

図1 触覚刺激による皮質活動

左手背への皮膚表面電気刺激（感覚閾値の3倍の強度）による右半球からの記録と、多信号源解析の例。左上が37チャンネルの脳磁計で記録された磁場反応（800回加算）を重ね書きしたもの。下段6トレースが、多信号源解析の結果得られた各皮質活動の時間経過。縦軸は活動源の強度を表し、基線の上側と下側では、活動の向きが正反対であることを示す。たとえば最初の活動である3b野では、刺激後約15ミリ秒で活動が開始し、前方むきの活動が20ミリ秒で頂点となる。その後活動強度は減弱し、25ミリ秒付近で後ろむきの活動に転じる。後ろむきの活動は30ミリ秒で頂点となった後減弱し、もう一度前向き活動となって終息する。したがって約10ミリ秒間隔で2度活動の方向を逆転させ、活動波形は三相構造を示す。同様の三相構造が1野、4野、5野（PPC）、第二次体性感覚野（SII）にもみられる。右が推定された各活動源（ダイポール）の位置を被験者の脳表面に投影したもので、最初の活動（緑）が中心溝のすぐ後ろにあることがわかる。この例では1野は3b野よりも5ミリ秒、5野は1野よりも5ミリ秒遅れて活動し、3b野-1野-5野の階層が推定される。また、早期SII活動はPPCとほぼ同じタイミングで活動しており、中心後回を後方へ向かう経路と、SIからSIIへ向かう処理経路が並行すると考えられる。後期SII活動は最も遅く活動を開始し、三相構造はなく、また持続が長い（文献10より引用）。

2. 背側経路と腹側経路

視覚情報処理が運動視にかかわる背側経路と、形体認知にかかわる腹側経路に分けられることはよく知られている。われわれの研究では、V1からV6（後頭葉上縁の内側部）を経て頭頂葉後部へ向かう経路と、V1-V2-V4と側頭葉へ向かう経路の二つが推定でき、背側経路と腹側経路に相当すると考えられる。運動視にかかわるとされるV5の活動は第3階層にあり、V1-V2-V5あるいはV1-V6-V5の両者の可能性がある。V6あるいは頭頂葉後部は空間的視覚認知にかかわり、視覚処理を二分するとすれば空間認知（where）の背側経路と

形体認知（what）の腹側経路ということになる。

触覚では、3b野-1野-5野（頭頂葉後部）と中心後回を頭頂葉後部（PPC）に向かって後方へ進む経路（背側経路）と、S1から（3bもしくは1野）S2へと腹側へ向かう経路（腹側経路）の少なくとも二つの独立した経路がある。S1は周知のように体部位再現の場であり、空間認知系として問題はないと思われる。S2の機能についてはまだ十分な知見が得られていないが、物体認知にかかわるとする報告が複数ある。したがって、視覚野と同様に、where pathwayとwhat pathwayの二つの並行する処理経路が推定される。

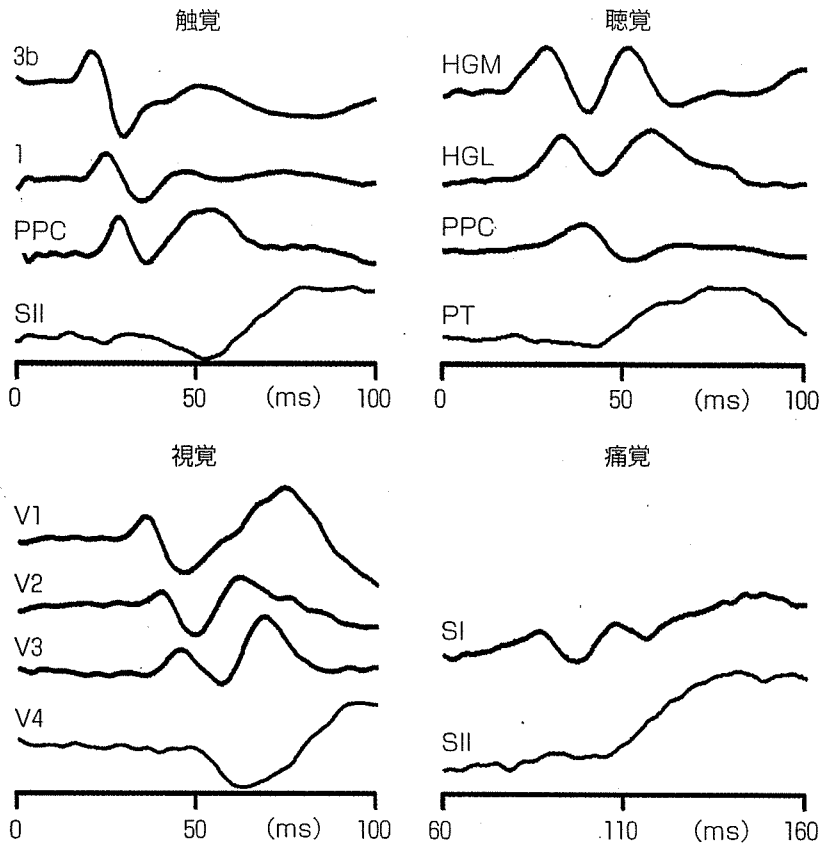


図2 初期活動と後期活動

いずれも全被験者 (10数名) の平均波形で、各信号源の活動強度時間経過を示す。初期活動 (黒) は二回活動の向きを逆転させ、三相構造を示す。連続する活動間には数ミリ秒の潜時差がある。後期活動 (青) には短潜時での位相逆転がなく、持続が長い。初期活動、後期活動いずれも、感覚系を問わず類似した時間経過を示す。HGM, Heschl 回内側部; HGL, Heschl 回外側部; PPC, posterior parietal cortex; PT, planum temporale; SI, 第一次体性感覚野; SII, 第二次体性感覚野。

聴覚では、頭頂葉後部 (PPC) の活動が第3階層にあり (Heschl 回内側-Heschl 回外側-PPC)、空間認知にかかわる経路ではないかと推定される (背側経路)。これと並行して、Heschl 回から上側頭回やPTへ向かう階層連鎖があり (腹側経路)、複雑な音の内容を理解する役割を担う経路ではないかと考えられる。たとえば、サル上側頭回には、仲間のサルの声に特異的に反応する細胞があるとの報告がある。

したがって、われわれの知見は、並列階層処理の概念に合うのみならず、各感覚系に共通する情報処理戦略を示すものと考えられる。なお PPC がすべての感覚系に共通した背側経路 (where pathway) の活動部位ということになるが、PPC は空間認知での座標軸変換に大きな役割を果たしている¹³⁾。触覚や視覚には非常に精密な体部位再現 (somatotopy)、網膜再現 (retinotopy) があり、位置の基本情報はここから得ることができるが、実際のわれわれの空間認知は相対的な位置関係で行われる。たとえば体も顔も目も正面を向いてい

るときに正面にある物体は網膜の中心部に映り、これを目の座標で理解すればこれは目の正面ということになる。体の座標でも顔の座標でも正面になる。しかし、顔だけ左45度を向いているときに目の正面にある物体は、目の正面とは理解されず体の (体軸の) 左45度と認知される。つまり網膜での位置情報 (目の正面) と顔の位置情報 (左45度を向いている)、対軸の位置情報 (正面を向いている) が統合されて、体軸左45度にある物体と認知される。このような処理が座標軸変換であり、どの感覚系においても空間認知には欠かせないのである。したがって、PPC が各感覚系に共通する背側経路の活動部位であるという知見は当然のことと思われる。

3. 領野間連絡時間は概ね4~5ミリ秒

感覚情報処理の初期過程では、連続する領野の活動間の潜時差 (立ち上り潜時) はおよそ4~5ミリ秒である。たとえば、触覚では3b野-1野が3.6ミリ秒、1野-5野が4.4ミリ秒、1野-S2

が3.6ミリ秒，聴覚では Heschl 回内側部から外側部が4.1ミリ秒，外側部から上側頭回が5ミリ秒，Heschl 回内側部から PPC が4.1ミリ秒，視覚では V1から V6が4.3ミリ秒，V1から V2がおよそ4ミリ秒，V2から V5がおよそ4ミリ秒である。信号を順次伝える feedforward pathway では，大脳皮質Ⅲ層の細胞が近接する領野のⅣ層に投射し，Ⅳ層-Ⅲ層の皮質内連絡を経て次の領野へ向かうので (source area Ⅲ-recipient area Ⅳ-Ⅲ)，われわれの結果からⅢ層の興奮から次の領野のⅣ層を経てⅢ層の細胞が興奮するまでの時間が4~5ミリ秒であったと推定される。数少ない動物でのデータでは，Ⅲ層から次の領野のⅢ層までの連絡時間はネコで約2ミリ秒，サルで4ミリ秒程度と報告されており，伝導距離がヒトで若干長いことを考慮すると，われわれのデータと矛盾しないと思われる。紙面の都合上詳しく紹介できないが，細胞外あるいは細胞内記録の手法を用いて連絡する二つの細胞の連絡様式や伝導時間を詳細に調べた非常にエレガントな研究成果が日本人研究者（田中，外山，小松ら）により報告されており，興味のある方は参考にして頂きたい¹⁴⁾。

4. 初期活動の三相構造

図1, 2に示すように，すべての感覚系において初期活動は活動の向きを約10ミリ秒間隔で1回あるいは2回逆転させ，二相あるいは三相構造を示す。このことは feedforward pathway における共通した興奮様式を示唆する。活動の向き逆転は，同一皮質部位において一定の時間差をもって異なる細胞群が興奮することを示し，おそらく初めの二つの活動は，初期の第Ⅳ層の興奮とそこからの皮質内連絡によるⅡ/Ⅲ層の興奮を反映したものである。サルの CSD 研究では，視覚，触覚および聴覚処理において共通した feedforward activation パターンが報告されており¹⁵⁾，初期第Ⅳ層の活動と約10ミリ秒後のⅡ/Ⅲ層の活動からなる。ヒトの従来の研究では，正中神経を手首で刺激した際の3b野での20/30ミリ秒の位相を逆転させる活動が有名であり，この現象に相当

すると考えられる（サルでは10/20ミリ秒）。

5. 後期活動

三相構造を示し，数ミリ秒の間隔で順次伝えられてゆく活動を初期活動と呼ぶことにすると，複数の初期活動連鎖の後に出現する活動は明瞭に活動様式が初期活動とは異なっており（図2），これらを後期活動と呼ぶことにする。

後期活動は，①最初の皮質活動から概ね30ミリ秒後に開始し，②初期活動のような短潜時での位相逆転がなく，③持続が長い，などの特徴を示す。初期活動と同様にこれらの特徴はすべての感覚系に共通しており，共通した処理様式があるものと考えられる。触覚および痛覚での後期 S2 や島，聴覚の PT (planum temporale)，視覚の V4 などが後期活動に含まれる。

後期活動はいずれの初期活動よりも相当応答潜時が長く，4~5ミリ秒で順次伝えられてゆく初期活動のタイミングはあてはまらない。たとえば，触覚の後期 S2 活動の立ち上り潜時は45ミリ秒であり，これは3b野，1野，5野，初期 S 2 活動の立ち上り潜時よりも23~30ミリ秒遅く，どの領野に活動を依存しているにしても4~5ミリ秒の潜時差では説明がつかない。このような活動特性から，後期活動と初期活動は興奮の機序も，役割も異なっていると考えられる。興味深いことに，覚醒サルの CSD 研究でも同様の知見が得られている。広範囲の視覚野でフラッシュ刺激に対する応答を調べた Schroeder らの報告では¹⁵⁾¹⁶⁾，V1, V2, V5などの領野では応答潜時が短く，かつ初期第Ⅳ層の活動とそれに引き続くⅡ/Ⅲ層の活動からなる典型的な feedforward パターンを示すのに対し，V4では立ち上り潜時が遅いのみならず初期の活動がⅣ層ではなく幅広い層で同時に生じる feedback あるいは lateral パターンを示す。さらに同時に記録された活動電位記録から，初期が興奮ではなく抑制であると推定されている。これらの知見から，明らかに初期段階と後期段階では処理様式が異なり，したがって担う役割も異なっているであろうと推定される。

われわれは、初期活動は情報を修飾しつつ素早く次の階層へ伝達するのが主な役割であり、後期活動は一定レベルまで洗練された感覚情報を認知するための役割を持つのではないかと考えている。破壊あるいはヒト患者での機能障害の研究での、高階層の障害が特定の認知を障害する知見もこれを支持すると考える。認知が成立するには一定時間持続する活動が必要であろうと想像され、数ミリ秒の時間差で次々と活動する初期活動は認知に直接かかわるとは考えにくい。

まとめ

1. 感覚情報は基本的に隣接する領野へ約5ミリ秒の潜時で順次伝えられ、その結果一定方向へ向かう処理の流れを形成する。並行する複数の処

理経路があり、並列階層処理の概念に一致する。主に動物実験でのデータを基にした階層処理仮説は、ヒト感覚情報処理にも広く適用できると思われる。

2. 初期活動はすべて活動の向きを約10ミリ秒間隔で逆転させ、異なる皮質層の連続的活動を示す。階層処理初期段階での共通する層内伝導様式が示唆される。

3. 後期活動は持続が長く、興奮様式が明らかに初期活動とは異なる。後期活動は、最小単位で受容された感覚情報が一定レベルまで洗練され、機能的な特性を獲得した後に情報を受け取り、認知にかかわるのではないかと推定される。

4. 初期活動の位相逆転や、活動タイミング、あるいは初期活動とは全く異なる後期活動の活動様式は、サルでのCSD研究の知見と類似する。

文献

- 1) Hubel DH, Wiesel TN: Receptive fields, binocular integration and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol (Lond)* 160: 106-154, 1962.
- 2) Rockland KS, Pandya DN: Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res* 179: 3-20, 1979.
- 3) Felleman DJ, Van Essen DC: Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1: 1-47, 1991.
- 4) 岩村吉晃: タッチ. 医学書院, 2001.
- 5) Kaas JH, Nelson RJ, Sur M et al: Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science* 204: 521-523, 1979.
- 6) Ungerleider LG, Mishkin M: Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW, editors. *Analysis of visual behavior*. Cambridge, MA: MIT press. p549-586, 1982.
- 7) 中川秀樹: 電流源密度解析によるウシガエル視覚情報処理機構とその脳内表現の研究. *比較生理生化学* 17: 75-91, 2000.
- 8) Inui K, Tran TD, Qiu Y et al: A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 120: 235-48, 2003.
- 9) Inui K, Wang X, Qiu Y et al: Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci* 18: 2859-2866, 2003.
- 10) Inui K, Wang X, Tamura Y et al: Serial processing in the human somatosensory system. *Cereb Cortex* 14: 851-857, 2004.
- 11) Inui K, Okamoto H, Miki K et al: Serial and parallel processing in the human auditory cortex: a magnetoencephalographic study. *Cereb Cortex* 16: 18-30, 2006.
- 12) Inui K, Kakigi R: Temporal analysis of the flow from V1 to the extrastriate cortex in humans. *J Neurophysiol* 97: 775-784, 2006.
- 13) Andersen RA: Encoding of intention and spatial location in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* 5: 457-469, 1995.
- 14) Komatsu Y, Nakajima S, Toyama K et al: Intracortical connectivity revealed by spike-triggered averaging in slice preparations of cat visual cortex. *Brain Res* 442: 359-362, 1988.
- 15) Schroeder CE, Mehta AD, Givre SJ: A spatiotemporal profile of visual system activation revealed by current source density analysis in the awake macaque. *Cereb Cortex* 8: 575-592, 1998.
- 16) Givre SJ, Schroeder CE, Arezzo JC: Contribution of extrastriate area V4 to the surface-recorded flash VEP in the awake macaque. *Vision Res* 34: 415-428, 1994.

痛みの脳内機構*

乾 幸 二** 柿 木 隆 介

Key words : electroencephalography, magnetoencephalography, pain cognition

はじめに

痛み(pain)は実質的あるいは潜在的な組織障害に伴う不快な感覚的、情動的体験である。したがって、痛みは個人的な内的体験であり、覚醒レベルや注意、その時の活動状況などによって大きく影響される。一方、侵害受容(nociception)は侵害受容器の興奮から大脳に至る独自の伝導路(nociceptive system)の神経活動を指し、主観的な要素は含まない。このような定義に従えば、末梢での侵害受容のない痛み(例えば幻肢痛)や、痛みを伴わない侵害受容(スポーツ中の外傷)があり得る。本稿では侵害刺激により惹起される痛み(侵害受容性疼痛, nociceptive pain)を考察する。われわれは正常なヒトを対象としているため、nociceptive systemの活性化は痛みの認知を伴い、したがって侵害刺激により惹き起こされる脳活動には一次的な神経活動のほかに痛み認知に関連する神経活動も含まれることになる。両者の区別は困難であるので、結局侵害刺激に伴う脳活動全てを取り扱うことになる。

I. Nociceptive system

1. 侵害受容器(nociceptor)から視床

末梢に加えられた侵害刺激は特殊な受容器(nociceptor)を活性化し、A-deltaおよびC線維という細い求心性神経線維によって中枢側へ伝えられる。一次求心性神経線維の大部分は後根から脊髄に入る。脊髄後角には侵害受容器からの信号を上位中枢へ伝える二次細胞があり、侵害受容線維のみから入力を受ける特異的侵害受容細胞(nociceptive specific, NS)^{9,53)}と、触覚刺激から侵害刺激に至る種々の強さの刺激に対して段階的に発火を増加させる広作動域細胞(wide dynamic range,

WDR)^{59,83)}の二種類がある。侵害刺激に特異的に応答する細胞の存在はいわゆるパターン説に従わない侵害情報処理の存在を示し、Kumazawa, PerlらのグループによるNS細胞の発見は痛覚研究の発展に大きく貢献した。NS細胞は主に第I層に、WDR細胞は第V層にある。両者とも脊髄視床路(spinothalamic tract, STT)を上行し視床に投射するが、脊髄視床路での伝導速度が明らかに異なり⁸⁰⁾、異なる伝導路を介して視床へ投射する可能性を示唆する。I層の細胞の軸索は外側STTを上行し、V層の細胞では軸索は腹側STTに集中しており、両者は解剖学的に明瞭に区別されるという報告¹⁴⁾はこれを支持する。ヒトでは、STTの切除が疼痛治療に有効であること⁷⁴⁾、STTの刺激が限局した部位の痛みを惹起すること^{3,58,74)}などから他の哺乳類と同様にSTTが侵害情報伝達に関わっていると考えられる。ヒトで、上記の二種類の異なるSTT経路を機能的に分離した研究はないが、最近当教室で行った誘発電位を用いた検討では、侵害情報が少なくとも二種類の異なる伝導速度の脊髄内経路を経て皮質に伝えられるという結果を得ており⁸¹⁾、これらがI層とV層の細胞に由来する2つの伝導経路を反映すると考えている。

後角I層の細胞とV層の細胞は異なる脊髄経路を経て異なる視床部位へ投射する。前者は主にVMpo (posterior part of the ventral medial nucleus)やMDvc (ventral caudal portion of the medial dorsal nucleus)に¹²⁾、後者は主にVP (ventral posterior nucleus)⁷⁹⁾に投射する。VPI (ventral posterior inferior nucleus)には両者が投射する細胞がある¹⁾。ただ、VMpoについてはその存在を疑問視する研究者もあり⁸⁷⁾、議論は現在も続いている^{17,29)}。これらの視床核は異なる皮質

* Central Mechanisms of Pain Perception

** 自然科学研究機構・生理学研究部・統合生理研究系感覚運動調節(〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38) Koji Inui, Ryusuke Kakigi : Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, 38 Nishigo-naka, Myodaiji-cho, Okazaki-shi, Aichi 444-8585, Japan

部位に投射する。したがって、侵害受容器により受容された信号は、明らかに異なる並行した上行路を介して異なる皮質部位へ伝えられる。視床の外側核群とその投射部位は外側系(lateral system)、内側核群とその投射部位は内側系(medial system)と称される。このような単純な二分が複雑な痛覚系を十分説明できるとは思えないが^{15,67)}、2つの経路の主な始点であるNS細胞とWDR細胞は異なる情報を上位中枢へ伝えているのであり、独立した、あるいは少なくとも一部独立した機能的に異なる2つ以上の侵害情報処理経路が存在することは明らかである。

2. 皮質

近年の機能的脳画像研究は侵害刺激により第一次体性感覚野(SI)、第二次体性感覚野(SII)、島、帯状回などの複数の大脳皮質領域が活性化されることを明らかにしている⁷²⁾。痛覚受容に複数の皮質領域が関与することは、サルでの実験結果でも支持されている。すなわち、侵害刺激に応答する細胞がこれらの部位で証明されている。しかしながら、他の感覚系と比べるとまだ不明な点も多く残されている。

A) 第一次体性感覚野(primary somatosensory cortex, SI)

動物実験では、侵害刺激に応答するSI細胞の存在がラット⁵⁴⁾、キャット^{44,57)}、サル^{5,10,50,51)}で証明されている。視床からの入力では外側核特にVPL(ventral posterior lateral nucleus)からSIへの投射が重要であることが示されている^{28,49)}。例えばKenshaloらは⁴⁹⁾侵害刺激に応答するVPLの細胞を同定した後にSIを電気刺激し、侵害刺激応答VPL細胞の90%がSIの刺激に逆行性に応答することを示した。この研究では侵害受容VPL細胞の多くが腹側部STTの電気刺激に順行性に応答することも示しており、侵害情報処理における腹側STT(おそらくV層由来)-VPL-SI経路の重要性を見事に証明している。SIの侵害受容細胞の多くは比較的小さな受容野を持ち^{49,50,54)}、受容野への機械的あるいは温熱による刺激強度を増すごとに段階的に発火を増加させる^{10,49-51,54,57)}。発火頻度は侵害刺激に伴う行動指標と相関している⁵¹⁾。これらのことから、SIの侵害受容細胞は侵害情報の判別的側面に関与していると考えられる。SI侵害受容細胞の反応特性はNS細胞とWDR細胞で異なっており、機能的な役割分担があると推定されるが、この点は後述する。

ヒトでの臨床的観察では、1911年にHeadとHolmes³³⁾により体性感覚野の障害があるにもかかわらず痛

覚受容が障害されていない患者が報告され、ヒト体性感覚野が痛覚受容に関与しないとの考えを広めることに貢献した。しかしながらその後の多くの報告は、中心後回を含む障害が痛覚受容を低下させることを示した^{56,70)}。中心後回を外科的に切除すると痛覚が著しく低下するとの報告より⁷¹⁾、1950年頃には除痛治療として体性感覚野の切除が試みられ、一定の効果はあったようである²¹⁾。一方SIの電気刺激では、頻度は稀であるが一定の条件を満たした刺激は確かに限局した体部位の痛み感覚を惹起させる。SIに存在する侵害受容細胞の割合からすると刺激により痛み感覚が誘発される頻度は低すぎるように思われるが、これは低閾値機械的受容体応答細胞(触覚)を同時に刺激したために侵害受容細胞の活動が抑制された結果かもしれない。われわれは最近、触覚刺激による侵害受容系の強力な抑制が皮質レベルで生じることを見出した⁴⁰⁾。

ヒトの電気生理学的手法を用いた研究では、脳磁図を用いてPlonerら^{62,64)}とKandaら⁴⁸⁾が相次いでレーザー刺激によるSI活動を報告した。この報告はその後表皮を電気刺激するわれわれの研究でも確認された³⁶⁻³⁸⁾。いずれの報告でも、侵害刺激に伴うSI活動の位置は触覚刺激の際の3b野の活動部位と異なっており、おそらく1野であると結論している(図1B)。活動部位については、サルの侵害受容細胞は3b野と1野の境界領域あるいはさらに後方にある、とするKenshaloらの報告⁵²⁾とも一致する。このことは、侵害受容系がSIにおいて触覚とは異なる処理経路を持つことを示している。サルでは3a野でも侵害刺激に忠実に応答する細胞が記録されており⁷⁸⁾、この部位を重視する立場もある¹⁵⁾。図1CはSI活動部位を触覚と痛覚で比較したものである。SIは解剖学的に4つの領域、すなわち3b野、3a野、1野、2野から成り、それぞれが完全な体表地図を持つ⁴⁶⁾(実際には受容野は中心後回を後方へいくほど複雑であり、体表地図も後方の領域ほど明瞭でないとする考え⁴³⁾が正しいように思われる)。したがって、ヒト侵害受容系では少なくとも1つの3b野以外の領域が関与していることになる。

SIの活動は当初、SIIと並行すると考えられた。すなわち、それぞれが視床から入力を受けて独立して活動するというもので、SIとSIIの活動の立ち上がり潜時に差がないという所見^{36,48,62)}に基づいている。このような様式はヒト触覚情報のSIからSIIへの階層的処理³⁹⁾とは異なっており、受け入れるにはやや違和感がある。動物の触覚情報処理では、SIとSIIの活動が並行するのは類人猿以外の下等哺乳類であり、サル

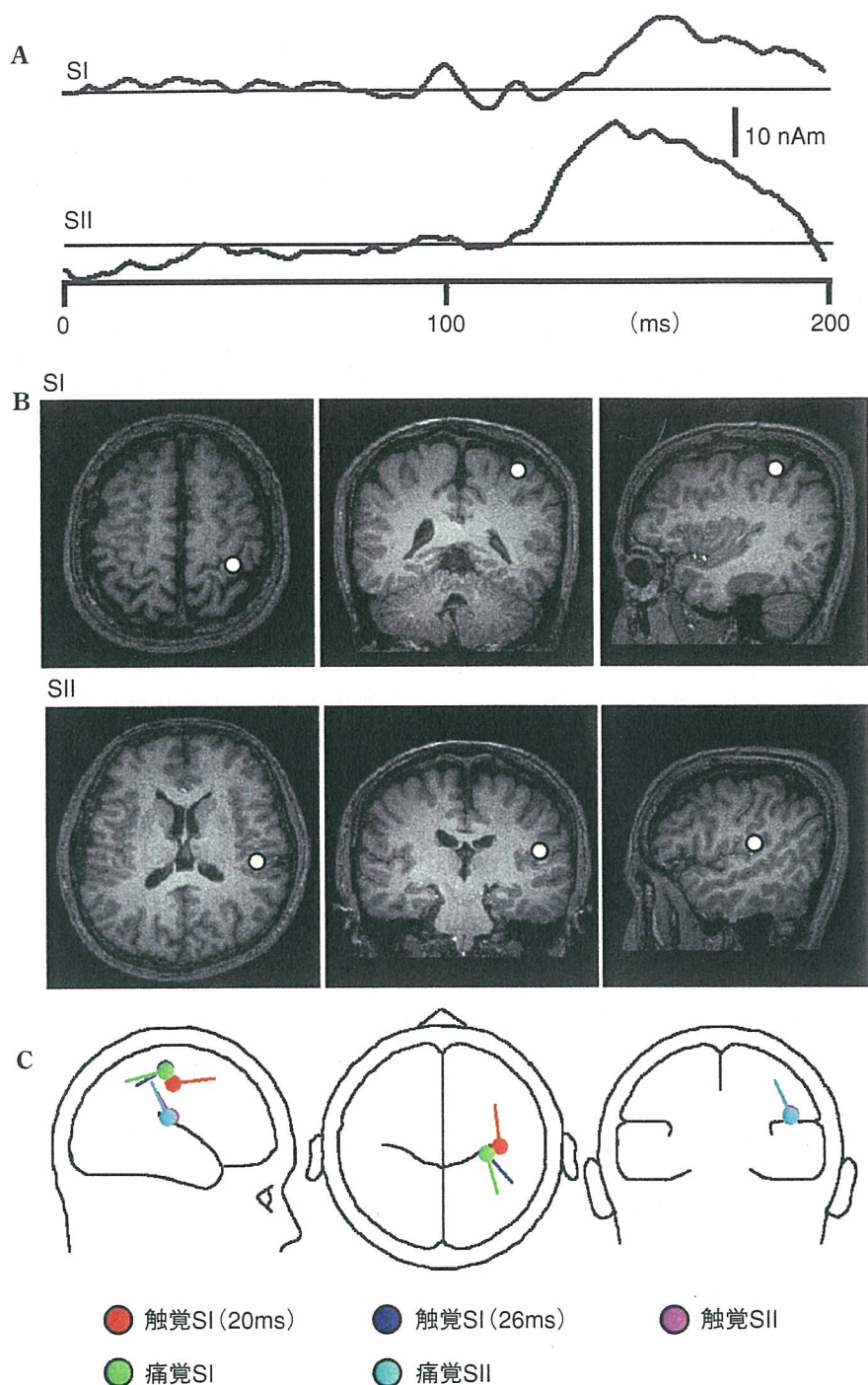


図1 脳磁図により記録された第一次および第二次体性感覚野の侵害刺激に対する反応。左手背への表皮内電気刺激により誘発された皮質磁場反応を解析した結果を示す。Aは第一次(SI)および第二次(SII)体性感覚野の活動時間経過。SIIの立ち上がり(約110ミリ秒)にやや先行して、SIの早期活動が認められる。Bは磁場活動から推定された活動源位置を被験者のMRI画像に重ね書きしたもの。SIの双極子は中心後回のanterior crown付近にあり、Brodmann分類の1野に相当する。SIIの双極子はシルビウス裂上壁の後部にある。CはSIとSIIの活動部位を痛覚と触覚で比較したもの。痛覚ではSIの活動部位は、3b野に認められる触覚の初めの活動(20ミリ秒)よりも内側、後方にあり、触覚刺激の際の二番目の活動(26ミリ秒)とはほぼ同じ位置である。SIIの双極子位置は痛覚と触覚で差がない。(文献37より改変引用)

の中でもガラゴのような下等なものではSIとSIIは並行する^{26,27,65}。われわれが最近行った研究では、SIの早期活動は明らかにSIIの活動に先行しており^{37,38}、SIとSIIの連続的活動を示唆している(図1A)。このような様式は、類人猿でのこれらの部位間の強い連絡を示した解剖学的所見^{22,45}とも一致する。サルでの解剖学的研究は、わずかながらVPI (ventral posterior inferior nucleus)からSIIへの直接の投射を認めており²⁴、STT-VPI-SIIの直接投射を重視する立場もある⁷³。しかしながら、このような解剖学的連絡は必ずしも信号を順次伝えるfeedforward projectionを反映しているとは限らない。Ponsら⁶⁵はマカクサルを用いて、SIを破壊するとSIIの細胞は皮膚の強い刺激にも応答しなくなることを示し、視床からSIIへの直接投射はそれ単独ではSII細胞を活動させる機能がないと結論している。これらの所見より、われわれが観察したSIからSIIへの連続的活動は妥当と考えるが、初期SI活動は極めて微弱であり、まだ追試されていない。

侵害刺激に伴うヒトSIの活動は明瞭な somatotopyを示し^{61,76}、その活動強度は痛みの程度と相関し⁷⁷、SIの障害は侵害刺激の部位や強度の認知を阻害する⁶³。したがって、SIは侵害情報の判別的側面に関与していると考えられ、前述のサルでのデータとも一致する。侵害情報処理では最も重要な判別は部位の判断であろうと思われるが、これは緻密な運動のために必要な複雑な触覚情報処理と比べて明らかに単純である。侵害情報処理では3b野の活動が欠如しているという脳磁図研究の所見は^{37,48,64}、侵害情報処理判別的側面の単純性を反映したものかもしれない³⁷。

機能的脳画像研究では、Bushnellら⁷の集計によると約半数の研究が侵害刺激に伴うSIの活性化を認めている。約半数でSIの活動が認められなかった最大の理由は、侵害刺激に伴うSI活動が極めて微弱であるためと考えられる。例えばわれわれの脳磁図を用いた初期の研究では³⁶、非常に弱い侵害刺激(visual analog scale, VASで2~3)でも明瞭な皮質活動が記録できるもの(主にシルビウス裂付近の活動)、それに先行する極めて微弱な初期SI活動を見逃している。言い換えれば、痛み受容に十分な低強度の侵害刺激は極めて微弱な初期SI活動にもかかわらず大きな後期活動を生じることを意味している。視覚研究での全視野フラッシュ刺激や、聴覚研究でのブロードバンドのクリック音刺激に相当するような広範囲侵害刺激を用いればより大きなSI活動が記録されると思われるが、実際的ではない。脳磁図を用いた研究では初期SI活動に加えて後期SI活動が認められる。後期SI活動は

初期活動に比べて振幅が大きく、初期活動のような短時間で位相を逆転させるような構造がなく、また持続が長い³⁷。したがって、fMRIで観察されるSI領域の血流増加は、主に後期成分によるものと推定される。後期SI成分は、被験者の注意によって著明に増強し睡眠中にはほぼ消失する⁸⁴ことから、刺激の認知や被験者の内的体験に関わる活動であると考えられる。痛覚関連の画像研究が盛んになり始めた1990代初期の研究の中では、Talbotら⁷⁵のPETを用いた研究が明瞭なSIの活性化を認めている。この研究ではサーモードによる刺激を前腕の6カ所に呈示しており、このような複数箇所刺激が部位判定のタスクを生じた結果、後期SI成分が増強したとも考えられる。

B) 第二次体性感覚野(SII)

ヒト脳磁図研究では、SIIの活動は侵害刺激により誘発される磁場活動の主体を成すものであり、各種侵害刺激でSIIの活動が観察されてきた。すなわち、レーザー刺激^{47,85}、炭酸ガスによる鼻粘膜刺激^{32,34}、歯髄電気刺激³¹、表皮内電気刺激^{36~38,61,84}などである。脳画像研究でも侵害刺激によるSIIの活性化は非常に安定して観察される⁷²。ところが動物実験ではSII領域に見い出される侵害受容細胞は少数であり、ヒトのデータとギャップがある。例えばDongら¹⁹の報告では、SII領域で記録した体性感覚刺激応答細胞のうち侵害受容細胞はわずか4%であった。なぜこのような差が生じるのかは現在のところ明らかではないが、以下の可能性が考えられる。

1) SIIは鳥に近い位置にありヒトの研究で両者を完全に区別することは難しい。動物の報告では鳥には侵害受容細胞が存在し、SIIと比べると高い頻度で見い出される。したがって、ヒト脳磁図研究で記録されたシルビウス裂付近の活動が少なくとも一部鳥の活動を含んでいる可能性がある³⁸。

2) 一般的にヒトSIIと称されているシルビウス裂上壁の領域が、解剖学的に動物のどの領域に対応するのか定かではない。動物実験では、侵害受容細胞は触覚刺激に反応するSII細胞よりもやや後方の領域で多く観察されるとされている^{19,69,86}。したがって、動物実験で記録範囲を拡大すればより多くの侵害受容細胞が観察される可能性がある。特に探索刺激として触刺激を用いている研究では、細胞の母集団に既にバイアスがかかっていると考えられる。

3) 動物実験では侵害刺激として強い圧刺激やピンチを用いており、痛覚と同時に触覚も刺激している。単一細胞記録を取る際にレーザー刺激を探索刺激として

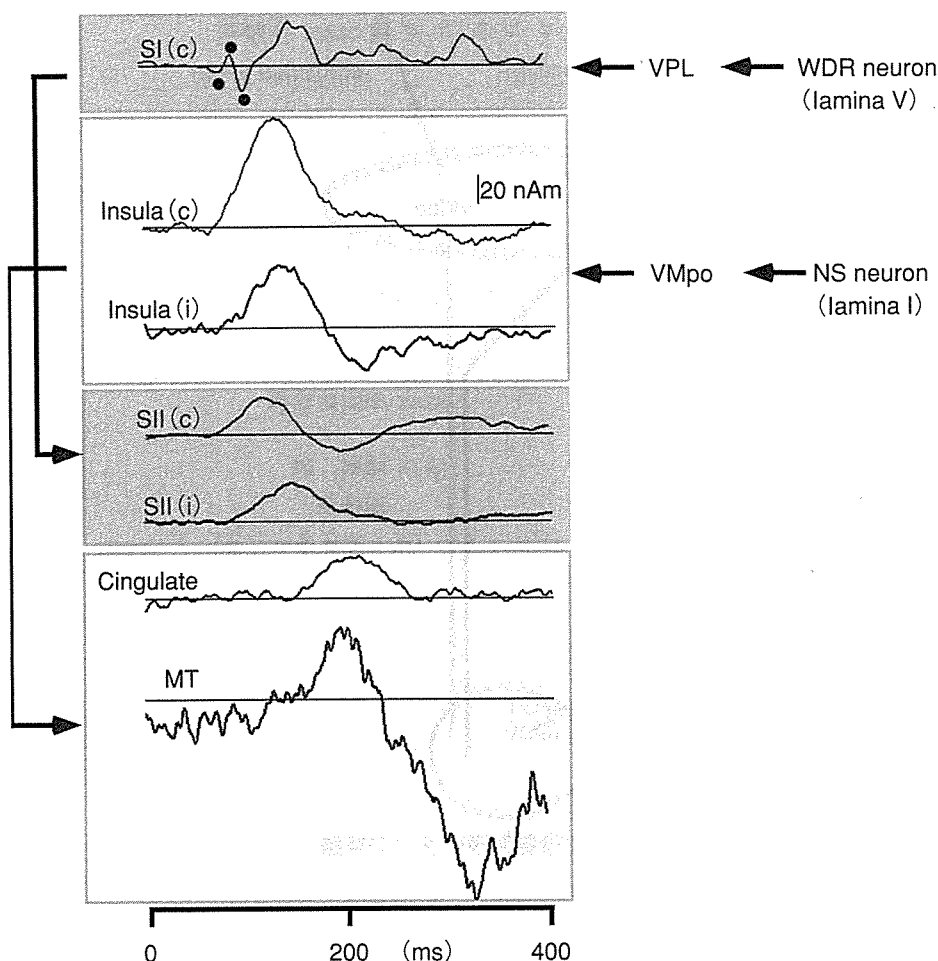


図2 侵害刺激に伴う皮質活動の時間経過。左手背への表皮内電気刺激により誘発された皮質活動を示す。最初の活動は約10ミリ秒間隔で位相を数回逆転させるSIの活動であり、両側SIIと島の活動がこれに続く。SIIと島の活動頂点(約150ミリ秒)付近で、前部帯状回(ACC)と内側部側頭葉(MT)の活動が開始する。刺激同側(i)のSIIおよび島活動はそれぞれ刺激対側(c)よりも立ち上がり10-20ミリ秒遅れる。これは刺激同側反応が脳梁を介した対側からの入力で生じたことを示唆する。サルでの知見と合わせて、脊髄第V層(WDR細胞)-VPL-SI-SIIの経路と、脊髄第I層(NS細胞)-VMpo-島-辺縁系の経路の活動ではないかと考えられる。(文献38より改変引用)

用いるようなことは現実的ではなく仕方がないことだろうと思われるが、触覚と痛覚の相互作用が発生した可能性が否定できない。われわれの研究では侵害刺激に対するSIIの活動は、同時に同じ部位に触覚刺激を加えたとほぼ消失してしまう⁴⁰⁾。したがって、選択的な侵害刺激を用いれば、動物実験でもより多くのSII侵害受容細胞が見つかるかもしれない。

4) SIIがヒト侵害受容に特に重要な役割を果たしている可能性はある。

SII侵害受容細胞の機能的役割についてはまだほとんどわかっていない。動物実験でのデータが乏しいことが一番の原因である。一般的にSII侵害受容細胞は大きく複雑な受容野を持ち、他の感覚系からの同時入力をしばしば受ける⁸⁶⁾。侵害刺激の強度変化に伴っ

て発火頻度を変化させず¹⁹⁾、明らかにSI細胞とは特性が異なっている。SIは主にSIIに投射し、SIIは島や辺縁系に投射する。したがって、SIIは判別的側面よりもむしろ刺激の認知や学習などの高次機能に関わっていると推定されるが、証拠はまだ乏しい。

C) 島

動物の報告ではサル^{69,88)}とラット^{30,42)}で島の侵害受容細胞の存在が確認されている。受容野は大きく^{69,88)}、内臓⁴²⁾、味覚³⁰⁾あるいは圧受容器^{30,88)}などからの同時入力を受ける細胞が多い。したがって、島は侵害刺激を含む各種刺激に伴う内的環境の変化を統合する機能を持つと考えられる。脊髄後角第I層の細胞が侵害情報に加えてかゆみ、温度あるいは筋肉の情

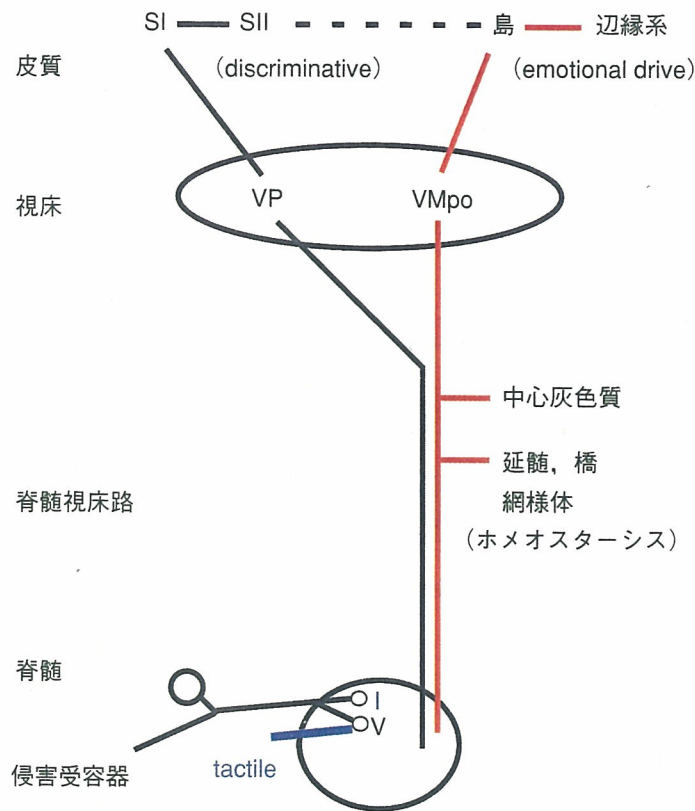


図3 侵害情報処理の2つの経路

報を受けることから、I層-視床 (VMpo, MDvc)-島の経路を interoceptive pathway とする考え方もある¹⁶⁾。筆者らは、島が生体にとっての警告信号を統合する部位ではないかと考えており、島を interoceptive cortex とする点には賛成であるが、痛覚認知は明らかに外的要因を含んでおり、完全に外的要素を排除している点には必ずしも賛成できない。解剖学的にも島は感覚野と辺縁系の間中に位置する²³⁾。しかし、島を障害された患者が asymbolia for pain (刺激は認知するがそれに伴う情動変化や行動が欠如する)に加えて、生体にとって脅威となるような視覚、聴覚刺激にも反応しなくなる⁴⁾は、刺激によって生じる主観的な情動体験やそれに伴う行動が阻害されていることを示し、島を interoceptive cortex とする考えを支持するようと思われる。

ヒト機能的脳画像研究では、島は非常に安定して侵害刺激によりその活性化が認められる部位である。侵害刺激に伴う活性化は前-中部にあり、触覚刺激に伴う活動部位よりも前方にある^{11,18)}。島は底部を要とした扇型をしており、数個の島回が前後方向に配列している^{2,82)}。痛覚と触覚は異なる島回で処理されるものと考えられる。Dostrovsky と Craig²⁰⁾の報告によれば、前-中部島には侵害受容細胞があり、ヒトでの研究結

果と一致する。島の活動のタイミングについては、電気生理学的研究が少なくまだ一定した所見が得られていない。島の活動が初期 SI 活動とほぼ同時に開始し、SII の活動に先行するとの脳磁図の報告³⁸⁾と、SII の活動より 50 ミリ秒ほど遅れるとする脳内電極を用いた誘発電位研究の報告²⁵⁾がある。島は視床および SII から入力を受けるが SI からの投射はサルでは否定的であり、前者では視床-島の経路を、後者では SII-島の経路の可能性を論じている。しかしながら Frot ら²⁵⁾の報告では SI の活動が同定されておらず、両報告の単純な比較はできない。

図2は左手背への侵害刺激(表皮内電気刺激)による各皮質活動の時間経過を示したものである。SI が最初の活動であり、初期活動は約 10 ミリ秒間隔で数回活動の向きを逆転させる。このような活動様式は感覚系を問わず初期処理過程に出現し⁴¹⁾、痛覚情報処理の初期過程を反映するものと考えられる。SI とほぼ同時に両側島が活動し、わずかに遅れて両側 SII が活動を開始する。島の活動頂点付近では前部帯状回と側頭葉内側部(扁桃体付近)が活動を開始する。この結果より、われわれは SI-SII の経路と島-辺縁系の経路を考えている。おそらく前者は脊髄第 V 層-VPL を経て活動したものの、後者は第 I 層-VMpo の経路ではない

かと考えている。

II. 特異的侵害受容細胞(NS)と広作動域細胞(WDR)

侵害受容器の情報は脊髄後角の二次細胞レベルで二手に分かれて処理される(図3)。1つは侵害受容器からの線維にのみ応答するNS細胞で、他方が低閾値機械的受容器からの情報にも応答するWDR細胞である。それぞれ異なる脊髄経路を経て異なる視床部位に投射し、それらの視床部位は異なる皮質部位へ投射する。したがって、それぞれ機能的にも異なっているに違いないのだが、どのような役割分担があるのかまだ十分には明らかにされていない。NS細胞の経路を重視する立場とWDR細胞を重視する立場の対立が現在も続いている。議論が激しいあまり、それぞれが自分の立場に有利な情報だけを提供しているふしがあり、第三者には結局どのデータを信用すればよいのかわかりにくい。それぞれ説得力のあるデータを提供しているが、WDR細胞だけでほぼ全ての痛覚認知が説明できる、とする意見は理解しにくい。WDR細胞は侵害レベルの強い刺激に対して最大の興奮を示すが、軽い触覚刺激にも応答して発火するのであり、この細胞がいかんして痛覚独自の認知を生じるのか説明がつかない。侵害刺激が刺すような痛みだとか、燃えるような痛みだとか認知されるには、それぞれの感覚に特有の経路がなくてはならないと考えるのが自然と思われる。

脊髄では、NS細胞は主に第I層に、WDR細胞は主に第V層にある^{9,53)}。NS細胞はA-delta侵害受容器あるいはC侵害受容器から入力を受け、背景活動は乏しい(C受容器)か全くない(A-delta受容器)。小さな受容野を持ち、明瞭な体部位再現(somatotopy)がある。一方WDR細胞は皮膚機械的受容器、深部受容器、A-delta侵害受容器、C侵害受容器から直接の入力を受け、高い背景活動を示す。通常受容野は大きく明瞭な somatotopy を示さない。また、刺激強度(圧力、温度、深部、内臓)の増加に伴って発火頻度を増加させる。このような反応特性は、上位中枢でみられる細胞にもあてはまる。サルの視床では、Apkarianらの報告¹⁾によれば、侵害受容細胞の割合はVPLとVPMで約9%、VPIで50%である。VPL侵害受容細胞のうちWDR細胞はおよそ90%を占め^{1,49)}、NS細胞はなかったとする報告^{8,60)}と合わせてVPLにおけるWDR細胞の優位性は明らかである。ヒトでもこの部位からはWDR細胞のみが記録されたとする報告がある⁵⁵⁾。VPMでは82%がWDR細胞である⁶⁾。同様に、SIにおいてもWDR細胞が優位であり、報告されているWDR細胞の割合は80~96%である^{10,51,52)}。SIIはデータが少

ないため詳細な割合は不明である。脊髄第V層-VPL-SI経路でのWDR細胞の優位性はWDR細胞の痛覚受容、とりわけ判別的側面での重要性を示唆すると考えられるが、単に記録されたWDR細胞の割合が高いだけでは他の経路の重要性を否定することはできない。しかも、単一細胞記録でのWDR細胞の優位性そのものがバイアスのかかったデータである可能性がある。NS細胞は侵害刺激にのみ反応するのであり、かつ自発活動をほとんどもたない。したがって、単一細胞記録でNS細胞を見つけるのは非常に苦勞のいる作業であろうと想像される。脊髄視床路を上行する神経軸索の約半数がI層のNS細胞由来であること¹³⁾は、視床や体性感覚野でのWDR細胞の優位性を疑わせる材料の1つである。WDR細胞を重視する立場の主張⁶⁶⁾に従えば、SI, SIIの情報は続いて島や扁桃核、海馬へ伝えられ、痛覚受容の感情、情動的側面にも寄与する。したがって、脊髄第V層に始まる経路は、痛覚受容のほぼ全てを説明できる。

