

図4 ヨガマスターの瞑想時と非瞑想時のfMRI  
 瞑想していない時には一般健常人と同様に、痛覚刺激に対して、両側半球の視床、第二次体性感覚野、島、帯状回の血流が有意に増加した。瞑想中には上記の部位の血流は変化せず、前頭葉、頭頂葉、および中脳の血流が増加した。  
 (文献18より引用)。

文 献

- 1) Fields HL. Pain: an unpleasant topic. *Pain* 1999; 6: 61-9.
- 2) 乾 幸二, 柿木隆介. 痛みの脳内機構. *脳と神経* 2006; 58: 5-15.
- 3) 柿木隆介, 秋 云海, 野口泰基, 他. C線維を上行する信号によって賦活される脳部位: 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究. *Pain Res* 2006; 21: 95-102.
- 4) 乾 幸二. ヒト侵害受容系の電気生理学的検索. *ペインクリニック* 2006; 27: 1505-17.
- 5) Tsuji T, Inui K, Kojima S, et al. Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain* 2006; 123: 322-31.

- 6) Craig AD, Blomqvist A. Is there a specific lamina I spinothalamic pathway for pain and temperature sensations in primates? *J Pain* 2002; 3: 95-101.
- 7) Treede RD. Spinothalamic and thalamocortical nociceptive pathways. *J Pain* 2002; 3: 109-12.
- 8) Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004; 303: 1157-62.
- 9) Jackson PL, Brunet E, Meltzoff AN, et al. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia* 2006; 44: 752-61.
- 10) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): technical manual and affective ratings. Gainesville, FL: NIMH Center for the Study of Emotion and Attention, University of Florida. 2005.
- 11) Ogino Y, Nemoto H, Inui K, et al. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 2007; 17: 1139-46.
- 12) McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111: 77-83.
- 13) Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288: 1769-72.
- 14) Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 302: 290-2.
- 15) Willloch F, Rosen G, Tölle TR, et al. Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 2000; 48: 842-9.
- 16) Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, et al. The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12950-5.
- 17) Seymour B, O'Doherty JP, Koltzenburg M, et al. Opponent appetitive-aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1234-40.
- 18) Kakigi R, Nakata H, Inui K, et al. Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. *Eur J Pain* 2005; 9: 581-9.

## Emotional component of pain and pain perception in humans

Yuichi Ogino<sup>\*1</sup>, Hidenori Nemoto<sup>\*1</sup>, Shigeru Saito<sup>\*1</sup>,  
Fumio Goto<sup>\*1</sup>, Koji Inui<sup>\*\*2</sup>, Ryusuke Kakigi<sup>\*2,3</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Anesthesiology, Gunma University Graduate School of Medicine

<sup>\*\*2</sup> Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences

<sup>3</sup> The Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI)

Pain is an unpleasant sensation that is subjective as well as emotional. Newly developed neuroimaging technologies such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetoencephalography (MEG) have extensively revealed the neural circuitry of the human brain and the cerebral mechanism of pain. In this review, we describe our recent studies of the emotional component of pain and its effect on pain perception in humans. In the first study, to testify the hypothesis that psychological pain was reflected in the pain-related neural network, we recorded cerebral hemodynamic responses using fMRI during imagination of pain (to imagine pain while viewing photographs showing painful events). The results showed that the imagination of pain was associated with increased activities in several brain regions involved in the pain-related neural network, especially in the anterior cingulate cortex, insula, and secondary somatosensory cortex. In another study, we recorded MEG and fMRI following noxious laser stimulation in a Yoga Master who claimed not to feel pain during meditation. The results showed that pain-related cortical activities recorded from the primary and secondary somatosensory cortices by MEG were absent during meditation. fMRI recording showed weaker activities in the thalamus, secondary somatosensory cortex, insula, and anterior cingulate cortex during meditation in contrast to those during non-meditation. Thus our recent neuroimaging studies indicate that the imagination of pain even without physical injury engages cortical representations of the pain-related neural network, and have clarified that our subjective emotional component of pain influences pain perception.

**Keywords:** pain, emotion, magnetic resonance imaging (MRI), magnetoencephalography (MEG)

# Annual Review 神經 2008

2008年1月25日発行

中外医学社

## 1. 痛みと痒みの脳内機構

自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系感覚運動調節研究部門 望月秀紀

同 感覚運動調節研究部門 乾 幸二

同 教授 柿木隆介

**key words** functional brain imaging, C-fiber, STT, thalamus, S2, insula, cingulate cortex

### 要 旨

痛みと痒みといった異なる体性感覚がどのように作り出されているのか。このような疑問が100年以上前から研究者の間で議論されている。最近の研究から、痛みと痒みに関係する求心性経路や脳活動に部分的な違いがあることがわかってきた。たとえば、痒みに選択性のあるC線維や脊髄視床路の発見、痛みと痒みに対する帯状回、島や視床の反応の違いなどがある。このような違いが痛みと痒みの違いに関係する可能性がある。また、脳内には痛みだけでなく痒みの抑制メカニズムも存在することが最近の脳機能画像研究から示唆されている。今後、さらなる研究により、痛みと痒みの脳内機構が解明され、将来、難治性の痛みや痒みに対する新しい治療法が確立されることが期待される。

### 動 向

私たちにとって痛みと痒みはともに不快な体性感覚である。この不快感は私たちに危険がせまっていることを知らせる警告信号のような役割を果たしている。そのため、痛みと痒みは私たちが生きるうえで、なくてはならない重要な機能の一つである。しかしながら、この機能が、逆に私たちに危険を及ぼすことがある。たとえば、神経・筋

疾患に伴う疼痛、アトピー性皮膚炎や内臓疾患に伴う痒みなどがある。このような難治性の痛みや痒みに対して、既存の治療薬だけでは十分な効果を示さないため、より効果的な治療薬・治療法開発に向けた様々な研究が現在行われている。その一つに、中枢神経系を標的とした研究がある。以前は、ヒトにおける痛みの認知機構に関してはほとんどわかっていなかった。また、痒みは弱い痛みであると解釈されていた。近年、非侵襲的脳機能計測法などが開発されたことにより、痛みの認知機構が解明され始め、また、痛みと痒みの神経メカニズムが異なることがわかってきた。さらに、皮質や皮質下に痛みや痒みの抑制に関係するメカニズムが存在することもわかってきた。本稿では、痛みと痒みの神経メカニズム、特に、その相違点について最新の研究を中心に概説する。

### A. 痛みと痒みの求心性経路 (C線維—脊髄視床路—視床)

痛みの情報はA $\delta$ 線維とC線維を介して脳へ伝達される。A $\delta$ 線維は鋭い痛み (first pain) に、C線維は鈍い痛み (second pain) に関係する。一方、痒みはC線維を介してその情報が脳へ伝達される。私たちにとって痛みと痒みは明らかに異

なる体性感覚である。そのような違いがどのように作り出されているのか、特に、C線維を介する鈍い痛みと痒みはどのように区別されているのか、についてこれまで議論されてきた。以前は、痛みと痒みは同じ神経メカニズムであり、痒みは弱い痛みであると考えられていた<sup>1)</sup>。しかしながら、マーキング法という新しい解析手法が開発されたことにより、痛みと痒みの神経メカニズムに違いがあることがわかってきた。マーキング法とは、外部から与える刺激（機械刺激や熱刺激など）に対する神経線維の応答の違いによって神経線維を刺激別に分類する方法である<sup>2)</sup>。Schmelzらは、機械刺激や熱刺激には反応せず、発痒物質であるヒスタミンに強く反応するC線維を発見した<sup>3)</sup>。このC線維の活動変化が被験者の主観的痒みの変化とよく一致することや、発痛物質であるカプサイシンに対する反応が非常に弱いことから<sup>4)</sup>、ヒスタミンに選択性をもつC線維は痒みの情報を中枢へ伝える重要な役割を果たすと考えられている。また、このヒスタミン選択的C線維は、プログラスタンジンE2 (PGE2) やセロトニンなどヒスタミン以外の化学物質にもある程度の反応を示す<sup>4)</sup>。すなわち、ヒスタミン以外の物質がヒスタミン選択的C線維を活性化して、痒みを惹起する可能性を示唆している。これは、実際の臨床において抗ヒスタミン薬では奏効しない痒みがあるという知見や、PGE2やセロトニンも痒みの誘発に関係するという報告と矛盾しない<sup>5)</sup>。また、カプサイシンに強く反応して、ヒスタミンに反応しないC線維も発見されている<sup>4)</sup>。このように化学物質に対するC線維の選択性の違いが、痛みと痒みの違いに関係すると考えられている。

