

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20791064

研究課題名（和文） なぜ抗血栓薬が痛みに関与するのか—MRIで迫る鎮痛機序の解明

研究課題名（英文） The mechanism the anticoagulant resolve pain, revealed by fMRI

研究代表者

荻野 祐一（OGINO YUICHI）

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：20420094

研究成果の概要（和文）：世界初となる氷を用いた痛覚刺激は、申請者である荻野が開発したものであり、自身によって計3日間かけて実施され、事故もなく安全に終了することができた。今回、人間を対象にした極めて実際的な研究であり、その結果（蔗糖誘発鎮痛のメカニズムが脳内事象であること）はすぐ臨床現場につながることとなり、社会的影響も大きい。現在、以上の研究結果は英国神経科学誌 NeuroReportにおいて印刷中（in press）である。

我々は2007年に、「痛み」が感情であることを、極めてシンプルな方法で証明した（Cerebral Cortex 2007）。痛みを連想させるような画を見て、自分の痛みとして、痛みを想像してみる。誰でも注射のような痛みを受けた経験と記憶があるので、容易に痛みを想像することが出来る。この脳活動を、fMRIを用いて計測したところ、実際に侵害刺激を末梢組織に与えた場合の痛み関連脳領域とほぼ同様の領域の活性化を認めた。「痛み」はユニークな脳活動を呈する、一つの独立した感情活動と言える事を証明した。

「甘みで癒される」ことは経験的によく理解できることだが、実は、心だけでなく身体的な痛みも癒されることを我々は最近のfMRI研究によって示すことに成功した。痛み刺激を加える前に、甘みを摂取すると、主観的な痛み・甘味による情動変化と共に、痛み関連脳領域の活動が小さくなることを見いだした（英国神経科学誌 NeuroReportにおいて印刷中、PubMed ID: 20220542）。では、なぜ甘味が、痛み受容に影響するのであろうか？ 過去のラットの文献からは下行性抑制系に関する内因性オピオイドの関与が示唆されている。残念ながら、我々はこのメカニズムについては確証を得ることが出来なかったが、甘味摂取時には、やはり報酬系領域の活動を認めることから、同領域のドーパミン性、内因性オピオイド性の活動から脳幹下行性抑制系の活動につながり、痛み体験の修飾を生じている可能性を推察している。根拠は、MRIの技術を基にした Diffusion tensor imaging という最新手法を用いて、大脳皮質と脳幹部の間に解剖学的な連絡があることを、生きているヒト脳において示された報告があることで、大脳高次からtop-downで脳幹部に機能的に痛みを修飾していることを支持する。味覚のうち、鎮痛作用があるのは甘味のみ

であるようだが、心地よい香りにも気持ちの変化と共に、鎮痛作用が明示されている(22)。報酬系領域は、下行性抑制系と共に今後最も注目され、研究対象となるであろう。

我々が行った甘味誘発鎮痛の研究においては、被験者に甘味誘発鎮痛に関する情報を隠蔽maskしていないことにより生じる期待効果を誘発している可能性が排除できない。最近のfMRI研究によると、宗教心による鎮痛効果(placeholder効果と同様、LPFC領域と脳幹部の活動)も客観的に示されている。つまり、われわれ人間の場合には、同じ下行性抑制系を発動させるにしてもラットとは異なり、どうしても(人間ゆえに)より高次機能の影響・統御を強く受けながら生きているのではないだろうか。

研究成果の概要(英文): We investigated the brain activation associated with sweet-taste-induced analgesia by 3-tesla functional magnetic resonance imaging (fMRI), the mechanism of which is considered to involve the central nervous system. Our research findings will soon published and now in press in NeuroReport.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード (1) fMRI (2) 機能的磁気共鳴画像 (3) 痛み (4) 鎮痛 (5) 下行性抑制系 (6) セロトニン (7) ノルアドレナリン (8) 脳

1. 研究開始当初の背景

最新の脳機能画像法を用いることにより、さまざまな薬剤・麻薬の鎮痛効果の機序(メカニズム)が、ヒトの脳レベルで初めて明らかになってきている。

2. 研究の目的

ヒトにおける選択的セロトニン受容体拮抗薬(5-HT_{2A}受容体拮抗薬)の鎮痛効果を、ヒート・カプサイシンテストを用いて評価し、これまでの基礎研究と照合する

3. 研究の方法

2008年度に上記目的に沿って健康被験者を対象

に、実験を繰り返し施行した。しかし、予想と異なり5-HT2A剤は有意な鎮痛を短期的にもたらす結果を得ることができずに採用を再検討した。

4. 研究成果

結果、より人間の感情と高次機能に直接作用する甘味剤を材料に用いることとした。2009年度2月に初回fMRI実験、10月に2回目の追加fMRI実験を、京都の国際電信通信研究所(ATR)の援助を受けて施行した。倫理面・安全面には細心の注意を払って実験の実施に努めた。そのため、研究解析、手順に関しては現在考えられ得る最高の環境で実験に臨むことができた。

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3件)

1. 痛みと情動

荻野祐一 齋藤繁

ペインクリニック 2009; Vol. 30 No. 7: 914-921 査読有

2. 脳から見た痛み | up to date

荻野祐一

麻酔 2009; 58: S160-167. 査読無

3. 黒田茜 荻野祐一 齋藤繁

不妊治療後、第XII因子欠乏症患者における帝王切開術の麻酔

日本臨床麻酔学会誌 2009; Vol. 29 No. 3: 300-304. 査読無

[学会発表] (計4件)

1. 第56回 日本麻酔科学会 2009年8月16日(日)-18日(火)(神戸ポートピアホテル 神戸国際展示場)脳から見た痛み | up to date 荻野 祐一

2. 第31回 日本疼痛学会 会長:水村 和枝(2009年7月16日(木)~18日(土)名古屋国際会議場)注射する前にCandyを - 甘味が痛みにも効くメカニズム

Sweet anodyne - an fMRI study measuring sweet taste-induced analgesia 荻野祐一
掛田崇寛* 中村浩司 小幡英章 齋藤繁

3. 第28回日本臨床麻酔学会 平成20年11月20日~平成20年11月22日(国立京都国際会館)「ニューロパシクペインとCRPS -新たな治療法の開発に向けて-」
荻野祐一

4 . 世界疼痛学会 (International
Association for the Study of Pain: IASP)
12th World Congress on Pain (August 17-22,
2008, Scottish Exhibition & Conference
Centre, Glasgow, Scotland, UK)

IMAGINATION OF PAIN FORMS SUBJECTIVE PAIN
REPRESENTATION IN HUMAN BRAIN Yuichi Ogino,
Hideaki Obata, Koji Inui, Ryusuke Kakigi,
Shigeru Saito, Fumio Goto

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

荻野 祐一 (OGINO YUICHI)

研究者番号 : 20420094

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :