

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870511

研究課題名(和文) 痛み感受性に関わるPain matrixの動態：脳磁図による痛み受容の可視化

研究課題名(英文) A spatiotemporal signature of cortical pain relief by tactile stimulation: An MEG study

研究代表者

萩原 綱一 (HAGIWARA, KOICHI)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00585888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：島皮質および弁蓋部領域は多様な感覚入力を統合するため、触覚性入力による鎮痛機序もこの領域で生じると仮説を立てた。本研究では右前腕に対するA₁(痛覚)入力をA₂刺激(触覚)により変化させ、脳磁図を用いて触覚性鎮痛の脳内機序詳細を調べた。最小ノルム法を用いた信号源推定解析によって、痛覚に関連した脳活動は島皮質後部に、触覚に関連した脳活動は頭頂葉弁蓋部に推定された。さらに、皮質レベルでの調節を反映する、島皮質後部における痛覚関連活動の有意な抑制を認めた。視覚的評価スケールによる主観的痛みの減弱も認めた。この結果は島皮質後部における多感覚統合が触覚性鎮痛において重要な役割を担うこと示している。

研究成果の概要(英文)：The insular-opercular region integrates multiple sensory inputs, and thus we hypothesized that tactile-induced analgesia occurs in this area. In this study, A₁ (nociceptive) inputs were delivered to the right forearm concurrently with A₂ (tactile) stimulation, and then we characterized the spatiotemporal signature of tactile-induced analgesia using magnetoencephalography. Source localization using minimum norm estimates demonstrated that pain-related activity was located in the posterior insula, whereas tactile-related activity was estimated in the parietal operculum. We also found significant inhibition of pain-related activity in the posterior insula due to cortical modulation. Subjective pain, as evaluated by the visual analog scale, also showed significant reduction. Therefore, our results demonstrated that the multisensory integration within the posterior insula plays a key role in tactile-induced analgesia.

研究分野：神経生理学、神経内科学

キーワード：痛み 触覚 島皮質 触覚性鎮痛

1. 研究開始当初の背景

二次体性感覚野と島皮質は多感覚処理に関わる脳領域であり、痛覚と触覚の処理にも関与していることはよく知られている。最近の機能的脳画像研究では、二次体性感覚野と島皮質における局在は触覚と痛覚でやや異なることが示唆されており、痛覚は二次体性感覚野前方～島皮質後方、触覚は二次体性感覚野後方に局在が示唆されている。しかしながら、両者は互いに近接し同じ領域を共有していることから、同領域において統合的な情報処理が行われている可能性がある。つまり、触覚と痛覚情報が時間的・空間的にも近接する場合は、よりお互いに干渉しあうことが予想され、このことが触覚による痛み抑制（以下、触覚性鎮痛）に関与していると仮説を立てた。

2. 研究の目的

今回、我々は触覚および痛覚刺激をそれぞれの皮質到達時間（末梢神経における伝導速度の違い）を考慮して与え、脳磁計を用いて時間・部位特異的な皮質活動（二次体性感覚野と島皮質に着目）を抽出・検討した。

3. 研究の方法

健常成人11名を対象として触覚(Aβ線維)刺激および痛覚(Aδ線維)刺激を与え、脳磁計を用いて体性感覚誘発磁場を記録した。信号源解析には脳内の多数の信号源分離に適した最小ノルム法を用い、二次体性感覚野/島皮質内の痛覚に関する機能局在に特異的な誘発反応の変化を検証した。

(1) 先ず、予備実験として、痛覚刺激の皮質到達時間を推測するため、右上肢遠位(手背)及び近位(前腕肘部～上腕)の2条件における二次体性感覚野/島皮質の誘発反応を記録し(3名)、痛覚(Aδ線維)刺激の伝導速度を確認した。

(2) 次に、実験1(7名)として、予備実験で得られた伝導速度をもとに、両感覚が脳皮質にほぼ同時に到達する時間差を想定した条件をいくつか作成し、その中から痛覚刺激を60ミリ秒(ms)先行させて与えることが皮質レベルでの両感覚の干渉に最適な条件であることを確認した。

(3) 実験2(11名)として、皮質到達が同時ないしは痛覚入力が僅かに先行する条件(60-ms条件)と脊髄レベルで干渉する条件(0-ms条件、つまり触覚と痛覚刺激を同時に与える条件)の比較を行った。また、主観的痛みの変化についても視覚評価スケールを用いて評価した。