末梢で発生した痛みや痒みの情報はA $\delta$ 線維やC線維を介して脊髄後角へ送られる。痛み情報は脊髄後角の第I層と第V層にある二次ニューロンへ伝わり、さらに、上位中枢へと送られる。脊髄後角の第I層は特異的侵害受容ニューロン

nociceptive specific (NS) が多く、第V層は触角広作動域ニューロン wide dynamic range (WDR) が多い。NSニューロンは侵害刺激を加えられたときにだけ興奮し<sup>6,7)</sup>、WDRニューロンは触刺激から侵害刺激にいたる種々の刺激に反応する<sup>8,9)</sup>。痛み情報は、第I層と第V層にあるNSニューロンとWDRニューロンから脊髄視床路 (STT) を上行し、視床のventral posterior lateral (VPL) 核やventral posterior inferior (VPI) 核を中継して大脳へ伝えられる<sup>10-12)</sup>。AndrewとCraigは脊髄第I層にヒスタミンのみに反応し、痛み刺激（マスタードオイル）や機械刺激、熱刺激に反応しないニューロンを発見した<sup>13)</sup>。このニューロンから上行するSTTは痛みと同様にVPLやVPIへ到達する。この発見により、AndrewとCraigは、痒みの情報を特異的に脳へ伝達するSTT（ヒスタミン選択的STT）が存在すると示唆した。しかしながら、それと相反する報告もある。Simoneらは、第I層と第V層の中でヒスタミンに反応するニューロンのほとんどが痛み刺激（カプサイシン）にも反応すると報告している<sup>14)</sup>。これら2つの報告から考えられるのは、ヒスタミン選択的STTとは別に、ヒスタミンとカプサイシンの両方に選択性をもつSTTが存在する可能性である。ただし、AndrewとCraigの実験では痛み刺激としてカプサイシンを使っていないため、彼らが発見したヒスタミン選択的STTがカプサイシンに反応する可能性も十分に考えられる。もしそうだとするならば、脊髄レベルでは、C線維と同じような選択性の違いではなく、別のメカニズムで痛みと痒みが区別されている可能性がある。

## B. 痛みと痒みの認知機構

これまでの痛みに関する脳科学的研究から、視床、第一次体性感覚野 (S1)、第二次体性感覚野



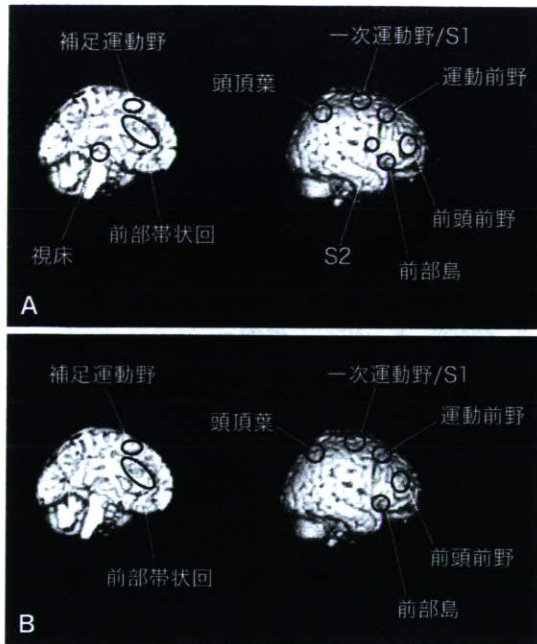


図1 痛み刺激によって活動する主要な脳部位と痒みに関係する脳部位

A. 痛み刺激によって活動する代表的な脳部位<sup>15-17)</sup>

B. 痒み刺激によって活動する代表的な脳部位<sup>22,25,34,42,46,48-50)</sup>

S1: 第一次体性感覚野

S2: 第二次体性感覚野

(S2), 島, 帯状回などが痛みの認知に重要であることが示唆されている<sup>15-17)</sup> (図1A). 瞑想状態に入ると痛みを感じないヨガ行者では, これらの部位の活動が消失することも前述の説を支持する<sup>18)</sup>. 他に小脳や前頭前野, 扁桃体などの活動も報告されている<sup>19-21)</sup>.

1994年, Hsiehらは, ヒトを対象とした痒みの脳科学的研究を初めて行った<sup>22)</sup>. その後, 様々な研究者によって痒みの脳内メカニズムに関する詳細な検討が行われた (図1B). これまでの研究により, 痛みと痒みに関係する脳活動は非常に似ているが, 部分的に異なることがわかってきた.

## 1. 視床

視床は末梢から送られてくる情報を大脳皮質に伝える中継核としての役割だけでなく, 痛みの認知において重要な脳部位の一つとして考えられている<sup>23,24)</sup>. 痛みの脳機能画像研究においても痛みに伴う視床の活動が数多く報告されている. 一方, 視床は痒み刺激に対してあまり反応しないようである. たとえば, Drzezgらは, 高濃度のヒスタミン溶液を用いて強い痒み刺激を被験者に与えても視床の活動は認められなかったと報告している<sup>25)</sup>. 実際, 視床の活動を痒み刺激時と痛み刺激時と比較してみると, その違いは明らかである (図2). このような視床における反応の違いは, 痛みと痒みの違いに関係すると推察されているが, 痛みと痒みの求心性経路の違いを反映している可能性についても議論しなければならない. レーザー刺激を用いた痛みの脳機能画像研究ではA $\delta$ 線維を刺激することが多い. 発痛物質であるカプサイシンを用いた脳機能画像研究もあるが, カプサイシンはC線維だけでなくA $\delta$ 線維も刺激する<sup>26,27)</sup>. 機械刺激や熱刺激などによる痛みもやはりA $\delta$ 線維を刺激する<sup>28)</sup>. よって, これまでの脳機能画像研究の多くは, A $\delta$ 線維の活性化に伴う脳活動, もしくは, A $\delta$ 線維とC線維の活性化に伴う脳活動を観測している. 一方, 痒みに伴う脳活動はC線維の活性化のみが関係する. このような相違点を考慮すると, 痛みと痒みに対する視床の反応の違いは, A $\delta$ 線維の活性化の有無に関係すると解釈することもできる. Kakigiらは, A $\delta$ 線維由来の鋭い痛みとC線維由来の鈍い痛みの認知機構を分離するため, A $\delta$ 線維とC線維を独立に刺激する方法を開発した<sup>29)</sup>. その方法を用いた脳機能画像研究では, C線維の刺激による視床の活動が観測されている<sup>29,30)</sup>. すなわち, 痛みと痒みに対する視床の反応の違いは, 求心性経路の違い (A $\delta$ 線維の活性化の有無) ではなく, 痛みと痒みの違いに関係する可能性が高い.

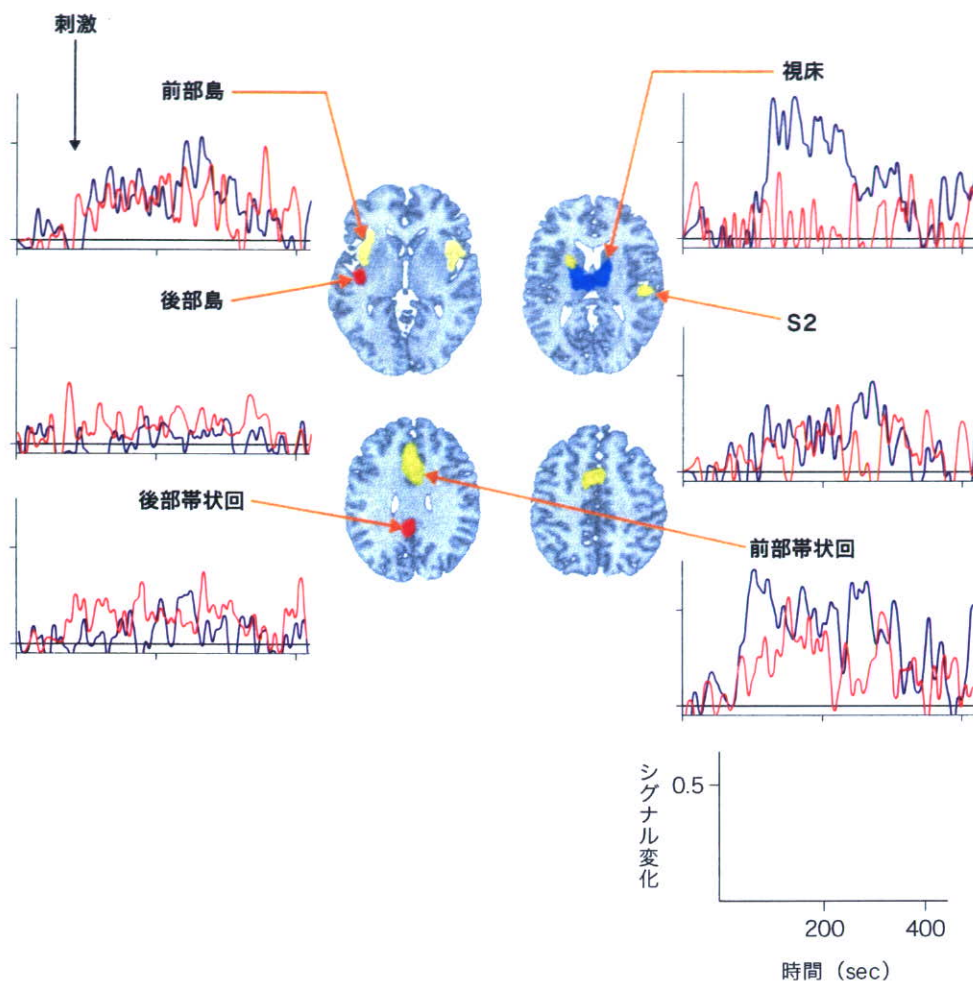


図2 痛みと痒みに関係する脳部位とその活動変化

痛み刺激や痒み刺激によって活動する脳部位。赤色の脳部位：痛みよりも痒みに選択性をもつ脳部位。青色の脳部位：痒みよりも痛みを選択性をもつ脳部位。黄色の脳部位：痒みと痛みに対する反応に差がない脳部位。グラフ：各脳部位における痒み刺激時（赤色）と痛み刺激時（青色）の神経シグナルの時系列変化（文献50を改変）。

視床は脳の広範な領域と線維連絡をもっており（皮質視床経路）、皮質と視床の情報伝達には phospholipase  $\beta 4$  (PLC $\beta 4$ ) など様々な分子が関係する。Miyataらは、PLC $\beta 4$ を人工的に欠損させたPLC $\beta 4$ 欠損マウスを用いてPLC $\beta 4$ と痛みの関係について調べた。その結果、鋭い痛みに対しては、PLC $\beta 4$ 欠損マウスは野生型マウスと同じように反応するが、鈍い痛みにはほとんど反応しないことがわかった<sup>31)</sup>。また、Wangらは

皮質と視床の協調的な活動が痛みの認知に関係することを報告している<sup>32)</sup>。これらの研究は、痛みの認知における皮質視床経路の重要性を強く支持している。脳機能画像研究において観測された痛みと痒みに対する視床の反応の違いは、皮質視床経路における痛みと痒みのメカニズムに何かしらの違いがあることを反映しているのかもしれない。

## 2. 第一次・第二次体性感覚野

S1には侵害刺激に反応するニューロンがあり、S1ニューロンの神経活動は皮膚の刺激強度や痛みの主観的スコアと平行して変化することが報告されている<sup>33)</sup>。そのため、S1は痛みの弁別的側面に関係すると考えられている。痒みの脳内メカニズムに関する報告はまだ少ないが、痒み刺激の増加に伴ってS1の活動が増加することや<sup>25)</sup>、痒みの主観的評価とS1の活動が有意な相関関係にあることが報告されている<sup>34)</sup>。痒みの脳機能画像研究とS1に関する痛みの先行研究を考慮すると、S1は痒みの弁別的側面に関係すると考えられる。痛みに関係する脳機能画像研究では、ほとんどの先行研究でS2の活動が観測されている。一方、痒みの脳機能画像研究では、痒みに伴うS2の有意な活動はほとんど観測されていない(表1)。そのため、S2も視床と同様に痛みと痒みの違いを理解するうえで重要な脳部位として注目されてきた。しかしながら、著者らが行った最新の検討では、痒みと痛みに対するS2の反応に差は認められなかった(図2)。この結果はS2も痒み刺激に反応する可能性があることを示唆しており、S2が痒みの認知に関係するかどうかは今後さらなる検討が必要と考えられる。

## 3. 島・帯状回

ヒト脳機能画像研究において、前部島と前部帯状回は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り、侵害受容ニューロンが前部島や前部帯状回に存在するという報告と一致する<sup>35,36)</sup>。島と帯状回は情動処理に関係し、島や帯状回を損傷あるいは外科的に切除した患者は痛みに対する情動反応が欠如することが報告されている<sup>37,38)</sup>。このようなことから、痛みにおいて、前部島と前部帯状回は痛みの情動的側面に関係すると考えられている。これまでの痛みの脳機能画像研究の多くは、被験者が実際に痛みを感じているときの脳活動を観測している。最近では、他者が痛みを体験している状態を被験者が観察しているときの脳活動についても研究が行われている。このような条件では、物理的な身体への侵害刺激がないためS1やS2は活動しないが、前部島や前部帯状回は活動する<sup>39-41)</sup>。この結果は、前部島と前部帯状回が痛みの情動的側面に関係するというこれまでの報告を強く支持するものである。痒み刺激を与えても前部島と前部帯状回が活動することから(表1, 図2)、痒みによって生じる不快感も前部島と前部帯状回に関係すると考えられる。大変興味深いことに、後部帯状回と後部島は、痛みよりも痒みに対してより強く反応することが著者らの検討で明らかになった(図2)。また、これら脳部位の神経活動は痒みの主観的スコアと有意な相関関係にあった(図3)。他の先行研究においても、被験者の痒みのスコアや痒みの刺激強度が後部島の活動と有意な相関関係にあることが報告されている<sup>25,42)</sup>。痛みと痒みの違いに関するこれまでの研究では、帯状回と島はほとんど議論されてこなかった。しかしながら、後部帯状回と後部島がSTTからの入力を数多く受けていることや<sup>43-45)</sup>、ヒスタミン選択的STTが存在することを考慮すると<sup>13)</sup>、痛みと痒みの違いを理解するうえで後部帯状回と後部島も、今後

表1 痛みの認知に関係する主要な脳部位の痒みに対する反応

著者(年)	文献	視床	S1	S2	島	帯状回
Hsieh, et al(1994)	22	-	-	-	-	○
Darsow, et al(2000)	34	-	○	-	○	○
Drzeza, et al(2001)	25	-	○	-	○	○
Mochizuki, et al(2003)	46	○	-	-	-	○
Walter, et al(2005)	48	-	-	-	-	○
Leknes, et al(2007)	42	○	-	-	○	○
Herde, et al(2007)	49	○	○	○	○	○
Mochizuki, et al(2007)	50	-	-	○	○	○

