

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22300135

研究課題名(和文) ヒトの各種体性感覚(特に痛覚と痒み)の脳内認知機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of intracerebral processing of various somatosensory stimuli, mainly pain and itch.

研究代表者

柿木 隆介(KAKIGI, Ryusuke)

生理学研究所・統合生理研究系・教授

研究者番号：10145196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円、(間接経費) 4,110,000円

研究成果の概要(和文)：痛みに関しては、世界で初めての痛覚選択刺激が可能な電気刺激電極を開発した。既に臨床研究も多施設で開始されており、痛覚研究のみならず臨床研究や臨床検査においても有効に活用されると期待される。痒みに関しては、他人の痒みを見たら、痒くなったり、体を搔いてしまったりする場合の脳内メカニズム、痒いところを搔くと快感が生じる場合の脳内メカニズムを明らかにした。もしこのような脳活動を上手にコントロールできれば、アトピー性皮膚炎などで問題となっている制御困難な搔破欲求・搔破行為を制御する新たな治療法開発につながる事が期待される。

研究成果の概要(英文)： Concerning pain perception in humans, we developed a new stimulus electrode for selectively stimulating pain-specific receptors of the skin. This needle is highly evaluated throughout the world, and many researchers and clinicians are now using this not only for basic studies but also for clinical application.

Regarding itch perception in humans, we clarified intra-cerebral mechanisms for the following two unique phenomena: (1) Itch is contagious: When we look at other persons' skin appearing very itchy, we also feel that our skin is itchy and sometimes desire to scratch. (2) Feeling pleasantness while scratching itchy skin: When we scratch itchy skin, we usually feel pleasantness and desire to continue. We found that the reward system in our brain is activated in such a case.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：痛み 痒み 体性感覚 脳波 脳磁図 機能的MRI

1. 研究開始当初の背景

種々の非侵襲的計測法を用いてヒトの脳内での体性感覚(触覚、痛覚、痒み等)、特に痛覚と痒みの認知機構を明らかにすることが主要研究目的であった。この2種類の感覚認知には類似点も多いが、近年の研究により、脳内認知機構が明らかに異なっていることが明らかにされてきた。本テーマに関する研究は、世界的にもこの数年間急激に増加してきている。しかし、脳波、脳磁図、経頭蓋磁気刺激(TMS)といった生理学的検査法と、機能的MRI(fMRI)、近赤外線分光法(NIRS)などの脳血流検査法を組み合わせることで総合的に研究を進めているところは、世界的にもほとんど見られず、応募者の研究グループは世界的にも最先端の研究を行っていると考えられた。本研究が世界的にも独創的であるのは、応募者らが新しい刺激法、特に痛覚刺激法を開発してきたことによる。現在は主としてCO₂レーザーとTm:YAGレーザー光線を用いている。この方法は、現在では世界的に普及しており機器も商業化されているが、1980年代には応募者を含めて世界で数ヶ所でのみ使用されていなかった。応募者の研究グループはパイオニアとしてこの20年間における世界の研究をリードしてきており、これまでに100編以上の英文論文を発表している。また、応募者らは工夫を重ねて新しい針型刺激電極を開発した。痛覚は皮膚の自由神経終末を介して伝えられる。表皮には自由神経終末だけが存在しているため、ここを選択的に刺激すれば痛覚の選択的刺​​激が可能となる。応募者らは長さが0.2mmという非常に短い針を作成し、表皮の自由神経終末だけを選択的に刺激することに成功し、日本光電(株)と共同で製品化に成功した。安価で、しかも電気刺激であるため、どの大学や病院でも使用可能であることが最大の長所である。応募者らは、さらに改良を重ねてC線維を選択的に刺激できる針電極も開発した。今後さらに研究が進むと共に、世界的に広く普及してくると思われる。

2. 研究の目的

種々の非侵襲的計測法を用いてヒトの脳内での体性感覚(触覚、痛覚、痒み等)、特に痛覚と痒みの認知機構を明らかにすることが主要研究目的である。脳波、脳磁図、経頭蓋磁気刺激(TMS)といった生理学的検査法と、機能的MRI(fMRI)、近赤外線分光法(NIRS)などの脳血流検査法を組み合わせることで総合的に研究を進めていく、世界的にも最先端の研究である。痛覚と痒みに関しては、世界に先駆けた新しい刺激法を開発し、新知見を得ることができるように努力していく。健常者の記録が主ではあるが、最終的には、体性感覚異常に苦しむ患者さんへの臨床応用を