一方、NS細胞が優位あるいはWDR細胞と同等の割合で見い出される視床部位としてはVPI¹⁾、VMpo¹²⁾、MDvc (ventral caudal portion of the medial dorsal nucleus)などがある。いずれも脊髄第I層からの投射を受ける部位であり、I層NS細胞の情報を受け取る細胞群であろうと考えられる。皮質では島の背側部にNS細胞集団が記録される部位がある²⁰⁾。この部位はVMpoから強い投射を受けるといふ¹²⁾。また、ヒトの単一細胞記録では前部帯状回(ACC)にNS細胞が存在することが証明されており、MDvcからの投射によるものと推定される。したがって、脊髄第I層-VMpo-島の経路と脊髄第I層-MDvc-ACCの経路があると推定される(ヒトの脳磁図でのデータではACCの活動は潜時が遅く、概ね島の活動頂点付近で開始する³⁸⁾。したがって、少なくともヒトでは島を経由するACCの活動が痛覚受容に関わっていると考えられる)。島の障害が asymbolia for pain を惹起することから⁴⁾前者の経路は受容された刺激が自己にとってどのような意味をもつかの判断に関わると考えられる。fMRIでの催眠の手法を用いた研究⁶⁸⁾はACCと侵害刺激による不快感との関連を示しており、後者の経路は侵害刺激に伴う情動変化とそれに続く行動への動機付けに関わるのではないかと想像される。侵害受容細胞は第一次体性感覚野の3a野にも認められ⁷⁸⁾、この活動はVMpoからの投射によると考えられている¹⁵⁾。3a野の活動を重視する立場では、3a野が痛覚受容の判別的側面に重要な役割を果たしている^{15,78)}。脊髄第I層に始まるこれらの経路は、したがって、痛覚受

容のほぼ全てを説明できる,との主張もある。この他, 脊髄第I層に始まる経路にはホメオスタシスに関わる脳幹部位への投射がある¹⁶⁾。カテコールアミン作動ニューロン群, 腕傍核, 中脳中心灰白質などが含まれる。したがって, この経路は侵害刺激に伴う自律神経系の反射に関わっているものと考えられる。中脳中心灰白質は動物が危険にさらされた場合にみられる一連の反応, 防御反応の中核であり, その刺激により自律神経系, 情動, 行動を含めたフルパターンの防御反応が惹起される³⁵⁾。血圧上昇, 心拍増加, 呼吸促進, 消化管への血流減少と骨格筋と心臓への血流増加などに代表される内部環境リセッティング, 怒り反応, 逃避あるいは攻撃行動などである。もし脊髄第I層の侵害受容細胞が防御反応に関わる中脳中心灰白質の細胞を興奮させるなら, この経路の活性化により防御反応の全てを惹起することになる。

侵害情報はNS細胞とWDR細胞という明らかに役割の異なる二種類の細胞で処理されており, それぞれが重要な役割を担っているはずである。おそらく単一細胞記録でNS細胞に遭遇するチャンスが少ないという理由から, どちらかというとなNS細胞の重要性が軽視されてきたように感じられる。

おわりに

痛みは生存のための機能であり, 侵害刺激の意味付けと行動へのドライブがなければ痛覚受容の意味を持たない。したがって, 末梢に加えられた侵害情報がいかにして危険な状況を逃れるための内部環境リセッティングや情動, 行動変化を惹き起こすのかを知ることが重要である。一方, 不必要あるいは過大に生じた痛みはヒトに大きな苦痛を生じるのであり, そのメカニズムと対処法の解明は神経科学に課せられた重要課題の1つである。自分の立場に固執することなく広い視野を持った研究の発展が期待される。

文 献

- 1) Apkarian AV, Shi T : Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociresponsive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *J Neurosci* 14 : 6779-6795, 1994
- 2) Augustine JR : The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res* 7 : 2-10, 1985
- 3) Becker DP, Nulsen FE : Practical aids to control lesion making by percutaneous cordotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 31 : 87, 1968
- 4) Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R : Asymbolia for pain : a sensory-lymbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 24 : 41-49, 1988
- 5) Biedenbach MA, Van Hassel HJ, Brown AC : Tooth pulp-driven neurons in somatosensory cortex of primates : role in pain mechanisms including a review of the literature. *Pain* 7 : 31-50, 1979
- 6) Bushnell MC, Duncan GH, Tremblay N : Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *J Neurophysiol* 69 : 739-752, 1993
- 7) Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JL, Carrier B : Pain perception : is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 7705-7709, 1999
- 8) Casey KL, Morrow TJ : Ventral posterior thalamic neurons differentially responsive to noxious stimulation of the awake monkey. *Science* 221 : 675-677, 1983
- 9) Christensen BN, Perl ER : Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli : marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* 33 : 293-307, 1970
- 10) Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR Jr : Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation : effects of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 63 : 559-569, 1990
- 11) Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC : Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 14 : 4095-4108, 1994
- 12) Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A : A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372 : 770-773, 1994
- 13) Craig AD : Supraspinal projections of lamina I neurons. In : JM Besson and GOH Guilbaud (Eds.), *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Libbey, Paris, pp13-26, 1995
- 14) Craig AD, Zhang ET, Blomqvist A : Association of spinothalamic lamina I neurons and their ascending axons with calbindin-immunoreactivity in monkey and human. *Pain* 97 : 105-115, 2002
- 15) Craig AD : Pain mechanisms : labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26 : 1-30, 2003
- 16) Craig AD : A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends in Neurosci* 26 : 303-307, 2003
- 17) Craig AD : Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 477 : 119-148, 2004
- 18) Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ : Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 80 : 1533-1546, 1998
- 19) Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, Shiwaku T, Kaukoranta EM, Martin RF : Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res* 484 : 314-324, 1989
- 20) Dostrovsky JO, Craig AD : Nociceptive neurons in primate insular cortex. *Soc Neurosci Abstr* 22 : 111, 1996

- 21) Echols DH, Colclough JA : Abolition of painful phantom foot by resection of the sensory cortex. *J Am Med Assoc* 134 : 1476-1477, 1947
- 22) Friedman DP, Jones EG, Burton H : Representation pattern in the second somatic sensory area of the monkey cerebral cortex. *J Comp Neurol* 192 : 21-41, 1980
- 23) Friedman DP, Murray EA, O'Neill B, Mishkin M : Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques : evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J Comp Neurol* 252 : 323-347, 1986
- 24) Friedman DP, Murray EA : Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 252 : 348-373, 1986
- 25) Frot M, Mauguère F : Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 126 : 438-450, 2003
- 26) Garraghty PE, Florence SL, Kaas JH : Ablations of areas 3a and 3b of monkey somatosensory cortex abolish cutaneous responsivity in area 1. *Brain Res* 528 : 165-169, 1990
- 27) Garraghty PE, Florence SL, Tenhula WN, Kaas JH : Parallel thalamic activation of the first and second somatosensory areas in prosimian primates and tree shrews. *J Comp Neurol* 311 : 289-299, 1991
- 28) Gingold SI, Greenspan JD, Apkarian AV : Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex : relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol* 308 : 467-490, 1991
- 29) Graziano A, Jones EG : Widespread thalamic terminations of fibers arising in the superficial medullary dorsal horn of monkeys and their relation to calbindin immunoreactivity. *J Neurosci* 24 : 248-256, 2004
- 30) Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H : Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *J Neurophysiol* 79 : 2535-2545, 1998
- 31) Hari R, Kaukoranta E, Reinikainen K, Houpaniemie T, Mauno J : Neuromagnetic localization of cortical activity evoked by painful dental stimulation in man. *Neurosci Lett* 42 : 77-82, 1983
- 32) Hari R, Portin K, Kettenmann B, Jousmäki V, Kopal G : Right hemisphere preponderance of responses to painful CO₂ stimulation of the human mucosa. *Pain* 72 : 145-151, 1997
- 33) Head H, Holmes G : Sensory disturbance from cerebral lesions. *Brain* 34 : 102-254, 1911
- 34) Huttunen J, Kopal G, Kaukoranta E, Hari R : Cortical responses to painful CO₂ stimulation of nasal mucosa : a magnetoencephalographic study in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64 : 347-349, 1986
- 35) Inui K, Nosaka S : Target site of inhibition mediated by midbrain periaqueductal gray matter of baroreflex vagal bradycardia. *J Neurophysiol* 70 : 2205-2214, 1993
- 36) Inui K, Tran DT, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M, Kakigi R : Pain-related magnetic fields evoked by intra-epidermal electrical stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 113 : 298-304, 2002
- 37) Inui K, Wang X, Qiu Y, Nguyen BT, Ojima S, Tamura Y, Nakata H, Wasaka T, Tran TD, Kakigi R : Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci* 18 : 2859-2866, 2003
- 38) Inui K, Tran DT, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M, Kakigi R : A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 120 : 235-248, 2003
- 39) Inui K, Wang X, Tamura Y, Kaneoke Y, Kakigi R : Serial processing in the human somatosensory system. *Cereb Cortex* 14 : 851-857, 2004
- 40) Inui K, Tsuji T, Kakigi R : Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex*, in press
- 41) Inui K, Okamoto H, Miki K, Gunji A, Kakigi R : Serial and parallel processing in the human auditory cortex : a magnetoencephalographic study. *Cereb Cortex* 16 : 18-30, 2006
- 42) Ito S : Possible representation of somatic pain in the rat insular visceral sensory cortex : a field potential study. *Neurosci Lett* 241 : 171-174, 1998
- 43) 岩村吉晃 : タッチ. 医学書院, 東京, 2001
- 44) Iwata K, Itoga H, Muramatsu H, Toda K, Sumino R : Responses of bradykinin sensitive tooth-pulp driven neurons in cat cerebral cortex. *Exp Brain Res* 66 : 435-439, 1987
- 45) Jones EG, Powell TPS : Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. III. Thalamic connexions. *Brain* 93 : 37-56, 1970
- 46) Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM : Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science* 204 : 521-523, 1979
- 47) Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M, Kitamura Y, Shimoyjo M, Watanabe S : Pain-related magnetic fields following C.O₂ laser stimulation in man. *Neurosci Lett* 192 : 45-48, 1995
- 48) Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Fujiwara N, Yazawa S, Sawamoto N, Matsumoto R, Taki W, Shibasaki H : Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res* 853 : 282-289, 2000
- 49) Kenshalo DR Jr, Giesler GJ Jr, Willis WD : Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 43 : 1594-1614, 1980
- 50) Kenshalo DR Jr, Isensee O : Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 50 : 1479-1496, 1983
- 51) Kenshalo DR Jr, Chudler EH, Anton F, Dubner R : SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res* 454 : 378-382, 1988