○: 痒み刺激によって活動、もしくは、痒みの刺激強度や痒みの主観的スコアと有意な相関関係にある脳部位



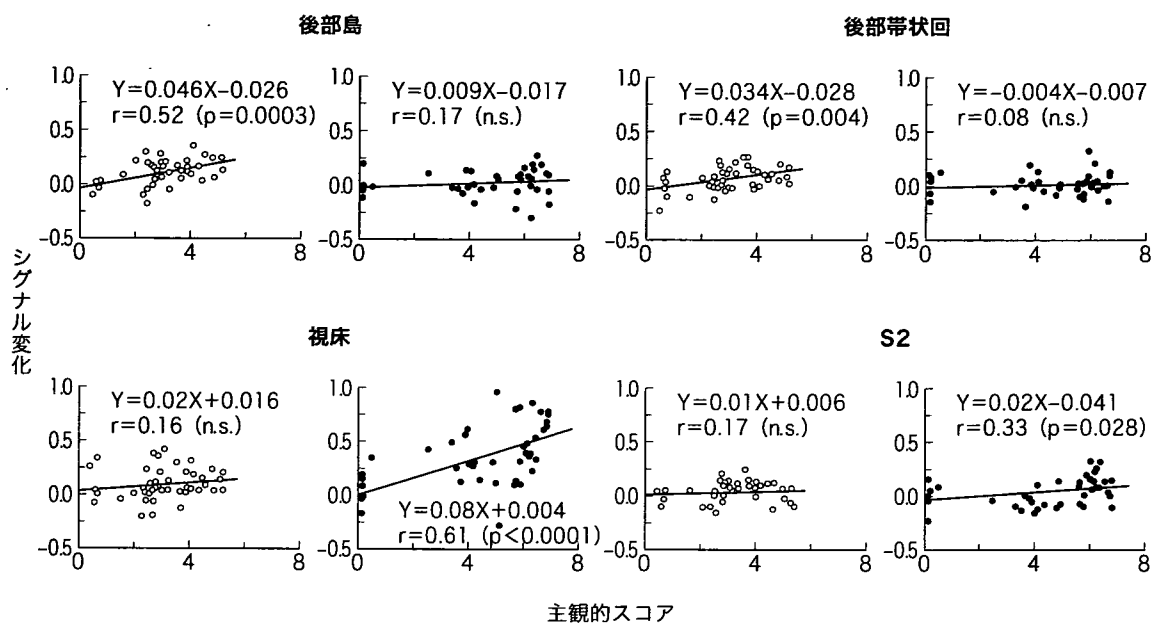


図3 痒みや痛みに関する脳部位の活動と痒みや痛みの主観的スコアの相関関係

○: 痒みに関する神経シグナル変化と痒みの変化の相関図。●: 痛みに関する神経シグナル変化と痛みの変化の相関図 (文献50を改変)。

注目すべきであろう。

### C. 脳を標的にした痛みや痒みの抑制

一般的な痛みや痒みには薬物治療が用いられる。しかしながら、神経・筋疾患に併発する疼痛、アトピー性皮膚炎や内臓疾患に伴う痒みには、既存の薬物治療だけでは十分な効果を示さない。そのため、難治性の痛みや痒みに対する新しい治療法開発に向けた研究が行われている。これまでの研究で、中脳中心灰白質 (PAG)、視床知覚中継核、内包、大脳皮質 (例: 運動野) など様々な脳部位が痛みの抑制に関係することが明らかとなり、難治性の痛みの治療に応用されているものもある。最近になって、脳を標的とした痒みの抑制に関する研究も行われはじめた。Mochizukiらは、ヒスタミンを左足へ電氣的に皮下浸透させて痒みを誘発した条件 (痒み条件) と、痒み刺激と同時に対側 (右足) に冷却刺激 (5°C) を与えて痒みに

対する注意を分散させた条件 (痒み+冷却条件) で、痒みの主観的スコアと痒み刺激によって活動した脳部位の活動を比較した。その結果、痒み条件に比べて、痒み+冷却条件では、痒みの主観的スコアと痒みによって活動した脳部位の活動が有意に低下した (図4)<sup>46)</sup>。特に興味深いことは、痒みに対する注意が分散されているときに、PAGの活動が増加したことである (図5)。実験動物を対象とした研究では、PAGを電気刺激すると、末梢から脊髄へ到達したヒスタミン刺激由来の神経シグナルが脊髄レベルで抑制されることが報告されている<sup>47)</sup>。これらの研究は、痛みの研究で明らかとなった下行性抑制経路が痒みの抑制にも関係することを示唆している。痛みと痒みの神経メカニズムが多くの類似点をもつことを考慮すると、痛みの抑制に関係するその他の脳部位も痒みの抑制に関係する可能性がある。今後、さらなる研究により、将来、脳を標的とした痒みの治療法が開発されるかもしれない。

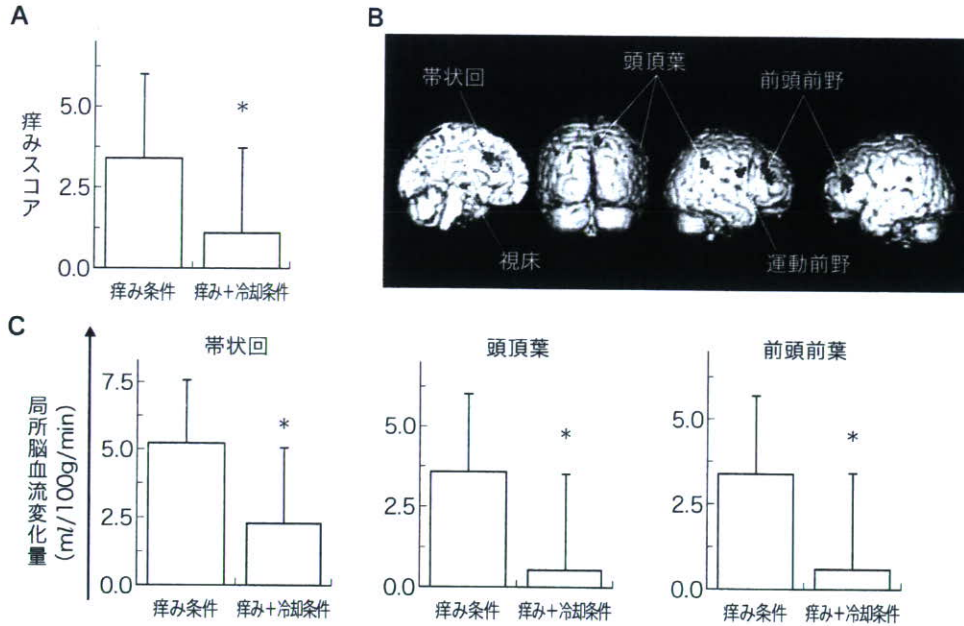


図4 被験者の主観的痒みと痒みに伴う脳活動 (文献46を改変)

A. 被験者の痒みのスコアを「痒み条件」と「痒み+冷却条件」で比較。  
 BとC. 痒み刺激によって活動した脳部位 (B) とその活動を「痒み条件」と「痒み+冷却条件」で比較 (C).  
 痒み条件: ヒスタミンを用いて左足に痒み刺激を与える。  
 痒み+冷却条件: 痒み刺激と同時に冷却刺激 (5°C) を対側 (右足) に与える. \*p < 0.05 (paired t-test)

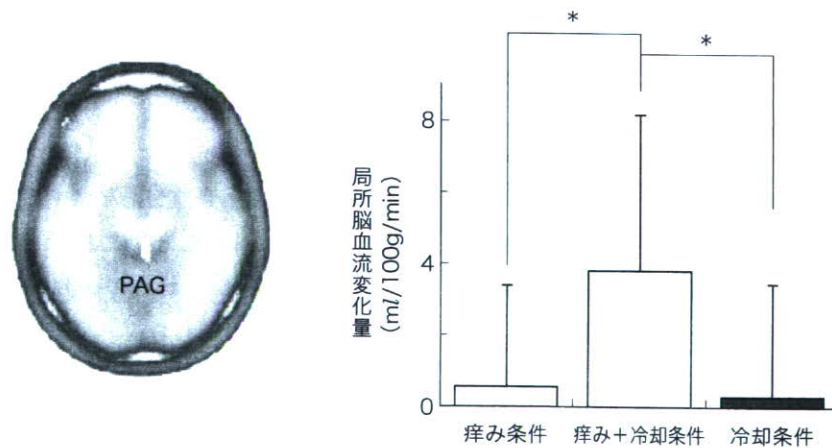


図5 痒みに対する注意が分散されたときに活動したPAG (文献46を改変)

PAGの活動は、「痒み条件」や「冷却条件」に比べて、「痒み+冷却条件」で有意に増加した. \*p < 0.05 (Anova followed by Tukey)  
 冷却条件: 右足に冷却刺激 (5°C) を与える. PAG: 中脳中心灰白質

## むすび

痛みの脳科学的研究は膨大なデータが蓄積され、痛みの認知や抑制に関する新しい発見が数多く報告されてきた。一方、痒みの脳科学的研究に関する報告はきわめて少ない。そのため、痛みと痒みの脳内機構の違いについて様々な議論が行われているが、いまだ推論の域を出ていないのが現状である。これまでの議論を検証するためには、痛みと痒みに関係する脳活動やニューロン活動をより詳細に比較検討していかなければならない。今後、このような研究が活発に行われることにより、痛みや痒みの感覚が作り出されるメカニズムが明らかとなり、将来的には、難治性の痛みや痒みの治療へとつながることが期待される。

## 文献

- 1) von Frey M. Zur Physiologie der Juckempfindung. Arch Neerland Physiol. 1922; 7: 142-5.
- 2) Schmidt R, Schmelz M, Forster C, et al. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. J Neurosci. 1995; 15: 333-41.
- 3) Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. J Neurosci. 1997; 17: 8003-8.
- 4) Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. J Neurophysiol. 2003; 89: 2441-8.
- 5) 生駒晃彦. ヒスタミン以外のかゆみ: かゆみの神経経路はひとつだけか? . In: 宮地良樹, 生駒晃彦, 編集. かゆみ最前線. 東京: メディカルレビュー社; 2006. p. 30-3.
- 6) Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. J Neurophysiol. 1970; 33: 293-307.
- 7) Kumazawa T, Perl ER, Burgess PR, et al. Ascending projections from marginal zone (lamina I) neurons of the spinal dorsal horn. J Comp Neurol. 1975; 162: 1-12.
- 8) Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. Exp Neurol. 1966; 16: 316-32.
- 9) Wall PD. Cord cells responding to touch, damage, and temperature of skin. J Neurophysiol. 1960; 23: 197-210.
- 10) Sweet WH, White JC, Selverstone B, et al. Sensory responses from anterior roots and from surface and interior of spinal cord in man. Trans Am Neurol Assoc. 1950; 51: 165-9.
- 11) Becker DP, Nulsen FE. Practical aids to control lesion making by percutaneous cordotomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1968; 31: 87.
- 12) Mayer DJ, Price DD, Becker DP. Neurophysiological characterization of the antero-lateral spinal cord neurons contributing to pain perception in man. Pain. 1975; 1: 51-8.
- 13) Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. Nat Neurosci. 2001; 4: 72-7.
- 14) Simone DA, Zhang X, Li J, et al. Comparison of responses of primate spinothalamic tract neurons to pruritic and algogenic stimuli. J Neurophysiol. 2004; 91: 213-22.
- 15) Ingvar M. Pain and functional imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999; 354: 1347-58.
- 16) Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, et al. The cortical representation of pain. Pain. 1999; 79: 105-11.
- 17) Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. Neurophysiol Clin. 2000; 30: 263-88.
- 18) Kakigi R, Nakata H, Inui K, et al. Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. Eur J Pain. 2005; 9: 581-9.
- 19) Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, et al. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. J Neurophysiol. 1997; 78: 450-60.
- 20) Derbyshire SW, Jones AK. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. Pain. 1998; 76: 127-35.
- 21) Moulton EA, Pendse G, Morris S, et al. Capsaicin-induced thermal hyperalgesia and sensitization

- in the human trigeminal nociceptive pathway: An fMRI study. *Neuroimage*. 2007; 35: 1586-600.
- 22) Hsieh JC, Hagermark O, Stahle-Backdahl M, et al. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol*. 1994; 72: 3004-8.
- 23) 石島武一. 視床痛. In: 高橋 徹, 設楽信行, 清水輝夫, 編集. 痛みの神経科学. 東京: メジカルビュー社; 1997. p. 101-8.
- 24) Dostrovsky JO, Craig AD. Ascending projection systems. In: McMahon SB, Kolzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th edition. New York: Churchill Livingstone; 2006. p. 187-203.
- 25) Drzezga A, Darsow U, Treede RD, et al. Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H<sub>2</sub>O positron emission tomography studies. *Pain*. 2001; 92: 295-305.
- 26) Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 143-201.
- 27) Szallasi A. The vanilloid (capsaicin) receptor: receptor types and species differences. *Gen Pharmacol*. 1994; 25: 223-43.
- 28) Gardner EP, Martin JH, Jessell TM. The Bodily senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of Neural Science*. 4th edition. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 430-71.
- 29) Kakigi R, Tran TD, Qiu Y, et al. Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: electro- and magneto-encephalographic study. *Neurosci Res*. 2003; 45: 255-75.
- 30) Qiu Y, Noguchi Y, Honda, et al. Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex*. 2006; 16: 1289-95.
- 31) Miyata M, Kashiwadani H, Fukaya M, et al. Role of thalamic phospholipase C[ $\beta$ ]<sub>4</sub> mediated by metabotropic glutamate receptor type 1 in inflammatory pain. *J Neurosci*. 2003; 23: 8098-108.
- 32) Wang JY, Chang JY, Woodward DJ, et al. Corticofugal influences on thalamic neurons during nociceptive transmission in awake rats. *Synapse*. 2007; 61: 335-42.
- 33) Chudler EH, Anton F, Dubner R, et al. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol*. 1990; 63: 559-69.
- 34) Darsow U, Drzezga A, Frisch M, et al. Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: a correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 1029-33.
- 35) Dostrovsky JO, Craig AD. Nociceptive neurons in primate insular cortex. *Soc Neurosci Abstr*. 1996; 22: 111.
- 36) Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, et al. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci*. 1999; 2: 403-5.
- 37) Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*. 1988; 24: 41-9.
- 38) Talbot JD, Villemure JG, Bushnell MC, et al. Evaluation of pain perception after anterior capsulotomy: a case report. *Somatosens Mot Res*. 1995; 12: 115-26.
- 39) Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*. 2004; 303: 1157-62.
- 40) Ogino Y, Nemoto H, Inui K, et al. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex*. 2007; 17: 1139-46.
- 41) Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J. How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage*. 2005; 24: 771-9.
- 42) Leknes SG, Bantick S, Willis CM, et al. Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of allergen- and histamine-induced itch in humans. *J Neurophysiol*. 2007; 97: 415-22.
- 43) Apkarian AV, Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol*. 1989; 288: 493-511.
- 44) Apkarian AV, Shi T. Thalamocortical connections

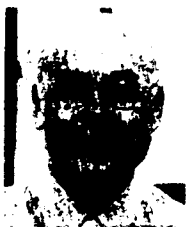


- of the cingulate and insula in relation to nociceptive inputs to the cortex. In: Ayrapetian S, Apkarian AV, editors. *Pain Mechanisms and Management*. Amsterdam: IOS Press; 1997. p. 212-20.
- 45) Shi T, Apkarian AV. Morphology of thalamo-cortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey. *J Comp Neurol*. 1995; 361: 1-24.
- 46) Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, et al. Investigation of the central itch modulation system using positron emission tomography. *Pain*. 2003; 105: 339-46.
- 47) Carstens E. Responses of rat spinal dorsal horn neurons to intracutaneous microinjection of histamine, capsaicin, and other irritants. *J Neurophysiol*. 1997; 77: 2499-514.
- 48) Walter B, Sadlo MN, Kupfer J, et al. Brain activation by histamine prick test-induced itch. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: 380-2.
- 49) Herde L, Forster C, Strupf M, et al. Itch induced by a novel method leads to limbic deactivations: A functional MRI study. *J Neurophysiol*. 2007; 98: 2347-56.
- 50) Mochizuki H, Sadato N, Saitoh D, et al. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain using functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2007; 36: 706-17.

## 痛みは脳でどのようにして認知されるか

― 神経イメージング手法による痛覚認知メカニズムの解析

Investigation of underlying mechanisms of pain perception using neuroimaging methods



柿木隆介

Ryusuke KAKIGI

自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系感覚運動調節研究部門，総合研究大学院大学生命科学研究科生理学専攻

◎ヒトの脳内痛覚認知機構の非侵襲的研究について、脳波、脳磁図と機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いたこれまでの研究を要約した。視床が活動したあとに、刺激対側の第一次感覚野に非常に微弱な活動がみられ、ついで両側半球の第二次感覚野と島に大きな活動がみられる。とくに島前部は痛覚認知に重要と考えられる。つぎに帯状回前部、扁桃体付近に活動がみられ、これらの部位は痛覚認知の情動的な要素に関連していると考えられる。痛みには末梢神経の A $\delta$  線維を上行する鋭い痛み (first pain) と、無髄の C 線維を上行する鈍い痛み (second pain) の 2 種類がある。これらの脳内認知機構を fMRI を用いて詳細に検討したところ、帯状回前部の背側と島前部において、C 線維刺激の場合に有意に活動が大きいことがわかり second pain 認知が first pain 認知よりも情動に関係が強いことを示唆する所見であった。



Key word : 脳波、脳磁図、fMRI、痛覚認知、皮内電気刺激法 (ES法)

