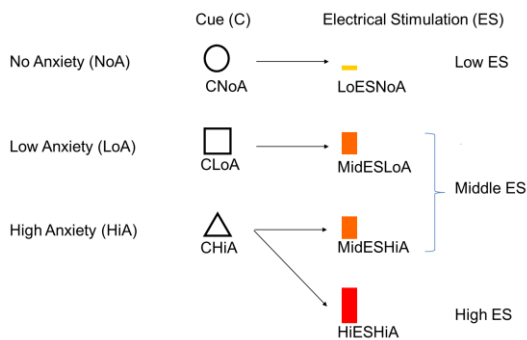


図1 実験条件

4. 研究成果

VASの結果によるとMidESHiAはMidESLoAより有意に高いことがわかった。これより、同じ強さの電気刺激でも強い不安を伴うほうが弱い不安を伴うよりも痛みを強く感じていることが示された。(図2)

Ratings of pain in four conditions (VAS: Mean±SE)

MidESHiA vs. MidESLoA (Wilcoxon signed rank test, two-tailed, $Z=-7.782$, $p<0.001$)

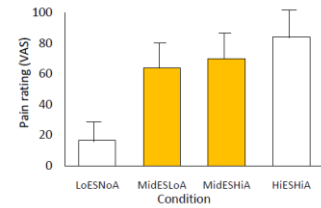
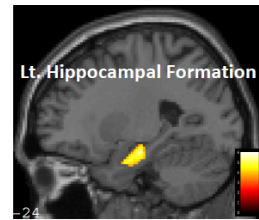


図2 条件別のVASの平均値

fMRIの結果によると、不安のキューの強弱に海馬が反応しており、その海馬の反応は日常の身体愁訴の程度と負の相関をしていた。このことから、海馬の機能不全が日常の身体愁訴の発現に関係していることが示唆された。(図3・表1)

The neural response to visual cue



The neural response to CHiA

Peak coordinate x, y, z = -24, -16, -18; BA28
 $T = 5.84$, Height threshold $P<0.001$ uncorrected, extent threshold $P<0.05$ corrected

Marsbar analysis for CHiA vs CLoA in the cluster(ROI), $T(17)=3.27$, $p<0.01$

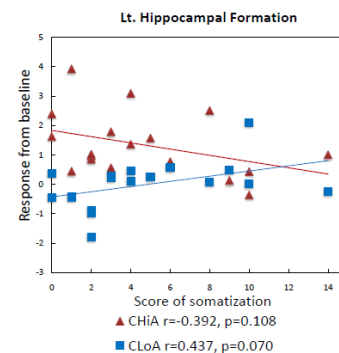
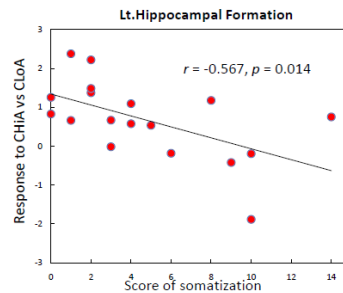


図3 キューへの海馬の反応と身体愁訴

Table1 Coordinates and Z and T scores for the brain areas activated in response to visual cues with high anxiety (CHiA) vs low anxiety (CLoA)

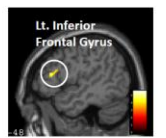
Brain region	CHiA			CHiA vs CLoA	
	BA	X, Y, Z	k	T	T
L Hippocampal formation	28	-24, -16, -18	176	5.84*	3.27**
R Insula	13	44, -18, 2	187	5.44*	3.03**

*Height threshold P<0.001 uncorrected, extent threshold P<0.05 corrected
**Marsbar analysis P<0.01 in activated cluster after CHiA

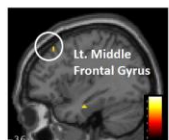
表1 不安のキューに反応した領域

また、キューを見たときの海馬の反応と痛みを受けた時の下前頭回、中前頭回、海馬の反応に関連がみられ、弱い不安を伴う痛み条件の際のこれらの領域の反応が、日常の身体愁訴の程度と正の相関をしていることがわかった。このことから、これらの部位の活動が弱い不安のもとで抑制されないことが日常の身体愁訴の発現に関係していることが分かった。(図4)