- 52) Kenshalo DR, Iwata K, Sholas M, Thomas DA : Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 84 : 719-729, 2000
- 53) Kumazawa T, Perl ER, Burgess PR, Whitehorn D : Ascending projections from marginal zone (lamina I) neurons of the spinal dorsal horn. *J Comp Neurol* 162 : 1-12, 1975
- 54) Lamour Y, Willer JC, Guilbaud G : Rat somatosensory (SmI) cortex : I. Characteristics of neuronal responses to noxious stimulation and comparison with responses to non-noxious stimulation. *Exp Brain Res* 49 : 35-45, 1983
- 55) Lee JI, Dougherty PM, Antezana D, Lenz FA : Responses of neurons in the region of human thalamic principal somatic sensory nucleus to mechanical and thermal stimuli graded into the painful range. *J Comp Neurol* 410 : 541-555, 1999
- 56) Marshall J : Sensory disturbances in cortical wounds with special reference to pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 14 : 187-204, 1951
- 57) Matsumoto N, Sato T, Yahata F, Suzuki TA : Physiological properties of tooth pulp-driven neurons in the first somatosensory cortex (SI) of the cat. *Pain* 31 : 249-262, 1987
- 58) Mayer DJ, Price DD, Becker DP : Neurophysiological characterization of the antero-lateral spinal cord neurons contributing to pain perception in man. *Pain* 1 : 51-58, 1975
- 59) Mendell LM : Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 16 : 316-332, 1966
- 60) Morrow TJ, Casey KL : State-related modulation of thalamic somatosensory responses in the awake monkey. *J Neurophysiol* 67 : 305-317, 1992
- 61) Ogino Y, Nemoto H, Goto F : Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 103 : 821-827, 2005
- 62) Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A : Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 81 : 3100-3104, 1999
- 63) Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A : Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 81 : 211-214, 1999
- 64) Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A : Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 83 : 1770-1776, 2000
- 65) Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP, Mishkin M : Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science* 237 : 417-420, 1987
- 66) Price DD, Verne GN : Does the spinothalamic tract to ventroposterior lateral thalamus and somatosensory cortex have roles in both pain sensation and pain-related emotions? *J Pain* 2 : 105-108, 2002
- 67) Price DD, Greenspan JD, Dubner R : Neurons involved in the exteroceptive function of pain. *Pain* 106 : 215-219, 2003
- 68) Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC : Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277 : 968-971, 1997
- 69) Robinson CJ, Burton H : Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 192 : 93-108, 1980
- 70) Russel WR : Transient disturbance following gunshot wounds of the head. *Brain* 68 : 79-97, 1945
- 71) Russel CK, Horsley V : Note on apparent re-representation in the cerebral cortex of the type sensory representation as it exists in the spinal cord. *Brain* 29 : 137-152, 1906
- 72) Schnitzler A, Ploner M : Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 17 : 592-603, 2000
- 73) Stevens RT, London SM, Apkarian AV : Spinothalamic cortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey. *Brain Res* 631 : 241-246, 1993
- 74) Sweet WH, White JC, Selverstone B, Nilges RG : Sensory responses from anterior roots and from surface and interior of spinal cord in man. *Trans Amer Neurol Ass* 75 : 165-169, 1950
- 75) Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH : Multiple representation of pain in human cerebral cortex. *Science* 251 : 1355-1358, 1991
- 76) Tarkka IM, Treede RD : Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by CO₂ laser. *J Clin Neurophysiol* 10 : 513-519, 1993
- 77) Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Bal-tissen R, Schnitzler A : Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 86 : 1499-1503, 2001
- 78) Tommerdahl M, Delemos KA, Vierck CJ Jr, Favorov OV, Whitsel BL : Anterior parietal cortical response to tactile and skin-heating stimuli applied to the same skin site. *J Neurophysiol* 75 : 2662-2670, 1996
- 79) Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP : The cortical representation of pain. *Pain* 79 : 105-111, 1999
- 80) Trevino DL, Coulter JD, Willis WD : Location of cells of origin of spinothalamic tract in lumbar enlargement of the monkey. *J Neurophysiol* 36 : 750-761, 1973
- 81) Tsuji T, Inui K, Kojima S, Kakigi R : Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. (unpublished)
- 82) Varnavas GG, Grand W : The insular cortex : morphological and vascular anatomic characteristics. *Neurosurgery* 44 : 127-138, 1999
- 83) Wall PD : Cord cells responding to touch, damage, and temperature of skin. *J Neurophysiol* 23 : 197-210, 1960

- 84) Wang X, Inui K, Qiu Y, Kakigi R : Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience* 128 : 177-186, 2004
- 85) Watanabe S, Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama S, Kaneko Y : Pain processing traced by magnetoencephalography in the human brain. *Brain Topogr* 10 : 255-264, 1998
- 86) Whitsel RL, Petrucelli LM, Werner G : Symmetry and connectivity in the map of the body surface in somatosensory area II of primates. *J Neurophysiol* 32 : 170-183, 1969
- 87) Willis WD Jr, Zhang X, Honda CN, Giesler GJ Jr : A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. *J Pain* 3 : 79-94, 2002
- 88) Zhang ZH, Dougherty PM, Oppenheimer SM : Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neuroscience* 94 : 351-360, 1999
-
-

特集「痛みの中枢機構」によせて

柿木 隆介

自然科学研究機構生理学研究所

Introduction

Underlying mechanisms of pain perception in central nervous system

Ryusuke Kakigi (Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences)

近年の痛覚研究の進歩には眼をみはるものがある。特に末梢神経や脊髄での受容体レベルでの研究の発展は目覚ましく、「ペインクリニック」誌の2006年5月号では、大阪医科大学麻酔科学教室の南敏明教授の監修の下に、5つの総説論文が掲載されている。いずれも最先端の研究動向が明快に示され、極めて興味深い特集であった。

痛み研究のもう1つのホットトピックは、本号の特集として取り上げさせていただいた「痛みの中枢機構」である。以前（例えば20年前）は、この分野は末梢神経や脊髄での研究に比べて著しく遅れていた。特に人間を対象とした研究は、適当な研究手法がなかったため、ほとんど手つかずの状態であった。日本ではこの傾向が特に顕著で、日本疼痛学会で私が脳波や脳磁図を用いた研究結果を発表しても、他に類似の発表がほとんどないため、分類不能的な扱いを受けていた。しかし、欧米、特に米国では、脳波や脳磁図のような電気生理学的検査法に加え、ポジトロン断層撮影（PET）や機能的磁気共鳴画像（fMRI）を用いた研究が1990年代に入り急激に増加し、特にfMRIの技術的進歩により、痛覚研究を語る上で、イメージング研究を抜きにしては何も語れない、と言われるほどになってきている。「痛み」は複雑な感覚であり、人間を対象としなければ理解不可能な事項がたくさんある。また、治療を目的とする場合にも、痛覚情報が、脳内でどのように情報処理されるかがわからなければ、evidence-based medicineにはならない。

本特集では、電気生理学的検査（乾先生）、イメージング研究（倉田先生、牛田先生）、それに疼痛の外科的治療（片山先生、山本先生）について、それぞれ、ご自身の研究を中心にして最新の研究成果をまとめていただいた。いずれも読み応えのあるものばかりである。乾先生には、電気生理学的検査の結果の解説のみならず、痛覚認知に関係すると考えられている脳内の各部位の生理的機能についても簡潔にまとめていただいた。この総説を読めば、現在の基礎医学における痛覚認知研究の動向が明確に理解できると思われる。先に述べたように、現在の欧米における痛みの中枢機構研究の中心はfMRIである。fMRIの登場により、脳内のどの部位が痛覚認知に関係しているのかが手に取るようにわかるようになってきた。倉田先生と牛田先生の総説を読んでもいただければ、それが実感できるはずである。日本においても、今後はさらに急速に、痛覚に関するfMRI研究は発展していくものと思われる。電気生理学的研究により痛覚認知の初期活動をミリ秒単位で計測し、さらにfMRIで後期活動、特に辺縁系の活動部位を

正確に知ることができれば鬼に金棒である。

外科的除痛療法は、日本が世界で最も進んでいる分野だといっても過言ではない。特に、今回、総説をまとめていただいた日本大学医学部脳神経外科の片山先生と山本先生は、日本のみならず世界におけるリーダーとして活躍しておられる。日本大学医学部脳神経外科の前任教授である坪川先生がパイオニアとして開拓してこられた道を、しっかりと着実に臨床応用に導いておられることに強い感銘を受けた。この2つの総説を読んでもいただければ、現在の外科的除痛療法の現況と問題点、それに将来の展望が明快に理解できると思われる。

私は、受容体等の研究による新しい鎮痛薬の開発と外科的手法の進歩は、今後の疼痛治療の車の両輪であると思っている。そして、それを支えるのが、電気生理学とイメージングによる基礎的研究である。

今号の特集を読まれることにより、読者の皆さんに私の言わんとする意味が御理解いただければ、監修者として何よりの喜びである。

※ ※ ※

ヒト侵害受容系の電気生理学的検索

乾 幸二

自然科学研究機構生理学研究所感覚運動調節研究部門

要 旨

侵害受容系について、主に生理学的手法を用いた研究のこれまでの成果を要約し、実験上の制限やデータ解釈の難しさを踏まえて考察した。侵害刺激により第一次体性感覚野(S1)、第二次体性感覚野、島、前部帯状回、内側部側頭葉などが活動する。主にS1が弁別的側面に、島が情動-動機づけ側面に、前部帯状回が注意-認知あるいは情動-動機づけ側面に関与すると考えられるが、侵害受容系独自の活動部位、あるいは独自の処理機構についての知見は乏しく、この分野の研究の難しさを示している。(ペインクリニック 27: 1505-1517, 2006)

