

図1 表皮内電気刺激法(ES法)に用いる針電極

痛みにかわる自由神経終末は表皮内に位置するが、触覚にかかわる受容器は乳頭直下かそれよりも深い層にある。(文献より引用)

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²¹⁻²⁵⁾。ES法は、針の部分約0.2mmの押しピン型電極(図1)を用いて表皮内を電気刺激(0.5ms, 0.1~0.3mA)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的受容器は表皮最深部もしくは真皮に分布するためである。レーザー光線を用いた方法に比し特殊な機器が必要ではないこと、電気刺激であるのでtime-lockが非常によいこと、刺激電極が表皮内にとどまるため刺入時の痛みや出血がほとんどないこと、などの長所があり、今後は広く普及していくことが予想される。

a. 第一次体性感覚野(SI)と第二次体性感覚野(SII)

SIとSIIの活動時間経過で手背刺激により約150ミリ秒を頂点とする大きな磁場反応(1M)が記録される(刺激同側では約165ミリ秒)。1Mは痛覚刺激による磁場反応の主成分であるが、1Mの立ち上がりにわずかに先行して10ミリ秒間隔で活動の向きを数回逆転させる微弱な活動がSI領域に認められる。このSI初期成分に続いて、約20ミリ秒遅れてSIIが活動を始める。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)。SIの初期活動は活動のタイミングの面でも活動様式の面でも触覚情報処理のSI活動に類似しており、おそらく主に刺激部位の同定にかかわっているものと考えられる。ただ、

触覚の際には二つの異なる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²⁵⁾、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ものと考えられる。

b. 鳥

ES法はtime-lockがよくS/N比も高いため、より詳細な解析が可能となる。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鳥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2)。したがって、1Mは主にSII、鳥および後期SI活動から成ると考えられる。鳥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。鳥はわずかであるがSIIより早く活動を開始するため、鳥がSIIからの入力で活性化された可能性は否定される。SIから鳥への投射については存在を否定する報告もあり、おそらく視床からの入力により鳥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-鳥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、鳥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

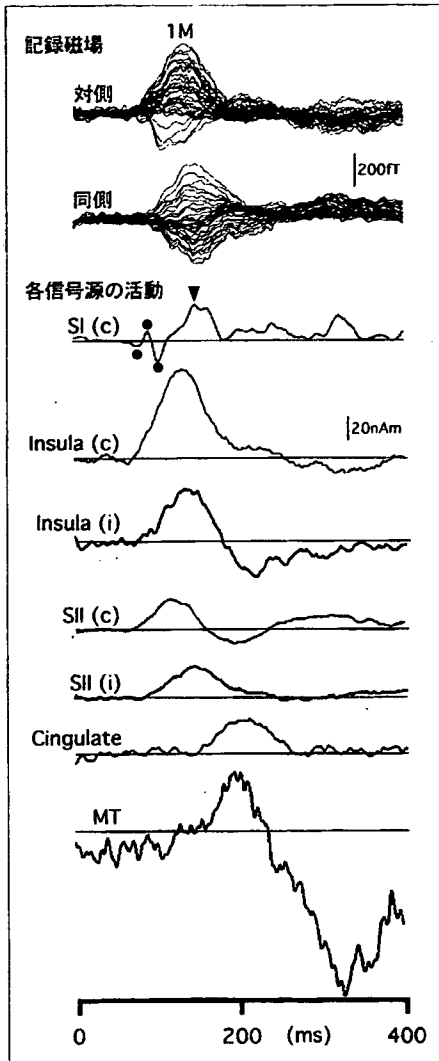


図2 Aδ線維を上行する信号による脳磁図反応 (SI, SII, 島, 前部帯状回および内側部側頭葉の活動)

上段二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。(文献より引用)

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。

c. 後期活動

解析時間幅を1M以降(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。いずれも1M頂点(150ミリ秒)付近で活動を開始し, 200と300ミリ秒に二つの活動頂点がある(図2)。前部帯状回はPETやfMRIでもその重要性が報告されている。MTの活動は, この部位が動物実験で痛覚に深く関与していると証明されていることを考えると妥当であると思われるが, ヒトの画像研究ではこの部位の活性化はあまり観察されないようである。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, われわれは, 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こなかった。強いレーザー光線刺激を皮膚に与えればAδ線維に加えてC線維も興奮するが, 脳波あるいは脳磁図ではC線維を上行するような長潜時の反応は記録されない。これは, Aδ線維を上行する信号による抑制効果(gating)によるためではないかと考えられている。C線維の特徴として, Aδ線維に比し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であるはずである。最近われわれは, 特殊なアルミニウム製の薄いプレートを作成した。これは, 厚さ0.1mmで, プレート中央部の25mm四方の部分に1mmごとに縦横26列の小さな穴(直径0.4mm, 面積0.125mm²)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