ヒトでは痛み刺激による上行信号が脳のどの部分に到達し、その情報がどのように伝わるか、という脳内痛覚認知機構の研究は、きわめて重要なテーマであるにもかかわらず、種々の技術的困難のために遅々として進まなかった。ヒトを対象とする場合、非侵襲的検査を用いなければならないことが最大の理由である。しかし、近年の科学技術の急速な進歩により、従来より行われてきた脳波 (EEG) に加え、ポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) および脳磁図 (MEG) を用いた研究発表が増加してきた。脳磁図は時間分解能が高いため初期反応の時間的情報を得るのに適しており、fMRI は空間分解能が高いため詳細な活動部位の解析に適している。

本稿では末梢神経の A $\delta$  線維を上行する first pain に関連する脳活動と、C 線維を上行する second pain に関連する脳活動に分けて、脳磁図と fMRI を用いた著者らの最近の研究成果を紹介したい。

サイド  
メモ

### 脳波と脳磁図

脳波や脳磁図は電気生理学的手法と称される。細胞が活動するときには電気が流れ、その周囲には磁気が生じる。電気活動を記録するのが脳波で、磁気活動を記録するのが脳磁図である。脳内の電気活動は脳脊髄液、頭蓋骨、頭皮という導電率が大きく異なる 3 つの層を通過するためかなりの歪みが生じてしまい、頭皮上の脳波電極で記録する場合には誤差がかなり大きくなる。磁場は導電率の影響をまったく受けないため、脳磁図は脳波に比べて空間分解能 (活動部位をより正確に決めることができるかの能力) が高いという大きな長所がある。脳波や脳磁図はポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI)、近赤外線分光法 (NIRS) のような脳代謝あるいは血流を計測する手法に比べて時間分解能 (どのくらいの時間単位で情報の変化を記録できるかの能力) が非常に高く、ミリ秒単位の解析が可能である (fMRI などは秒単位)。

## 脳磁図を用いた研究

### 1. Aδ線維を上行するfirst painに関連する脳活動

脳磁図記録のためには、刺激は立ち上がりが鋭くトリガーが容易にかかるものでなければならない。すなわち、PETやfMRI検査で使われるようなthermodeによる熱刺激や、動物実験で用いられるような侵害刺激は適さない。そのため一般的には炭酸ガスレーザーによる熱線が用いられる<sup>1,2)</sup>。末梢神経および脊髄の伝導速度は約10~15 m/secであり、これはAδ線維-脊髄視床路を上行するものと考えられる。末梢神経、脊髄、脳の病変で痛覚障害を呈する患者の臨床応用も盛んに行われており、臨床的な痛覚障害程度との高い相関が報告されている<sup>1,2)</sup>。

最近著者らは、表皮内の自由神経終末(痛覚刺激を受容する)だけを選択的に刺激する方法、皮内電気刺激法(epidermal stimulation: ES法)を考案したので、本稿ではこれを用いた研究を紹介したい<sup>3-5)</sup>。ES法は針の部分長が約0.2 mmの押しピン型電極を用いて表皮内を電気刺激(0.5 ms, 0.1~0.3 mA)する方法で、表皮内に位置する自由神経終末を選択的に刺激することができる。自由神経終末が表皮内に分布するのに対し、触覚にかかわる機械受容器は表皮最深部あるいは真皮に分布するためである。

① 第一次体性感覚野(SI)と第二次体性感覚野(SII)……手背刺激により約100ミリ秒後から微弱な活動が刺激対側のSI領域に認められる。触覚刺激の場合には2つの異なるSI領域(3b野と1野)が連続して活動するのに対し痛覚では1野しか活動せず<sup>6)</sup>、両者に違いがみられる。触覚では部位同定に加えてさまざまな機能(複数刺激部位の統合など)が要求されるため、より複雑なSI内情報処理が行われているが、痛覚は刺激部位の同定だけが行われているのではないかと考えられる。このSI初期成分に続いて約20ミリ秒遅れてSIIが活動をはじめ、両側反応であり、刺激同側の反応が10~20ミリ秒遅れる。SIIの活動は150ミリ秒付近で頂点となり、この時間帯では比較的強いSIの活動もほぼ並行してみられる(SI後期成分)。

② 島……Sylvius裂付近の活動を詳細に解析

すると、SIIとは明らかに部位の異なる(SIIより前方、内側)活動源が、前から中部島の上縁に相当する位置に推定された。わずかにSIIに先行するものの、活動の時間経過はほぼSIIのそれと同じである(図1)。島の活動も両側性であり、刺激同側の反応には10~20ミリ秒の遅れがある。島はわずかであるが、SIIより早く活動を開始するため、島がSIIからの入力で活性化された可能性は否定される。おそらく視床からの入力により島が活動したのと考えられる。したがって、視床-SI-SIIの経路と、これとは別の視床-島の経路が存在することになる。それぞれの機能についてはまだ明らかにされていないが、異なる役割を担っているものと考えられる。たとえば、SIIに病変のある患者では刺激が痛みであることが判別できないのに対し、島に病変のある患者では刺激が痛みであることはわかるにもかかわらず、それに応じた情動反応や刺激部位を刺激から遠ざける行動が欠落している。したがって、SIIは侵害性刺激の性質認知にかかわり、島はその情動的認知にかかわるのではないかと推察される。

③ 後期活動……解析時間幅を400ミリ秒までに拡大すると上述の3信号源では説明できない活動が200~300ミリ秒の潜時に認められる。信号源を追加して解析を行うと、この潜時では前部帯状回と内側部側頭葉(MT, 扁桃体, 海馬を含む)に活動が推定される(図1)。前内側部側頭葉の活動は島の活動の頂点付近で開始しており、またこの部位は島からの強い投射を受けていることから、著者らは視床-島-前部帯状回および前内側部側頭葉の経路を推定している。視床-SI-SIIの経路が刺激のdiscriminativeな側面(刺激の部位、強さ、種類)にかかわり、視床-島-前部帯状回および前内側部側頭葉の経路が情動面や刺激に対応する行動にかかわるのではないかと考えられる。痛覚情報処理経路を二分する古典的な概念に従えば、前者がlateral systemに、後者がmedial systemに相当する。