(4) 実験3(5名)として、神経活動のゆらぎ(各周波数毎の神経活動)に着目して実験2と同様の評価を行い、触覚性鎮痛の脳内基盤の確立を図った。

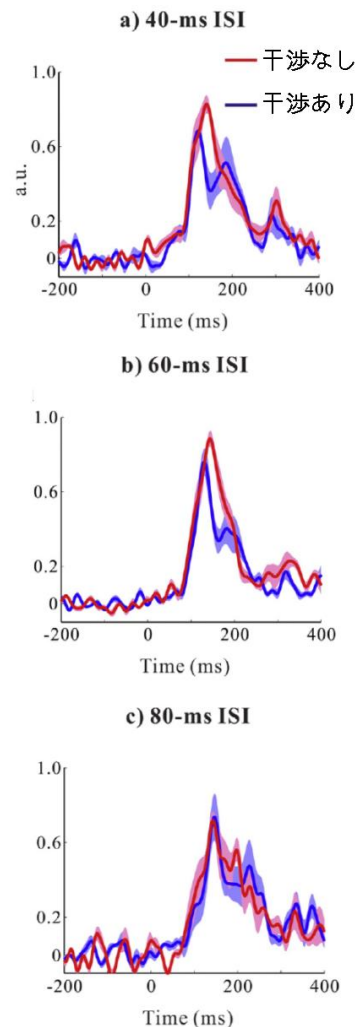
4. 研究成果

(1) 予備実験の結果:

頂点潜時(右手背 149 ± 14.2 ms、前腕肘部～上腕 98 ± 6.2 ms)と刺激点間の距離(平均距離; 56 ± 4 cm)から計算した伝導速度は 11.5 ± 1.4 m/s であり、選択的 Aδ 刺激として妥当であることを確認した。

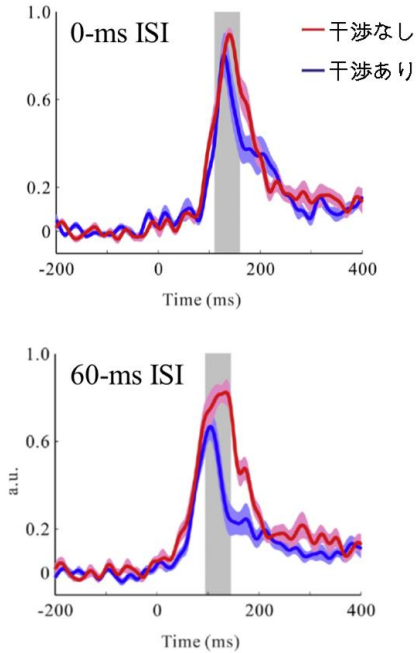
(2) 実験1の結果:

3つの異なる時間差(ISI)設定(40-ms、60-ms、80-ms)(痛覚刺激を触覚刺激に先行して与えた)における誘発波形を記録し、脳内での干渉作用が起こらなかったと仮定した場合の誘発波形(触覚と痛覚それぞれ単独に与えられた場合の誘発波形の単純和)と振幅を比較した。結果、40-ms条件と60-ms条件で同様の振幅低下比を認めたが($30.0 \pm 9.2\%$ と $26.0 \pm 9.4\%$)、80-ms条件では振幅低下比が小さかった($5.8 \pm 18.9\%$)。統計的な有意差は認めなかったものの、予想される皮質到達時間の差が53msであることを考慮すると、40-ms条件での痛み抑制は末梢ですでに干渉が起こっているためと考えた。60-ms条件と80-msに関しては、振幅低下比が小さい80-ms条件を実験2に採用するよりは60-ms条件が適していると判断した。

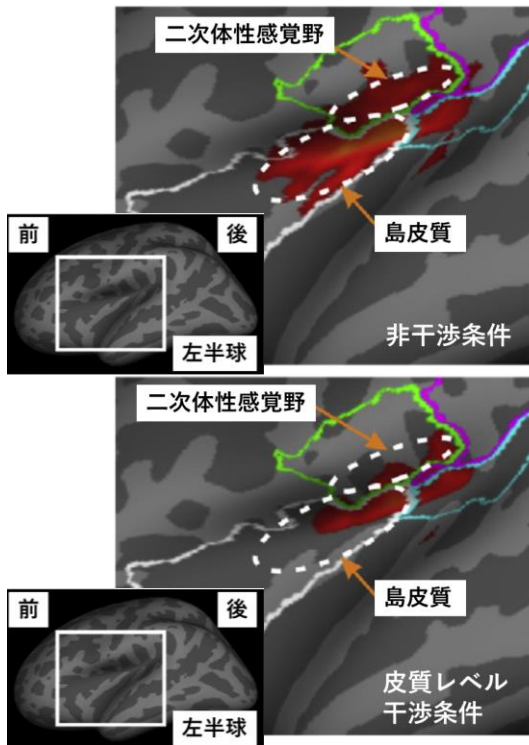


(3) 実験2の結果：

同時刺激（0-ms：脊髄条件）による痛み抑制と触覚刺激を遅らせた場合（60-ms：皮質レベルで干渉する条件）の両条件では、干渉作用の生じていないと仮定した場合の波形よりも振幅が有意に低かった。二つの干渉条件の間の振幅低下比に有意差は無く、脊髄レベルと大脳皮質レベルの干渉に差がなく、同程度の活動抑制を生じたことが示唆された。



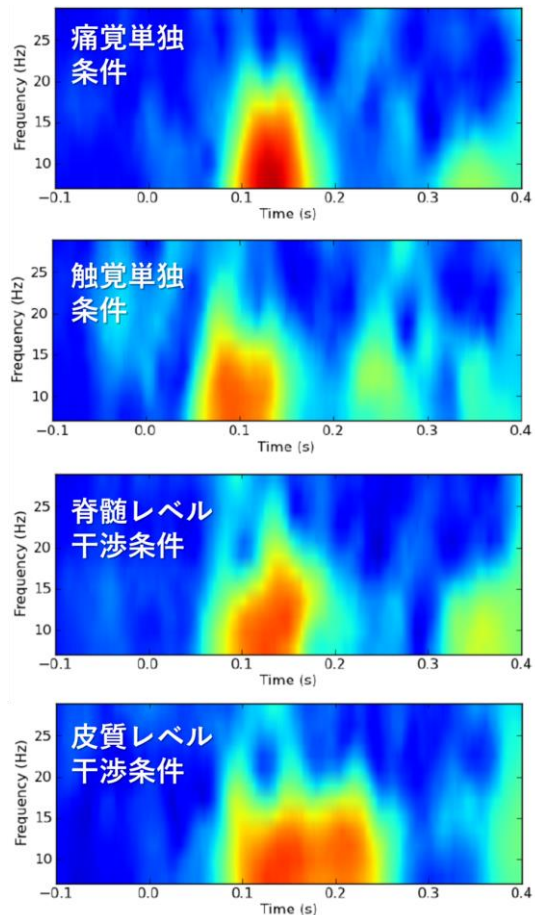
信号源の局在に着目すると、0-ms条件では、島皮質後部と二次体性感覚野の両方の活動が強く抑制されたが、60-ms条件では島皮質後部の抑制が主体であった（下図は60-ms条件における抑制を示す）。



痛み刺激単独、0-ms、60-ms条件の視覚的評価スケールの結果はそれぞれ、 22.5 ± 3.2 、 16.2 ± 2.4 、 16.6 ± 2.6 であり、後2者の条件において有意に低下していることが統計的に示され、干渉条件では主観的痛み評価に抑制効果を示したことが示唆された。干渉条件間では有意差はなく、主観的にも脊髄レベルと皮質レベルで同等の痛み抑制が生じたことが示唆された。

(4) 実験3の結果：

ゆらぎの評価では、脊髄レベル条件（0-ms条件）では触覚単独の情報処理と類似のゆらぎパターンを呈したのに対し、皮質レベル条件（60-ms条件）では触覚・痛覚の混合パターンを呈した。このことは、皮質レベル（上記同様、島皮質後部）固有の触覚性鎮痛のメカニズムがあることを支持する結果であると考えられた（下図の縦軸は神経活動の周波数を示す）。



総じて、本研究の結果は、皮質における触覚性鎮痛の空間的特徴が脊髄における調節のそれとは異なることを示した。特に、島皮質後部がヒトにおける触覚性鎮痛の皮質メカニズムに重要な領域であるという、新たな時空間的証拠をもたらした。将来的に疼痛緩和治療（痛み受容の調節）のターゲットとして島皮質に着目する必要性があることが示唆された。

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 1 件)

Hayamizu M, Hagiwara K, Hironaga N, Ogata K, Hoka S, Tobimatsu S. A spatiotemporal signature of cortical pain relief by tactile stimulation: An MEG study. Neuroimage. 査読有. 2016;130:175-83. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.065

[学会発表] (計 3 件)

- ① 早水真理子, 廣永成人, 武井雄一, 萩原綱一, 飛松省三, 外須美夫. 触覚による痛み緩和の脳内基盤: 脊髄および皮質におけるメカニズム. 第 63 回日本麻酔科学会. 2016. 5. 26. 福岡国際会議場 (福岡)
- ② 萩原綱一, 早水 真理子, 廣永 成人, 緒方 勝也, 飛松 省三, 二次体性感覚野における痛覚と触覚の機能局在分離: 脳磁図を用いた検討. 第 43 回日本臨床神経生理学会, 2013. 11. 08. 高知県立県民文化ホール (高知)
- ③ 早水 真理子, 萩原綱一, 廣永 成人, 緒方 勝也, 外 須美夫, 飛松 省三, A magnetoencephalographic study on pain-relief by vibrotactile stimulation. 8th Congress of the European Pain, 2013. 10. 10. フィレンツェ (イタリア)

[図書] (計 0 件)

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

萩原 綱一 (HAGIWARA Koichi)
九州大学・臨床神経生理・助教
研究者番号: 00585888

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

飛松 省三 (TOBIMATSU Shozo)
九州大学・臨床神経生理・教授
研究者番号: 40164008

岡本 剛 (OKAMOTO Tsuyoshi)
九州大学・基幹教育院・准教授
研究者番号: 90432913

緒方 勝也 (OGATA Katsuya)
九州大学・臨床神経生理・助教
研究者番号: 50380613

(4) 研究協力者

早水 真理子 (HAYAMIZU Mariko)
九州大学・麻酔蘇生学講座