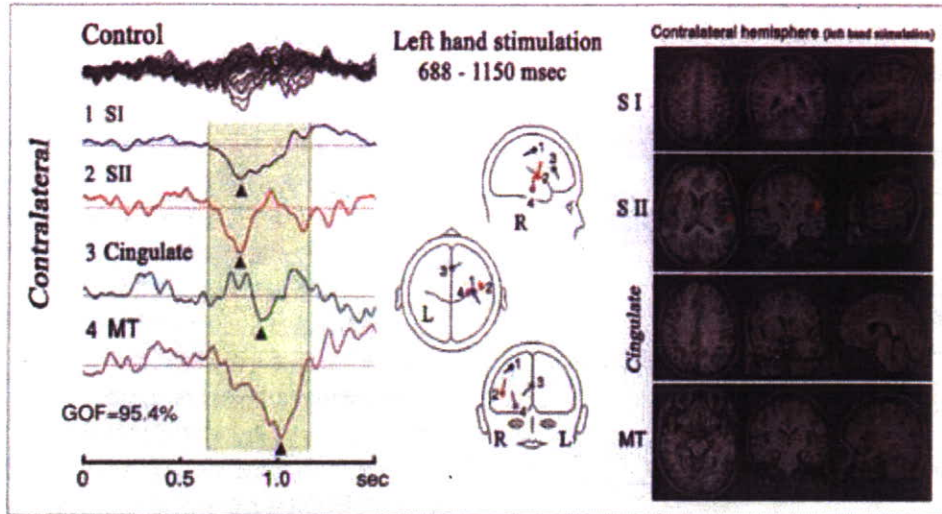


図3 C線維を上行する信号による脳磁図反応

C線維刺激条件によってCO₂レーザー光線を左手背に照射して記録。刺激対側半球ではSource 1(SI), Source 2(SII), Source 3(Cingulate), Source 4(MT: Medial temporal)の4つの活動がみられる。(文献⁷⁾より引用)。

的に刺激することが可能となった⁶⁷⁾。

脳波による予備実験では、驚くべきことに足背のような末梢部の刺激では潜時は1秒をはるかに超えたが、反応は明確に記録することができた⁶⁾。計算された末梢神経伝導速度は約1~2 m/秒であり、脊髄伝導速度は約1~4 m/秒であった。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A δ 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(図3)⁶⁷⁾。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。S/N比が低いためか、SIの初期反応は記録困難であった。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。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、

すなわち内臓痛やガン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

記述した刺激方法を用いてA δ 線維とC線維を記録し、事象関連fMRIを記録した⁶⁾。3テスラの機器(Allegra, Siemens, Erlangen, Germany)を用いて記録し、通常の事象関連fMRI解析と同様の方法を用いて解析した。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(図4-a)。両側視床, SII, 右側(刺激同側)の島, 左側のpACCのBOLD信号変化は刺激後5ないし7秒後に頂点を示した(図4-b)。A δ 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がみられた(図5-a)。両側視床, SII, 右側(刺激同側)の島, 左側のpACCのBOLD信号変化は刺激後5ないし7秒後に頂点を示した(図5-b)。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常に活動する部位と考えられた(図6)。次に、2種類の

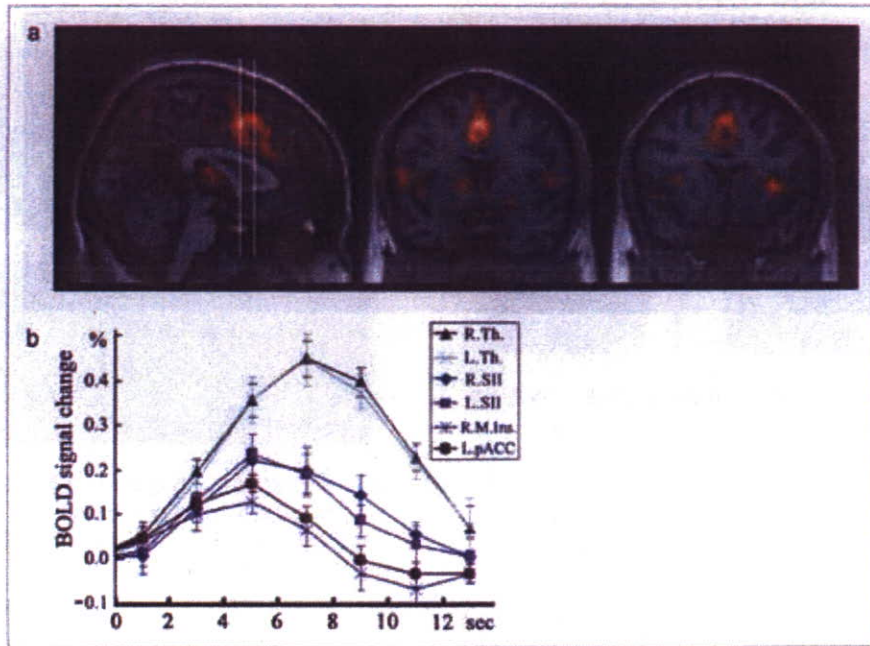


図4 C線維刺激によるfMRI反応(有意差を示した部位を示す)