目指している。

3. 研究の方法

(1) 痛覚では「Second pain 認知機構の解明」、「痛覚認知と情動との関係」と「喫煙(ニコチン)の除痛効果」を中心に研究を行った。second pain に関与するといわれているC線維を上行する信号の脳内処理機構の解明は、これまで適切な刺激方法が無かったため、ほとんど研究が行われていなかった。応募者らは独自に開発した方法を用いて、皮膚末梢のC線維を選択的に刺激することを試みた。脳磁図とfMRIを記録し、痛覚認知機構を詳細に解明する。

「痛覚認知と情動との関係」は現在、痛覚研究者の間では最も注目を集めているトピックの1つである。応募者らは、これまで主として脳波と脳磁図を用いて、注意や覚醒度が痛覚認知に与える影響について研究を行ってきた。特に「心の痛み」に関連する脳活動を記録する。応募者は、痛み自覚の個人差には帯状回と前頭葉が深く関与しているという仮説を立てており、その立証を試みた。様々な心理的タスクを遂行中に痛覚刺激を与えた場合の前頭葉の活動を明確にする実験をする。

「喫煙(ニコチン)の除痛効果」は非常に興味深いテーマである。動物ではタバコの煙およびニコチンの鎮痛効果が多くの実験により示されており、 μ オピオイドやセロトニン、ノルアドレナリンなどの痛覚抑制系の関与が示唆されている。一方、ヒトでは、タバコの煙やニコチンの鎮痛効果にはまだ議論がある。喫煙前と喫煙後に痛み刺激を与え、脳波、脳磁図、fMRIを記録して、被験者の自覚的な痛みの程度と比較する事によって、ニコチンの除痛効果を明らかにすることを試みた。

(2) 痒みの研究は痛覚の研究と重畳するテーマが多く、痛みのテーマをそのまま、痒みに当てはめる事も可能であり、いずれも興味深い(例えば、「痒み認知と情動との関係」、「痒み認知における前頭葉の役割」等)。先ず、特殊な電気刺激をさらに改良して、痒み刺激の程度を自由に換えられるようなシステムを完成させる。応募者らが製作して発表した痒み刺激電極は、世界的にも痒み研究者の間で大きな反響を呼び、かなりの数の問い合わせがきている。この改良電極を用いて、痒みの脳内認知機構をさらに詳細に解明していく。特に、電気刺激である、という長所を生かして、時間分解能の高い脳磁図を用いて、脳内認知機構のより詳細な時間情報を明らかにしていきたいと考えている。

4. 研究成果

研究期間中の代表的な発表論文6編についてまとめる。

- (1) 私の研究室では、皮膚の表皮に存在する自由神経終末を選択的に刺激して痛覚刺激とする「表皮内電気刺激 (Intraepidermal stimulation (IES) 電極」を独自に開発している。今回は、IES 電極が本当に痛覚を選択刺激しているかどうかを確認するために、皮膚に局所麻酔剤であるリドカインテープを貼り、その効果を確認した。すると、触覚刺激に対しては正常な反応が見られたのに比し、IES 刺激による痛覚刺激に対しては、自覚的にも痛みは全く感じず、痛覚に特異的な誘発脳波も全く記録されなかった。この結果は、IES 電極が痛覚受容体を選択的に刺激している事を明確に示したものである(Otsuru N, Kakigi R et al: J Pain, 11(7):621-627, 2010)。
- (2) 以前より、ニコチン (喫煙) が痛覚を抑制する可能性が示唆されていたが、ヒトを対象とした研究は十分では無かった。私達は、喫煙者に 1 2 時間の禁煙をさせた後に、痛み刺激を与え、喫煙前、喫煙後の、自覚的な痛み程度 (VAS)、痛覚関連誘発脳波、血中ニコチン濃度を計測した。すると、ニコチン濃度の上昇に伴って、有意に VAS の低下と脳波反応の低下が見られた。この結果は、ニコチンが痛覚を有意に抑制する事を示す所見であった (Miyazaki T, Kakigi R et al: Brain Research, 1313: 185-192, 2010)。
- (3) 感覚刺激が入力される空間に注意を向けると、その刺激に対する行動反応が促進するとともに神経活動が増大することがよく知られている。私たちは先の研究で視覚性空間的注意による体性感覚誘発脳磁場の増大を認め、空間的注意には視覚から触覚へと感覚系を超える影響があることを明らかにした。(Kida T, Kakigi R et al: Journal of Neurophysiology 105, 674-686, 2011)
- (4) 他の感覚系と比較して、侵害受容系の研究や検査に用いる刺激は選択が難しい。実際に組織を障害することがなく安全で、繰り返し同一の定量できる痛み刺激を呈示できることが必要である。誘発脳活動記録などに用いる場合には、立ち上がり急峻であることも必要となる。また臨床での閾値検査などで利用するには、操作が簡便である、不要な不快感を被験者に与えない、安価である、などの条件を満たす手法が望ましい。我々の研究室ではこれらの要件を全て満たす刺激手法として、表皮内電気刺激法を開発してきた。長さが 0.2mm 程度の針電極を用いて表皮に位置する自由神経終末のみを刺激する方法で、特定刺激パラメーター選択す