### 2. C線維を上行するsecond painに関連する脳活動

これまでC線維を選択的に刺激することは非常に困難であり、そのため研究はほとんどなされて

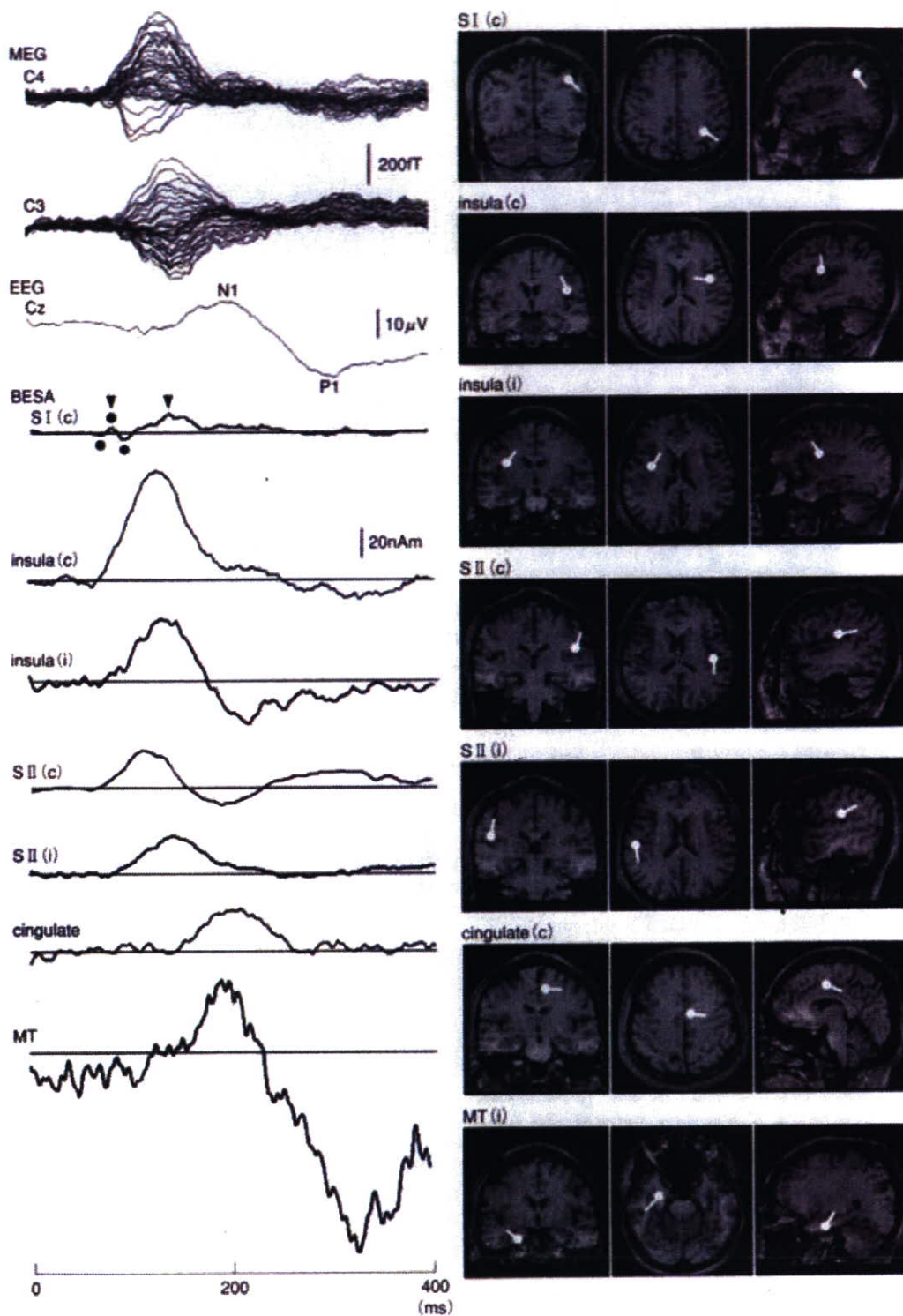


図1 A $\delta$  線維を上行する信号による脳磁図反応(SI, SII, 島, 前部帯状回および内側部側頭葉の活動)<sup>4)</sup>  
 左図の上段2つのトレースが記録磁場波形, 下段7つのトレースが各信号源の活動時間経過を示す. c: 刺激対側半球, i: 刺激同側半球, MT: 内側部側頭葉. 右図は各信号源の位置をMRI上に投影したもの.



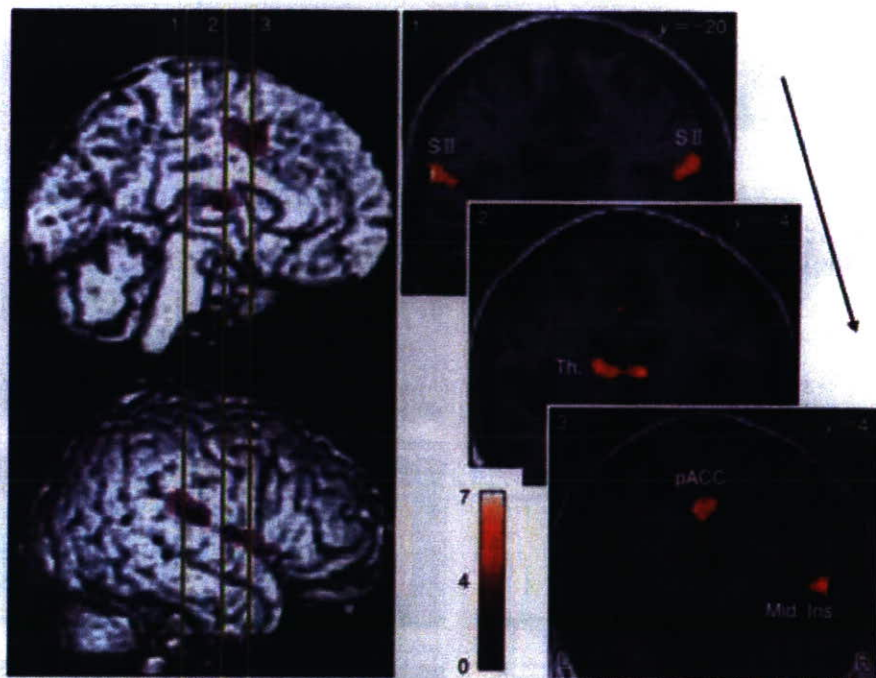


図2 Aδ線維刺激とC線維刺激に共通して有意差を示した部位<sup>9)</sup>  
 左の図の3本の垂直線はそれぞれの冠状断面を示す。Th.:視床, SII.:第二次体性感覚野,  
 Ins.:島, pACC.:前帯状回の後部, Mid. Ins.:島中央部。

こなかった。C線維の特徴として、Aδ線維に比べて興奮閾値が低く末梢皮膚での受容体密度がはるかに高いことがあげられる。このような特徴を応用すれば、C線維を単独に刺激してsecond painに関与する反応を記録することは可能なはずである。最近、著者らは特殊なアルミニウム製の薄いプレートを作製した。これは厚さ0.1mmで、プレート中央部の25mm<sup>2</sup>の部分に、1mmごとに縦横26列の小さな穴(直径0.4mm, 面積0.125mm<sup>2</sup>)を穿ったものである。これを皮膚上においてレーザー光線を照射することにより容易にC線維を選択的に刺激することが可能となった<sup>6,7)</sup>。この方法を用いて計算された末梢神経伝導速度は約1~2m/secであり、脊髄伝導速度は約1~4m/secであった。ここで紹介した方法は、簡便でしかも安定した反応を得ることができることが最大の利点である。これまで、技術的困難性のためC線維を上行する信号の生理学的検索はほとんどされてこなかったが、second painあるいは内臓痛の検査にはきわめて有用と思われる。

脳磁図記録では、ほぼAδ線維刺激による場合

と類似の反応を示し、SI, SII-島, 帯状回, 内側部側頭葉(MT)の活動がみられた<sup>6,7)</sup>。もちろん伝導速度が遅いため初期反応の頂点潜時は約750ミリ秒とかなり長い。C線維刺激による脳波、脳磁図反応の特徴的な変化は覚醒度の変化と注意効果による変化がきわめて大きいことである<sup>8)</sup>。たとえば、drowsy状態でもほぼ消失するし、暗算課題で痛覚刺激から注意をそらさせると(distraction課題)、著明に反応の振幅が低下する。このような結果は、second pain, すなわち内臓痛や疼痛に対して心理療法の効果が大きいことを示唆する興味ある所見である。

### ● fMRIを用いた研究

既述した刺激方法を用いてAδ線維とC線維を刺激し、事象関連fMRIを記録した<sup>9)</sup>。C線維刺激により両側半球の視床, SII, 前部および中部の島, 前部帯状回の後部(pACC), 前部帯状回の前部背側(aACC), それに補足運動野の前方(pre-SMA)に有意な活動がみられた。Aδ線維刺激により両側半球の視床, SII, pACC, 右側中部の島に有意な活動