- a: 一つの矢状断面と二つの冠状断面を示す。矢状断面の2本の垂直線は、おのおのの冠状断面を示す。視床、第2次感覚野、島、帯状回に活動がみられる。
 b: 各部位のhemodynamic response (HDRs)の時間経過。R.=right (右半球、刺激同側)、L.=left (左半球、刺激対側)、M.=中間部、Th.=視床、SII=第2次体性感覚野、Ins.=島、pACC=前帯状回の後方部。Error barsは標準誤差を示す。(文献⁹⁾より引用)。

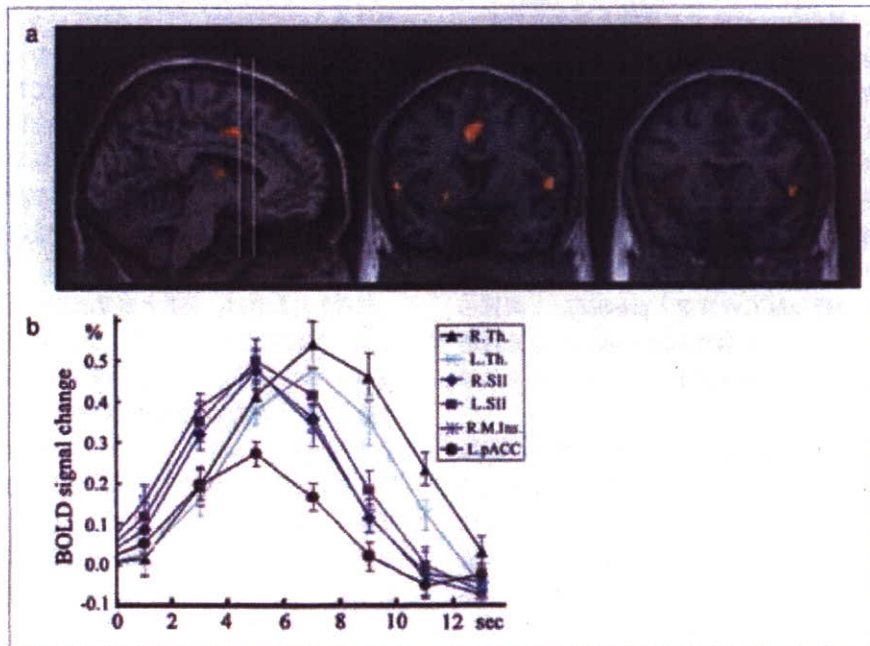


図5 Aδ線維刺激によるfMRI反応(有意差を示した部位を示す)
 図4の図の説明を参照。

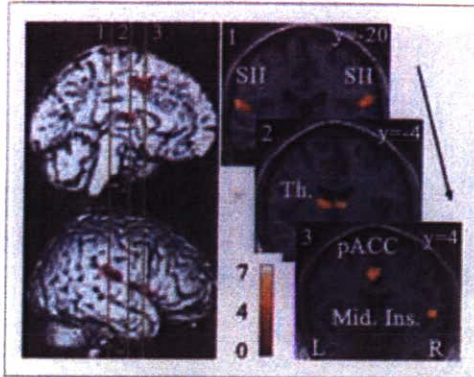


図6 A δ 線維刺激とC線維刺激に共通して有意差を示した部位

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2次体性感覚野, Ins.=島, pACC=前帯状回の後方部, Mid. Ins.=島中央部。(文献⁹より引用)。

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かったことがわかった(図7)。詳細に解析したところ、右側半球のBrodmannの24/32/8野ではA δ 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。両側の島前部では二つの刺激に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A δ 線維刺激の場合に有意に活動が大きき部位はなかった。

本研究は、事象関連fMRIを用いてA δ 線維刺激とC線維刺激に対する脳反応を解析した世界で初めての報告である。とくに右側半球の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きという所見は世界で初めてのものである。

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



図7 C線維刺激による活動がA δ 線維刺激による活動より有意に大きかった部位

両側の島全部、帯状回前部とpre-SMAに有意差がみられた。(文献⁹より引用)。

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、非情動関連領域の三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。

最近われわれは、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⁹。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¹⁰。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、瞑想中はなん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である。

文 献

- 1) Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H. Pain related somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 2000 ; 17 : 295-308.
- 2) Kakigi R, Inui K, Tamura Y. Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2005 ; 116 : 743-63.
- 3) Inui K, Tran DT, Hoshiyama M, et al. Preferential stimulation of Aδ fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* 2002 ; 96 : 247-52.
- 4) Inui K, Tran DT, Qiu Y, et al. A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 2003 ; 120 : 235-48.
- 5) Inui K, Wang X, Qiu Y, et al. Pain processing in the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci* 2003 ; 18 : 2859-66.
- 6) Kakigi R, Tran DT, 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.
- 7) Qiu Y, Inui K, Wang X, et al. Effects of distraction on MEG responses ascending through C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol* 2004 ; 115 : 636-46.
- 8) Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, et al. Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans : an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 2006 ; 16 : 1289-95.
- 9) 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.
- 10) 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.