ることによって A-delta 線維と C 線維の選択的刺激が可能である。大型の機器は不要で、外来やベッドサイドでの検査にも向いている。既に臨床研究も多施設で開始されており、痛覚研究のみならず臨床研究や臨床検査においても有効に活用されると期待される。(Inui K, Kakigi R: Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 83: 551-556. 2012)

- (5) 他人の痒みを見たり、痒みを想像したりすると、痒くなったり、体を掻いてしまったりする。その脳内メカニズムを機能的 MRI を用いて明らかにした。痒みを見たり想像したりすると、島皮質と大脳基底核の機能的なつながりが強化され、それが原因で掻きたくなるという現象が起こる可能性を明らかにした。(Mochizuki H, Kakigi R et al: PAIN,)。
- (6) 痒いところを掻くと快感が生じる。しかし、その脳内メカニズムは不明だった。機能的 MRI を用いた実験により、掻くこと (搔破) によって生じる快感に報酬系と呼ばれる脳部位 (中脳や線条体) が関係することを明らかにした。すなわち、報酬系の活性化が搔破による快感を引き起こす原因と考えられる (Mochizuki H, Kakigi R et al: PAIN,)。

** (5) と (6) の研究より、もしこのような脳活動を上手にコントロールできれば、アトピー性皮膚炎などで問題となっている制御困難な搔破欲求・搔破行為を制御する新たな治療法開発につながることを期待される。

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)

[雑誌論文] (計 9 件)

- Motogi J, Kodaira M, Muragaki Y, Inui K, Kakigi R (2014) Cortical responses to C-fiber stimulation by intra-epidermal electrical stimulation: an MEG study. Neurosci Lett. (in press) doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.001. 査読有
- Mochizuki H, Tanaka S, Morita T, Wasaka T, Sadato N, Kakigi R (2014) The cerebral representation of scratching-induced pleasantness. J Neurophysiol. 111(3): 488-498 doi: 10.1152/jn.00374.2013. 査読有
- Kodaira M, Inui K, Kakigi R (2014) Evaluation of nociceptive A- δ (delta) and C-fiber dysfunction with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. Clin Neurophysiol (in press) doi: 10.1016/j.clinph.2014.01.009. 査読有
- Mochizuki H, Baumgartner U, Kamping S,

Ruttorf M, Schad LR, Flor H, Kakigi R, Treede RD (2013) Cortico-subcortical activation patterns for itch and pain imagery. *Pain*.154(10): 1989-1998. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.007. 査読有

Omori S, Iose S, Otsuru N, Nishihara M, Kuwabara S, Inui K, Kakigi R (2013) Somatotopic representation of pain in the primary somatosensory cortex (S1) in humans. *Clin Neurophysiol*. 124(7): 1422-1430 doi: 10.1016/j.clinph.2013.01.006. 査読有

Inui K, Kakigi R (2012) Pain perception in humans: use of intra-epidermal electrical stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(5):551-556. doi: 10.1136/jnnp-2011-301484. 査読有

Takahashi K, Taguchi T, Tanaka S, Sadato N, Qiu, Y, Kakigi R, Mizumura K (2011) Painful muscle stimulation preferentially activates emotion-related brain regions compared to painful skin stimulation. *Neurosci Res* 70(3): 285-293. doi: 10.1016/j.neures.2011.04.001. 査読有

Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, Miyazaki T, Takeshima Y, Kakigi R (2010) Assessing A-delta fiber function with lidocaine using intra-epidermal electrical stimulation. *J Pain* 11, (7) 621-627 doi: 10.1016/j.jpain.2009.10.001. 査読有

Miyazaki T, Wang X, Inui K, Domino EF, Kakigi R (2010) The effect of smoking on pain-related evoked potentials. *Brain Res* 1313: 185-191 doi: 10.1016/j.brainres.2009.12.022. 査読有

[学会発表](計 20件)

Kakigi R (2014.3.20-23) Pain and itch perception in humans. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN2014) of the IFCN, Berlin, Germany.