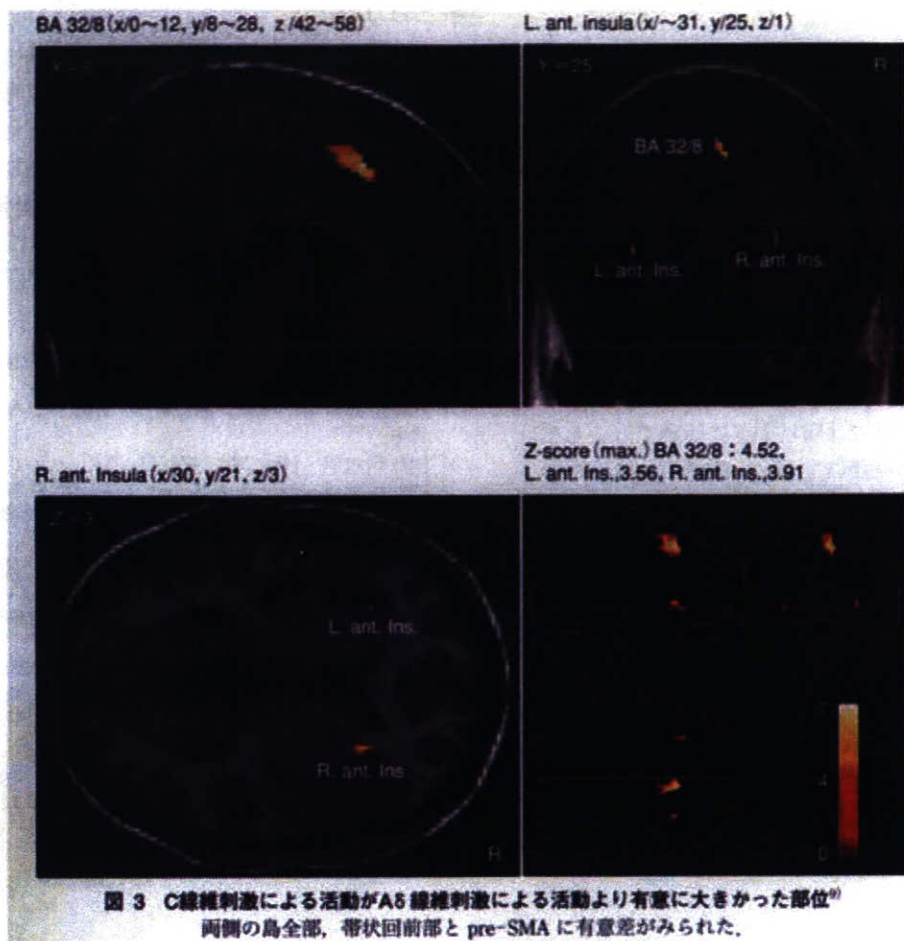


図3 C線維刺激による活動がAδ線維刺激による活動より有意に大きかった部位<sup>9)</sup> 両側の島全部、帯状回前部とpre-SMAに有意差がみられた。

がみられた。2種類の刺激に対して共通して活動する部位は、両側の視床、SII、右側の中部島、両側の Brodmann の 24/32 野(pACC が主)であり、これらが痛覚刺激に対してつねに活動する部位と考えられた(図2)。つぎに2種類の刺激間に有意な差がみられた部位を解析したところ、右側半球の Brodmann の 24/32/8 野(aACC の背側と pre-SMA)と両側の島前部において、C線維刺激の場合に有意に活動が大きいことがわかった(図3)。詳細に解析したところ、右側半球の Brodmann の 24/32/8 野では Aδ線維刺激に対してほとんど活動がみられず、この部位がC線維刺激に選択的に活動する部位と考えられた。両側の島前部では2つの刺激のいずれに対しても活動がみられるが、C線維刺激に対する活動が有意に大きかった。しかし、逆に Aδ線維刺激の場合に有意に活動が大

きい部位はなかった。

痛覚刺激に対する aACC と pACC の背側の活動は多くの先行研究でも報告されており、pACC の活動は痛覚強度と相関し、pACC の背側の活動は認知や情動に関連が深いと報告されている。本研究でみられた、second pain に関連すると考えられる C線維刺激に対して pACC の背側の活動が有意に大きいという結果は、second pain 認知が first pain 認知よりも情動に関係が強いことを示唆している。ACC は機能的に痛覚関連領域、情動関連領域、非情動関連領域の3つの部位に分けられるが、本研究でみられた活動部位は痛覚関連領域と情動関連領域(とくに前者)に該当している。

痛覚刺激に対する SMA あるいは pre-SMA の活動は多くの先行研究で報告されている。pre-SMA は運動領域というよりも前頭前野の一部としてよ

り情動に関連すると報告されており、本研究での結果と一致している。島前部はACCと連動して痛覚認知の注意や情動に関係する部位とされている。本研究での結果は、この部位がsecond pain認知に対してより重要な部位であることを示している。

最近、著者らは情動と痛覚認知に関してfMRIを用いて研究を行っている。たとえば、実際に痛みを与えられなくても注射のような“痛そうな画像”をみただけでも、pACCと島が活動することを明らかにした<sup>10)</sup>。これは“心の痛み”と“実際の痛み”は辺縁系では同じように活動することを示しており、興味深い。また、瞑想中には痛みを感じないヨガの達人では瞑想中に痛み刺激を与えても視床、SII、島、帯状回の活動はみられず、前頭葉、頭頂葉、中脳に活動がみられた<sup>11)</sup>。これらの部位、とくに中脳は下行性痛覚抑制系に重要な部位と考えられており、ヨガの達人では瞑想中は何らかの機序により下行性痛覚抑制系が最大限に活性化されるために、痛みを感じないのであろうと推測した。

## おわりに

痛覚研究はこれまでは末梢受容体と脊髄レベルでの動物実験が主流であったが、今後はヒト脳内での認知機構の研究がより盛んになっていくものと思われる。痛みの認知はきわめて主観的であり、ヒトを対象としなければ理解が困難な点が大きいためからである。

## 文献

- 1) Kakigi, R. et al. : *J. Clin. Neurophysiol.*, **17** : 295-308, 2000.
- 2) Kakigi, R. et al. : *Clin. Neurophysiol.*, **116** : 743-763, 2005.
- 3) Inui, K. et al. : *Pain*, **96** : 247-252, 2002.
- 4) Inui, K. et al. : *Neuroscience*, **120** : 235-248, 2003.
- 5) Inui, K. et al. : *Eur. J. Neurosci.*, **18** : 2859-2866, 2003.
- 6) Kakigi, R. et al. : *Neurosci. Res.*, **45** : 255-275, 2003.
- 7) Qiu, Y. et al. : *Clin. Neurophysiol.*, **115** : 636-646, 2004.
- 8) Wang, X. et al. : *Neuroscience*, **128** : 177-186, 2004.
- 9) Qiu, Y. et al. : *Cereb. Cortex*, **16** : 1289-1295, 2006.
- 10) Ogino, Y. et al. : *Cereb. Cortex*, **96** : 775-784, 2007.
- 11) Kakigi, R. et al. : *Eur. J. Pain*, **9** : 581-589, 2005.

\* \* \*

**特集** 痛みと痒みの脳内メカニズム

# クイックペインと スローペインの脳内メカニズム\*

● 柿木隆介\*\*

Key Words : pain, EEG, MEG, fMRI

## はじめに

ヒトでは、痛み刺激による上行信号が脳のどの部分に到達し、その情報がどのように伝わるか、すなわち、ヒトでの脳内痛覚認知機構の研究はきわめて重要なテーマであるにもかかわらず、種々の技術的困難のために遅々として進まなかった。ヒトを対象とする場合、非侵襲的検査を用いなければならないことが最大の理由である。しかし、近年の科学技術の急速な進歩により、従来より行われてきた脳波 (EEG) に加え、ポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) および脳磁図 (MEG) を用いた研究発表が増加してきた。脳磁図は時間分解能が高いため初期反応の時間的情報を得るのに適しており、fMRI は空間分解能が高いため詳細な活動部位の解析に適している。本稿では、末梢神経のAδ線維を上行するクイックペイン (first pain) に関連する脳活動と、C線維を上行するスローペイン (second pain) に関連する脳活動に分けて、脳磁図とfMRIを用いた著者らの最近の研究成果を紹介したい。

## 脳磁図を用いた研究

### 1. Aδ線維を上行するfirst painに関連する脳活動

脳磁図記録のためには、刺激は立ち上がり鋭くトリガーが容易にかかるものでなければならない。すなわち、PETやfMRI検査で使われるようなthermodeによる熱刺激や動物実験で用いられるような侵害刺激は適さない。そのため一般的にはレーザー光線が用いられる<sup>1)2)</sup>。レーザー刺激は光線であるためコンピューターの掃引開始時点と刺激時点の差がない。そのためミリ秒単位の詳細な時間的経過を検索するのに適している。また、皮膚に接触しないため皮膚の侵害受容器のみを選択的に刺激することができる。このような利点から現在の痛み関連脳反応研究の主流となっている。末梢神経および脊髄の伝導速度は約10~15m/秒であり、これはAδ線維-脊髄視床路を上行するものと考えられる。末梢神経、脊髄、脳の病変で痛覚障害を呈する症例の臨床応用もさかんに行われており、臨床的な痛覚障害程度との高い相関が報告されている<sup>1)2)</sup>。レーザーメスを製作している企業に特注しなければならないが、最近ドイツの企業から市販されるようになった。ただし、かなり高額 (500万円以上) であるのが最大の問題点である。

最近著者らは、表皮内の自由神経終末 (痛覚刺激を受容する) だけを選択的に刺激する方法、皮

\* Brain perception for first and second pain.

\*\* Ryusuke KAKIGI, M.D., Ph.D.: 自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系感覚運動調節研究部門 (〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38) ; Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan.

1) 兼 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