* * *

特集 痛みと痒みの脳内メカニズム

痛みの内的体験*

— どうして心が痛むのか —

● 荻野祐一** / 斉藤 繁** / 後藤文夫** / 乾 幸二*** / 柿木隆介***

Key Words : pain, emotion, fMRI, MEG

痛み関連脳領域

はじめに

痛みは不快な感覚であるが、同時に主観的な感情である¹⁾。痛みが体から脊髄を通して脳に伝わることは昔からわかっていたが、脳の中でどうなるかは、最近までまったくの闇であった。17世紀にデカルトは、「神経は足から脳まで紐のように伸びており、ひっぱられると脳の最奥の部分にひっぱり、痛みが足に存在するものとして精神に感じさせるよう自然によって仕組みられている」と述べ、感覚としての痛みの伝達と感情としての痛みについて言及している。「感情としての痛み」は、現在、世界中の疼痛研究者がもっとも知りたがっている分野といっても過言ではない。なぜなら、これらが科学的に証明することが可能になったのはポジトロン断層撮影(positron emission tomography : PET)、機能的磁気共鳴画像(functional magnetic resonance imaging : fMRI)や脳磁図(magnetoencephalography : MEG)といった機能的脳画像法が発達してきたごく最近のことである。では、どうして、心は「痛む」のか？ われわれは、fMRIやMEGを用いて脳における痛みを探索した。

痛覚の脳内メカニズムについては他の感覚系に比してまだまだ謎が多いことは事実であるが、現在では以下のように考えられている。

まず、痛覚伝達経路は大別して2経路ある。すなわち、侵害受容情報(nociceptive information)は脊髄後角レベルで二手に分かれて処理される(図1)²⁾。第I層に始まり視床のVMpo (posterior part of the ventral medial)核を經由し島や辺縁系に至る経路(lamina I-VMpo-Insula pathway)と、第V層に始まり視床のVPL(ventral posterior lateral)核を經由し第一次体性感覚野(primary somatosensory cortex (SI))に至る経路(lamina V-VPL-SI pathway)の2経路である。その走行経路(通る視床核の位置)から、前者を内側系、後者を外側系と呼ぶ。機能的に大別すると、内側系経路は痛みの感情・情動面(「痛い」という感情)や自律神経系に、外側系経路は痛みの判別的側面(痛みの強さや場所)に関与すると考えられている。外側系経路に関してわれわれのMEGを用いた先行研究において、健康人の手と足を痛覚刺激し、痛覚の体部位再現がSIに存在し、その位置関係は、いわゆるPenfieldのhomunculusに一致していることを示した³⁾。同時期に、やはりドイツのグループもfMRIを用い

* Inner experience of pain – the reason we feel pain in our mind.

** Yuichi OGINO, M.D., Ph.D., Shigeru SAITO, M.D., Ph.D. & Fumio GOTO, M.D., Ph.D.: 群馬大学大学院医学系研究科医科学専攻麻酔神経科学(〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22); Department of Anesthesiology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

*** Koji INUI, M.D., Ph.D. & 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; Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Aichi, Japan.

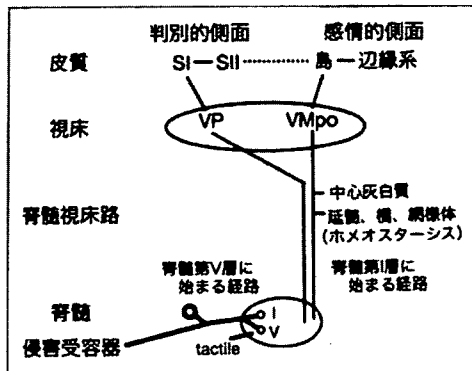


図1 痛覚伝達経路

機能的には、外側系は痛みの判別的側面、内側系は痛みの感情的側面に関与すると考えられている。SI : primary somatosensory cortex, SII : secondary somatosensory cortex, VP : ventral posterior lateral 核, VMpo : posterior part of the ventral medial 核。(文献²⁾より引用)

てはほぼ同じ結果を報告している⁴⁾。

このように、近年の機能的脳画像研究によって、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痛覚受容に対して活性化されることが明らかになった。これら痛覚受容に関与する複数の皮質領域はmultipleに、順次あるいは同時に活動しネットワークを形成しているため、まとめて「痛み関連脳領域 (pain-related brain regions)」と呼び、もしくは、単に「pain matrix」と呼んだりする(本稿では、以下「痛み関連脳領域」と呼ぶ)。

痛みの共感

われわれ人間には共感する能力が備わっている。共感とは、動物にはみられない高次機能で、まさに人間たらしめている能力といってもよい。たとえば、妻や恋人のように近親者が痛みを与えられているのを見て、それを見て自分にも痛みを共感することができ、そのときの脳活動は前帯状回や島といった痛み関連脳領域の「感情面」の活動が活発になることがわかっている⁵⁾。一方、実際の痛みを加えられたときの脳活動は、後帯状回やSII領域の活動が特異的にみられ、これらは他人の痛みをみた時には活動しない。しかし、視点を少し変えて、他人の痛みを自分の痛みとして想像(痛みの想像)したと

きは、前帯状回や島に加えてSII領域の活動も現れることがわかった⁶⁾。つまり、単に他人の痛みを共感するのみでは痛みの感情面に関する痛み関連脳領域しか活動しないが、さらに自分の痛みとして想像した場合は、それらに加えて痛みの感覚的、判別的側面に関する痛み関連脳領域の活動が加わってくるのである。

痛みの内的体験

— 心が痛みを感じる仕組み

痛みは単なる感覚ではなく、恐怖、嫌悪、怒りなどと同じようにネガティブな感情であるので、実際に痛み刺激が与えられなくても身体的な痛みと類似の脳部位が活動することがわかってきた。われわれは、被験者に実際の痛み刺激は与えず、「痛そうな(痛みを連想させる)画像」(注射をされている写真など)(図2)を見せて自分の痛みを想像してもらい、そのときの脳活動をfMRIを用いて計測し、他のネガティブな感情である恐怖と安静感情と比べてみた⁷⁾。恐怖感情と安静感情の脳活動と比較するための対照刺激として「怖そうな(恐怖感情を起こさせる)画像」と「落ち着く風景画(安静感情)」を用いてそれぞれの脳活動を比較した。その結果、自分の痛みを想像してもらったときは複数の痛み関連脳領域の有意な活性化を認め、あたかも実際の痛み刺激を与えられたかのような脳活動を示した(図3)。具体的には、前帯状回後部(posterior part of the anterior cingulate cortex : ACC), 島前部, SII, 後部頭頂葉, 小脳部位の有意な血流増加を認めた。末梢からの侵害刺激(ボトムアップ)がなくとも、痛みを想像することによって大脳の痛み関連領域の活性化をトップダウンで認め、「痛い」という感情は組織障害に起因を限定するものでなく、痛みの想像といった「痛みの内的体験」によっても同様の脳活動を呈することが明らかになった。このことは、まさしく「痛み」のもつ多面性(感覚、認知、感情など)を反映すると同時に、痛みの感情の脳活動が痛み関連脳領域の主要活動を占めていることを示している。

この研究から、痛みの感情の脳活動は恐怖、嫌悪、怒りなどと共有する脳活動領域(たとえば前帯状回領域)もあるが、明らかに他の感情とは違

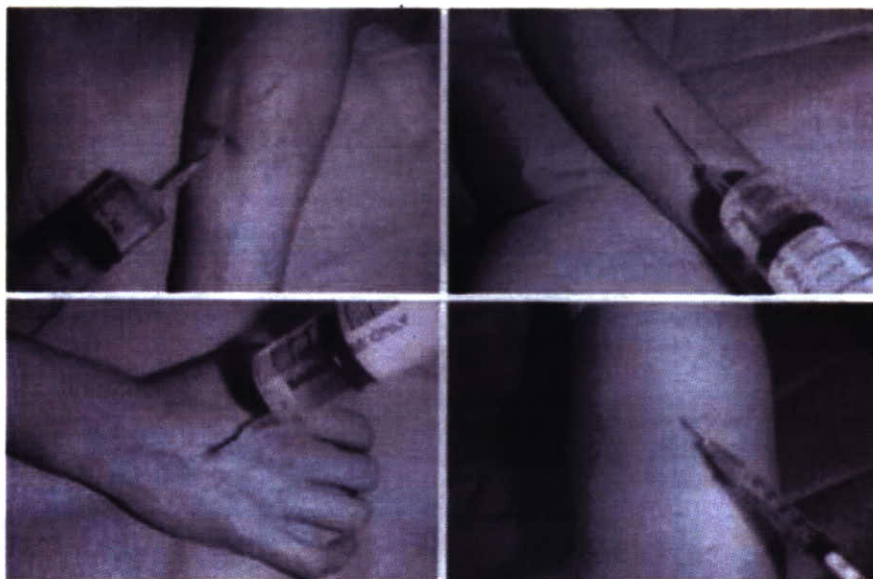


図2 痛そうな画像

実際に痛み刺激は被験者に与えず、このような痛みを連想させる画像を見て、自分の「痛みを想像」してもらい、そのときの脳活動をfMRIで測定した。(文献⁷⁾より引用)