キーワード：痛み、脳波、脳磁図

はじめに

痛み(pain)は、実質的あるいは潜在的な組織障害を認知し、障害を回避あるいは最小にとどめるための機能である。生存のための非常に重要な機能であるが、回避行動へのドライブには不快な感覚的、情動的体験が必要であり、過剰な痛みはヒトに大きな苦痛を生じる。このような痛みの性質は、痛覚研究にとっても大きな制限となり、他の感覚系と比べて痛覚領域の研究が遅れている理由の1つとなっている。痛覚独自の伝導路、nociceptive system (侵害受容系)による侵害刺激の受容(nociception)は侵害受容性疼痛(nociceptive pain)を伴うため、研究を行う際の侵害刺激は無制限には加えられない。当然のことながら、侵害刺激(組織障害性)そのものの選択や使用方法にも制限がある。このような大きな制限の中で痛覚系の研究は行われ

てきた経緯があり、これまで積み上げられてきた知見にも大きな制限があることを知らなければならぬ。

本稿では、主に生理学的手法を用いた痛覚研究について述べる。

1. 脳波と脳磁図

電気生理学的研究の手法の代表は単一細胞記録であり、動物実験には欠かせないが、特殊な場合を除いてヒトに用いることはできない。脳波や脳磁図は非侵襲的に大脳の活動をリアルタイムに記録する手法で、機能的脳画像研究と比べて時間情報の点で優れている。脳波、脳磁図は、主に錐体細胞に発生した興奮性シナプス後電位(EPSP)を記録する。脳磁図は磁場を計測する手法であるので、正確にはEPSPが発生する際の電気現象(細胞内電流)に伴って発生する磁場を記録する。錐体細胞は大脳皮質に規則

<Special Article> Underlying mechanisms of pain perception in central nervous system

Electrophysiological studies on the nociceptive system

Koji Inui

Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences

正しく垂直に配列しているため、数多くの近接する細胞が同時に活動すると EPSP は加重されて電位を増し、大脳皮質に垂直な方向に電位勾配を発生する。この時、大きな体積導体内にある反対符号の二点電源、つまり小さな電池のようなものを脳内に仮定でき、これを「双極子 (dipole)」という。頭皮上で記録した電位や磁場の分布から逆算して (逆問題を解く) 双極子の位置や信号源としての強さを求める方法を「双極子追跡法」という。ある感覚入力に対して、どの皮質部位がいつ活動したかを知る上では、この手法が不可欠である。本稿で紹介する誘発脳波あるいは誘発磁場の研究では、多くがこの手法を用いている。

2. 活動の部位とタイミング

機能的脳画像研究では、侵害刺激により島/第二次体性感覚野 (S2) 領域 (島を被う前頭葉、頭頂葉、側頭葉領域が弁蓋であるが、本稿では島も含めて弁蓋領域と呼ぶことにする) と前部帯状回が最も安定して活性化され、約半数の報告で第一次体性感覚野 (S1) の活性化が認められている。その他に、視床、補足運動野、dorso-lateral prefrontal (DLPF)、中脳中心灰白質、小脳なども、血流増加部位としてしばしば報告されている。脳波や脳磁図は脳深部の活動の記録には不向きであり、検出される活動は限られている。

1) 脳 波

図 1a にレーザー刺激による誘発脳波の記録例を示す。C₇ 棘突起の右 4 cm の皮膚を、YAG レーザーで刺激して得られたものである¹⁾。通常、誘発脳波で最も安定して記録されるのは刺激後 200 ミリ秒付近 (刺激部位により若干異なる) で陰性 (N2)、300 ミリ秒付近で陽性 (P2) の頂点を示す頭頂 (Cz) 周囲の電位変化である (陰性/陽性頭頂電位)。手背、前腕、足、背中、

顔面などの刺激が報告されており、刺激部位にかかわらず同じ電位分布を示す。前部帯状回がこの活動の責任部位であるとする報告が複数あり²⁾、図 1 の例でも、頭頂電位の主な責任部位は前部帯状回に推定されている。この陰性/陽性頭頂電位に先行して 160 ミリ秒付近に側頭部で最大振幅を示す陰性成分 (N1) (前頭の電極では陽性、P1) が観察される。初期多信号源解析の研究²⁻⁴⁾では、いわゆる S2 を含む両側弁蓋領域の信号源が N1/P1 の責任部位として推定されており、その後の多くの研究がこれを支持している。図 1a でも、N1/P1 潜時の主な活動は両側の弁蓋領域に活動源が推定されている。通常、この活動が最も早い活動であり、しばしば “early response” と表現される。

S1 の活動は Tarkka と Treede²⁾によって初めて報告されたが、その後の多くの研究は S1 の活動を確認できなかった。当時の機能的脳画像研究でも S1 の活性化に関しては結果が一致しておらず、その結果、S1 を重視しない立場を生み出した。Tarkka と Treede の報告では、S1 は弁蓋領域の信号源とほぼ並行して活動していた。興味深いことに、手の刺激と足の刺激で活動部位が異なっており、侵害刺激誘発 S1 活動に体部位再現 (somatotopy) があることを示唆した。その後のいくつかの誘発脳波研究は、レーザー刺激による S1 活動の存在を支持した。例えば、Xu ら⁵⁾は、炭酸ガスレーザー刺激による誘発電位を手と足で比較し、N2/P2 成分の分布は両者に差がなく、N1 成分は足では頭頂付近、手では刺激対側中心もしくは中側頭電極で最大振幅を示すことを示し、N1 成分の主な由来は S1 であると結論した。

2) 脳 磁 図

侵害刺激による誘発磁場の主な責任部位は両側の弁蓋領域であり、各種侵害刺激 (ガスによる鼻粘膜刺激、歯髄電気刺激、炭酸ガスレーザー、YAG レーザー、表皮内電気刺激) により

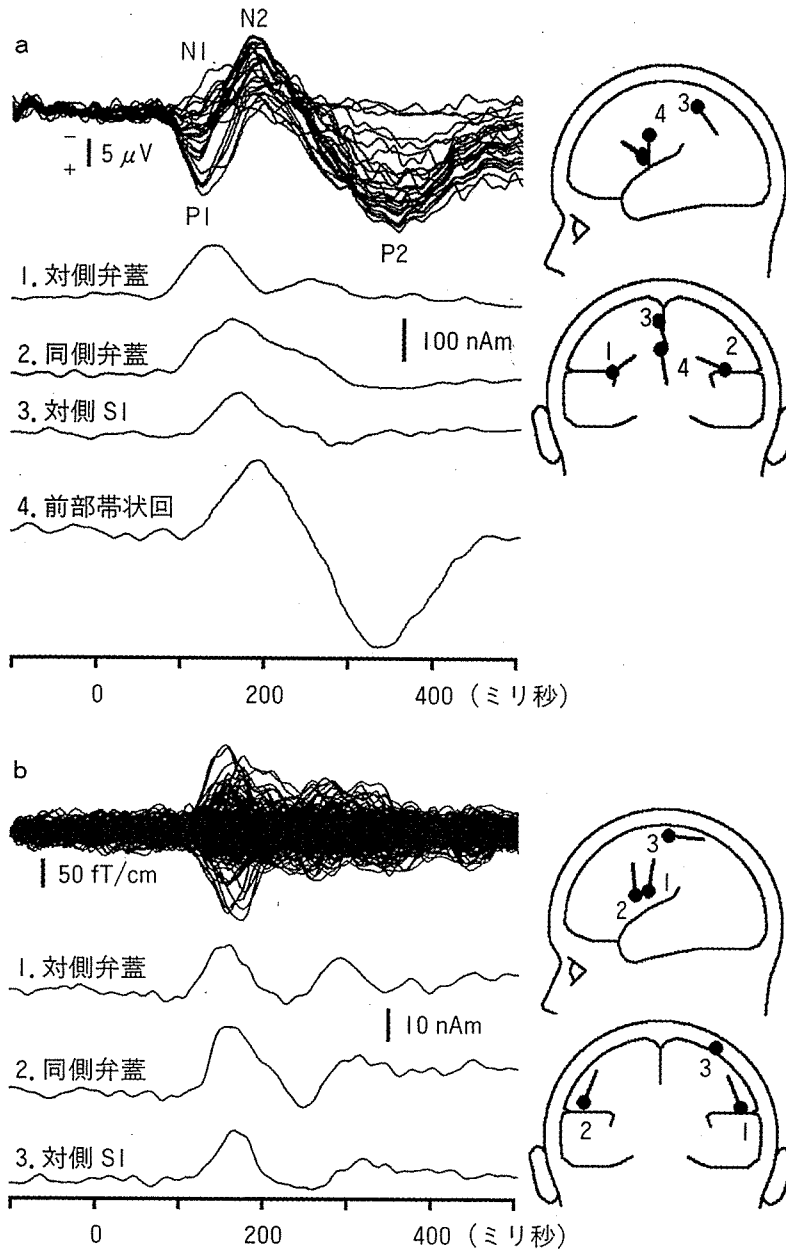


図1 レーザー誘発脳電位 (a) と脳磁場 (b)

a : 32 チャンネルの電極で記録した YAG レーザー誘発電位で、刺激部位は第 7 頸椎棘突起の右 4 cm の皮膚。上段が 32 チャンネルの波形を重ね書きしたもの。下段 4 トレースが信号源解析で推定された各信号源の活動時間経過。N2/P2 頭頂電位は、Cz で最大振幅、N1/P1 潜時では、T3 で陰性、Fz で陽性最大振幅を示す。N1/P1 潜時の活動は主に両側弁蓋領域の活動 (信号源 1 と 2) に由来し、N2/P2 頭頂電位は主に前部帯状回 (信号源 4) に由来する。

b : YAG レーザー誘発脳磁場で、上段が 204 チャンネルの波形を重ね書きしたもの。刺激は左手背。誘発電位の場合と同様に第一次体性感覚野 (S1) と両側弁蓋領域に活動が認められるが、S1 の活動部位が異なる。手と背部が異なる領域に再現されるためである。誘発磁場では、N2/P2 潜時の活動はほとんど記録されない。前部帯状回の活動が主に脳表面に対して垂直であるためと考えられる。図右に、活動源位置と活動の向きを示す