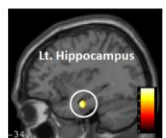
2. Electric stimulation (MidESHIA vs MidESLoA)
The regions correlated with activation of Lt. hippocampal formation to visual cue (CHiA vs CLoA)



x, y, z = -48, 28, 16; BA45
T = 4.82, Height threshold P<0.001 uncorrected

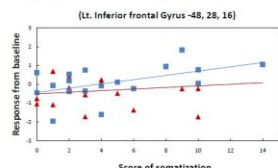


x, y, z = -36, 30, 48; BA8
T = 3.89, Height threshold P<0.001 uncorrected

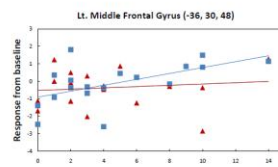


x, y, z = -34, -8, -26;
T = 5.62, Height threshold P<0.001 uncorrected

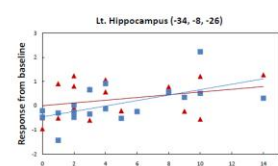
3. Correlation between Somatization and the response to MidESHIA and MidESLoA in the regions correlated with activation of Lt. hippocampal formation to visual cue (CHiA vs CLoA)



▲ MidESHIA r=0.199, p=0.430 ■ MidESLoA r=0.503, p=0.033



▲ MidESHIA r=0.129, p=0.609 ■ MidESLoA r=0.561, p=0.015



▲ MidESHIA r=0.301, p=0.225 ■ MidESLoA r=0.584, p=0.011

図4 不安への海馬の反応へ関連して痛み刺激時に反応した脳の部位の賦活と身体愁訴との関係

Table3 The brain regions whose activations in response to [MidESHIA vs. MidESLoA] were correlated with the response to [CHiA vs. CLoA] in the left hippocampal formation.

	BA	X, Y, Z	k	T
Left Hippocampal Formation				
R Inferior Frontal Gyrus	45	60, 18, 20	35	5.17*
L Inferior Frontal Gyrus	45	-48, 28, 16	39	4.82*
L Hippocampus	-	-34, -8, -26	31	5.62*
R Parahippocampal Gyrus	35	32, -14, -32	13	4.25*
L Insula	13	-40, 20, 10	3	4.07*
L Middle Frontal Gyrus	8	-36, 30, 48	3	3.89*

*Height threshold P<0.001 uncorrected

表2 不安への海馬の反応へ関連して痛み刺激時に反応した脳の部位

日常の身体愁訴の発現は不安条件を区別する際の海馬の機能不全と関係しており、海馬とそれに関連した脳皮質の反応が弱い不安に対して抑制されないことが、日常の身体愁訴の増悪に影響していることがわかった。

強い不安の際の海馬やそれに関連して働く脳領域の賦活による感覚の鋭敏化は回避行動を促し、生体を保護する役割があると考えられるが、弱い不安の際にこれらの機構が解除されないと、ストレスが遷延し、身体的緊張の持続を招くことで、身体症状やさらなるストレスを生み、悪循環していく恐れがあると考えられる。

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)

[学会発表] (計7件)

① Gondo M, Daily physical complaints and Activity in the hippocampal formation in response to pain modulation mediated by Anxiety. American Psychosomatic Society 69th Annual Scientific Meeting, March 9-12, 2011, Marriott Rivercenter - San Antonio, USA

② 権藤元治, 不安による痛み修飾時の海馬の反応と日常の身体愁訴との関係、自然科学研究機構 生理学研究所研究会 認知神経科学の先端、2010年10月22日、自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター 1F 大会議室 岡崎 愛知

③ Gondo M, Neural basis of pain modulation by anticipation and daily physical complaints, American Psychosomatic Society 68th Annual Scientific Meeting, March 10-13, 2010, Marriott Downtown Waterfront - Portland, USA

- ④ Gondo M, A relationship between brain response to anxiety-induced pain and somatization: a functional MRI study, 20th World Congress on Psychosomatic Medicine, September 23-26, 2009, Turin, Italy
- ⑤ 権藤元治、予期不安による痛みストレス修飾と身体症状愁訴との関係：fMRIを用いた研究、第1回日本心身医学5学会合同集会、2009年6月6-7日、東京国際フォーラム 東京
- ⑥ 権藤元治、予期不安による痛みストレス修飾と身体症状愁訴との関係：fMRIを用いた研究、第13回日本心療内科学会総会・学術大会、2008年11月29日、ホテルニューキャッスル 弘前 青森
- ⑦ 守口善也、痛みの心理的修飾に関わる神経学的背景：脳機能画像を用いた研究、第49回日本心身医学会総会ならびに学術講演会、2008年6月13日、札幌コンベンションセンター 札幌 北海道

6. 研究組織

(1) 研究代表者

権藤元治 (GONDO MOTOHARU)

(独) 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 心身医学研究部
協力研究員

研究者番号：20448418

2008年守口(米国留学)にて代表者を引き継いだ。

(2) 研究分担者

守口善也 (MORIGUCHI YOSHIYA)

(独) 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神生理研究部 室長
研究者番号：40392477

2008～2009年：米国留学

小牧 元 (KOMAKI GEN)

(独) 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 心身医学研究部 部長
研究者番号：70225564