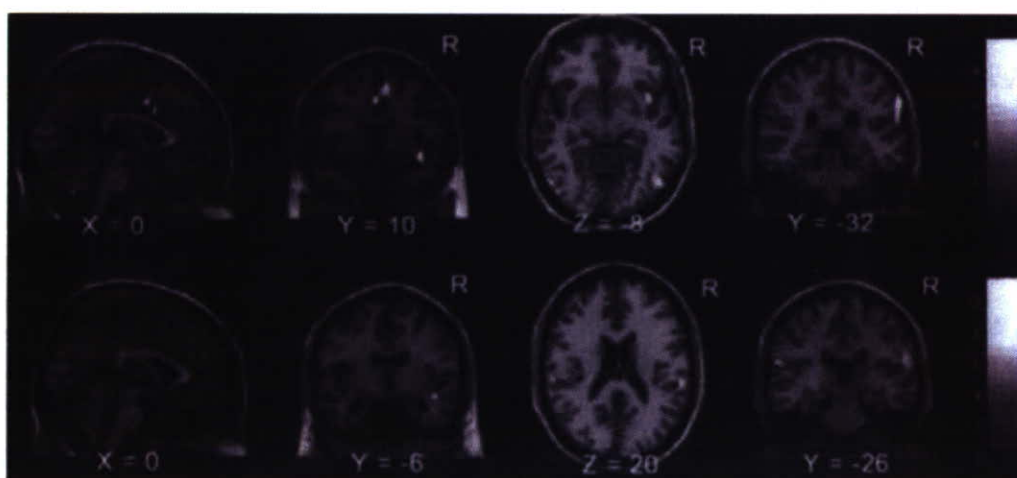


図3 上下段とも「痛みを想像」したときの脳活動

前帯状回後部、島、第二次体性感覚野、後部頭頂葉の有意な血流増加を認め、あたかも実際の痛みを与えられたかのような脳活動を示した。(文献⁷⁾より引用)

う独特の脳活動(島や第二次体性感覚野)を呈し、痛み関連脳領域の主要な活動を占めていることが明らかになった。近年、この痛みの感情の脳活動は患者のうつ状態や、彼らの訴える主観的な痛みの程度と相関していることが明らかになってきている^{8,9)}。さらには、社会的な疎外(仲間はずれや

いじめといった心の痛み)を受けているときは、実際に痛み刺激が与えられなくても身体的な痛みと類似の痛み関連脳領域が活動する^{8,10)}。痛みには感情の動きが深く関与していると同時に、現代病ともいえるうつ病の増加や教育現場におけるいじめなどの社会的問題にもこれら痛み関連脳領域

の活動がかかわっているのではと筆者らは推察する。fMRIやMEGといった脳機能科学的なアプローチは、こうした社会学的病態の解明に対する期待も高まっている。

「痛みの主観性」が 痛覚認知に与える影響

われわれ医師や看護師が患者に注射するときに、「痛くないから大丈夫ですよ」とか「ちょっとチクッとしますよ」などと注射前にいうことがよくある。このメカニズムを、Koyamaら¹¹⁾は初めて科学的に証明した。すなわち、少ない痛みを予想しているときは、主観的な痛みの強さと痛み関連脳領域の活動の両方が、実際の痛みよりも抑制されていることをfMRIで示した。臨床現場で点滴針を刺すときに、患者さんに「ちょっとチクッとしますよ」などと言っていたことにはちゃんと科学的裏づけがあることが示された。また、痛みがなくなると予想できたときは扁桃体と中脳の活動が活発になることをSeymourら¹²⁾が報告し、Willochら¹³⁾は、幻肢痛の患者らにおいては、幻肢が痛むときには侵害刺激がないにもかかわらず、やはりSII, ACC, 島を含む痛み関連脳領域が活動していることを報告している。このように、痛みの主観性は痛み関連脳領域の活動と密接に関係し、同時に痛覚認知に大きな影響を与えている。

結 語

新しいニューロイメージング手法により痛みの脳におけるメカニズムと、痛みの感情が科学的に明らかになってきた。痛みの感情の脳活動は他の感情と共有する脳活動領域もあるが、独特の脳活動(島や第二次体性感覚野)も有し、痛み関連脳領域の主要な活動を占めると同時に、痛覚認知に大きく影響を与えている。今後、これらの知見を侵害刺激のみが原因でない「心の痛み」ともいえる痛みや、痛覚認知に問題のある患者が比較的多いと思われる臨床現場にフィードバックできれば、と考えている。

文 献

- Fields HL. Pain : an unpleasant topic. *Pain* 1999 ; 6 : 61-9.
- 乾 幸二, 柿木隆介. 痛みの脳内機構. *脳と神経* 2006 ; 58 : 5-15.
- Ogino Y, Nemoto H, Goto F. Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 821-7.
- Bingel U, Lorenz J, Glauche V, et al. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain : a single trial fMRI study. *Neuroimage* 2004 ; 23 : 224-32.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000 ; 288 : 1769-72.
- Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science* 2003 ; 302 : 290-2.
- 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.
- 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.
- Willoch F, Rosen G, Tolle 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.