Kakigi R (2013.12.18-20) Pain and itch perception in humans. 5th Asian Pain Symposium, Okazaki, Japan.

柿木隆介(2013.11.7-9)【教育講演 18 疼痛の神経生理】疼痛関連脳電位の現況 第 43 回日本臨床神経学会学術大会 高知市

Kakigi R (2013.10.21-22) Special Lecture III : Painful and itchy brain. 1st Joint CU-NIPS Symposium “Frontier in Physiological Sciences Research : From Basic Research to Diseases and Treatments. 1st Joint CU-NIPS Symposium, Bangkok, Thailand.

Kakigi R (2013.8.28-31) Evoked potentials and fields.(invited speaker). The 5th Asian and Oceanian Congress of Clinical

Neurophysiology, Bali, Indonesia.

柿木隆介(2013.6.21)脳内研究の最前線～痛みとかゆみの脳内認知機能はどこまで解明されたか～ 第 58 回日本透析医学会学術集会 福岡市

Kakigi R (2012.11.29) The painful brain. The 2nd Joint Symposium of NIPS / Tubingen University, Tubingen, Germany

柿木隆介(2012.11.17-18)シンポジウム ヒトの脳内痛覚認知機構の解明 第 17 回日本心療内科学会総会・学術大会 福岡市

柿木隆介(2012.7.20-21)「痛みと音楽」について コメディカル講演会 第 34 回日本疼痛学会 (熊本市)

Kakigi R (2012.2.25) The painful and itchy brain. The 1st NIPS / Tubingen University Joint Neuroscience Symposium, Okazaki, Japan

Kakigi R (2012.2.25) The painful and itchy brain. The 1st NIPS / Tubingen University Joint Neuroscience Symposium, Okazaki, Japan

柿木隆介(2011.11.10-12) 痛みと痒みの脳内認知機構 教育講演 第 41 回日本臨床神経生理学学会 (静岡市)

柿木隆介(2011.8.4-5)脳が感じる：痛みとかゆみの脳機能(シンポジウム) 第 49 回全国大学保健管理協会関東甲信越地方部会研究集会(東京都)

柿木隆介(2011.7.22-23) ヒトの脳内痛覚認知機構の解明 日本ペインクリニック学会第 45 回大会・第 33 回日本疼痛学会(愛媛ペイン 2011) (松山市)

柿木隆介(2010.10.15)「神経イメージング手法を用いたヒトの痛覚認知機構の解明」第 9 回三重神経生理学研究所フォーラム (津)

Kakigi R (2010.10.1-3) Painful Brain. The 13th Scientific Meeting of Asian Academy of Craniomandibular Disorders(13th AACMD) and The 15th Scientific Meeting of Japanese Society of Orofacial Pain (15th JSOP), Fukuoka, Japan

柿木隆介(2010.9.2-4) 痒みと痛みの脳内認知機構 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会 合同学会 (Neuro2010) (神戸)

柿木隆介(2010.9.2-4) 喫煙(ニコチン)が痛覚認知に与える影響 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会 合同学会 (Neuro2010) (神戸)

柿木隆介(2010.7.4) 痛みと痒みの脳内認知機構の解明 第 24 回日本歯科麻酔学会 (東京)

柿木隆介(2010.6.11-13) 神経イメージング手法を用いたヒトの痛覚認知機構：特に心の痛みについて 第10回日本抗加齢医学会総会 (京都)

〔図書〕(計 1件)

柿木隆介(2013) 第6章 痛みの仕組みと心身相関、ここまでわかった心身相関 編集 久保千春、診断と治療社 東京 pp. 71-83

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.nips.ac.jp/smf/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柿木 隆介 (KAKIGI, Ryusuke)
生理学研究所・統合生理研究系・教授
研究者番号：10145196

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：