今月のテーマ **痛みと痒み**

痛みの内的体験—心で痛みを感じる仕組み

Inner experience of pain — The mechanism we can feel pain in our mind

荻野 祐一^{*1} 根本 英徳^{*1} 斉藤 繁^{*2}
 OGINO Yūichi NEMOTO Hidenori SAITO Shigeru
 後藤 文夫^{*2} 乾 幸二^{*3} 柿木 隆介^{*4}
 GOTO Fumio INUI Koji KAKIGI Ryusuke

- ・心が痛むときには類似の脳部位が活動するという仮説を実証するために、私たちは痛そうな写真（注射をされている写真など）を被験者に見せて、自分の痛みを想像してもらい、そのときの脳活動を機能的MRI (fMRI) で記録した。
- ・その結果、複数の痛み関連脳領域の有意な活性化を認め、あなたも実際の痛み刺激を与えられたかのような脳活動を示した。
- ・痛みの感情の脳活動は、痛み関連脳領域の主要活動を占めている。

KEY WORDS ■ 痛覚、情動、機能的MRI (fMRI)

■ ■ ■

■ ■ ■ 序 論

近年、現代病ともいえるうつ病の増加や無気力な若者、教育現場におけるいじめ等が社会的な問題となっており、その病態メカニズムの科学的解明に向けて、機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) や脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) といった脳機能科学的なアプローチの期待が高まっている。そうしたなか、こうした社会的な疎外と「心の痛み」の関係が注目されている。社会的な疎外を受けているときは、実際に痛み刺激を与えられなくても、身体的な痛みと類似の脳部位が活動するという仮説である¹⁾。これを実証するために、われわれは

痛みを連想させる写真（注射をされている写真など）を被験者に見せて、自分の痛みとして想像してもらい、そのときの脳活動をfMRIを記録したところ、第2次体性感覚野、島、帯状回といった痛み認知に関与する部位の血流が有意に上昇する事を発見した。このことは、いったい何を意味するのだろうか？

■ ■ ■

■ ■ ■ 痛み関連脳領域

筆者らは、このことが痛みに関与する感情の動きが深く関与していることを意味すると同時に、さまざまな病態とそれが引き起こしている社会的問題にも、痛みの感情面がかかわっているのではと考える。なぜなら、痛みは不快な感覚であるとともに常に

^{*1}群馬大学大学院医学系研究科医学専攻麻酔神経科学 教授 ^{*2}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 教授

Address/OGINO Y: Dept. of Anesthesiology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showamachi, Maebashi, GUNMA 371-8511

主観的な感情であり、恐怖、嫌悪、怒りなどと同じようにネガティブな感情でありながら、明らかに他の感情とは違う独特の脳活動を呈している。さらに最近、この痛みの感情の脳活動は、うつ状態や痛みの状態と相関していることが明らかになってきているからである²⁾³⁾。

では、痛みは、どうやって脳で「痛い!」という感情を起こし得るのか? まず、痛覚伝達経路は大別して二経路ある。すなわち、侵害受容情報 (nociceptive information) は脊髄後角レベルで二手に分かれて処理される (図1)⁴⁾。第I層に始まり視床のVMpo (posterior part of the ventral medial) 核を経由し島や辺縁系に至る経路 (lamina I-VMpo-Insula pathway) と、第V層に始まり視床のVPL (ventral posterior-lateral) 核を経由し第一次体性感覚野 [primary somatosensory cortex (SI)] に至る経路 (lamina V-VPL-SI pathway) の二経路である。その走行経路 (通る視床核の位置) から、前者を内側系と呼ぶ。機能的に大別すると、内側系経路は痛みの感情・情動面 (「痛い」という感情) や自律神経系に、外側系経路は痛みの判別的側面 (痛みの

強さや場所) に関与すると考えられている。外側系経路に関してわれわれの脳磁図 (MEG) を用いた先行研究において、健康人の手と足を痛覚刺激し、痛覚の体部位再現が第一次体性感覚野に存在し、その位置関係はいわゆる Penfield の homunculus に一致していることを示した⁵⁾。同時期に、やはりドイツのグループも fMRI を用いてほぼ同じ結果を報告している⁶⁾。

このように、近年の機能的脳画像研究によって、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、痛覚受容に対して活性化されることが明らかになった。これら痛覚受容に関与する複数の皮質領域は multiple に、順次あるいは同時に活動し、ネットワークを形成しているため、まとめて「痛み関連脳領域 pain-related brain regions」と呼び、もしくは、単に「pain matrix」と呼んだりする。

■ ■ ■

■ ■ ■ 痛みの内的体験: 「痛みを感じる」脳活動

「痛み」は一つの感情として考えられる。私たちは、ヒトにおける痛みの感情面を探求することを目的として、健康被験者に実際の痛み刺激は与えず、ただ「痛そうな (痛みを連想させる) 画像」(図2) を見て自分の痛みを想像してもらい、そのときの脳活動を、fMRI を用いて調べ、恐怖感情と安静感情の脳活動と比較した。私たちはこれを痛みの内的体験 Inner experience of pain と称した。対照刺激として、「怖そうな (恐怖感情を起こさせる) 画像」と「落ち着く風景画 (安静感情)」を用いてそれぞれの脳活動を比較した⁷⁾。その結果、「痛そうな画像」を見て自分の痛みを想像してもらったときは、複数の痛み関連脳部位 (pain matrix) の有意な活性化を認め、あたかも実際の痛み刺激を与えられたかのような脳活動を示したのである (図3)。具体的には、前帯状回後部 (posterior part of the anterior cingulate cortex: ACC)、島前部、第二次体性感覚野、後部頭頂葉、小脳部位の有意な血流増加を認めた。このことにより、末梢からの侵害刺激 (ボトムアップ

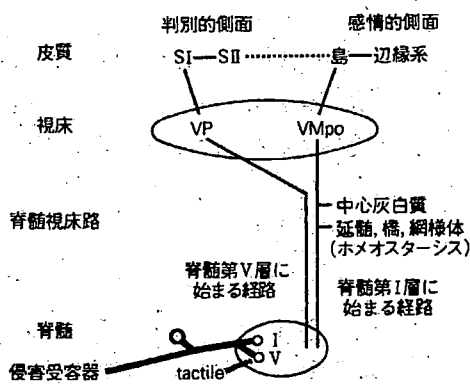


図1 痛覚伝達経路

機能的には外側系は痛みの判別的側面、内側系は痛みの感情・情動面に関与すると考えられている (乾 幸二, ほか: 2006⁸⁾ より引用)。実際にはこのような単純な二分によって複雑な痛覚系をすべて説明し得るとは考えられないが、最近、ヒトの脊髄視床路を2つの異なる伝導速度の経路により侵害情報が脳に伝わっていることが明確に示されており、お互いの経路は複雑に関係し、それぞれの役割を補完し合っていると考えられる。

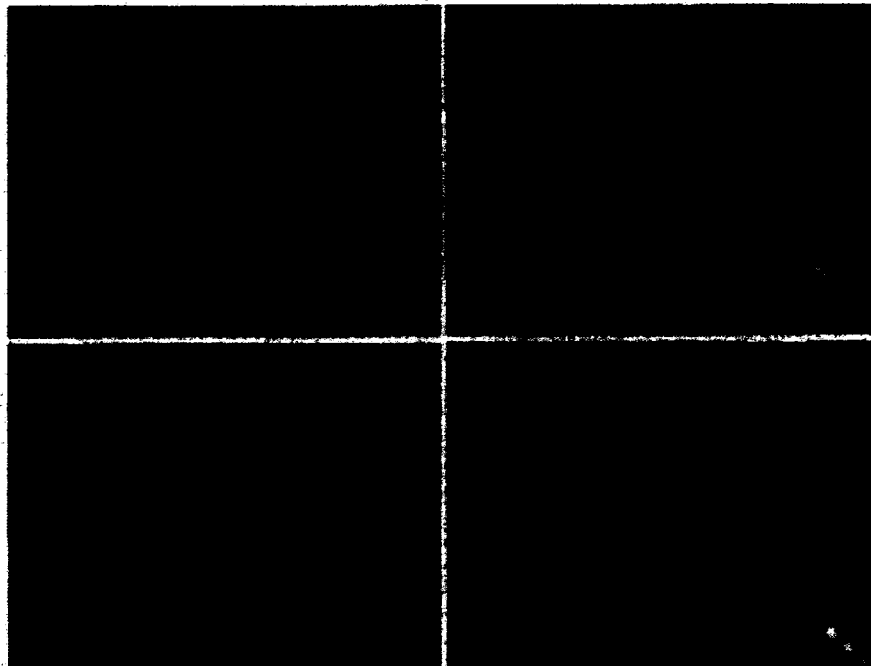


図2: 痛そうな画像
 被験者に、痛そうな画像を見て自分の「痛みを想像」してもらい、そのときの脳活動をfMRIで測定した。(Ogino Y et al:2007より引用)

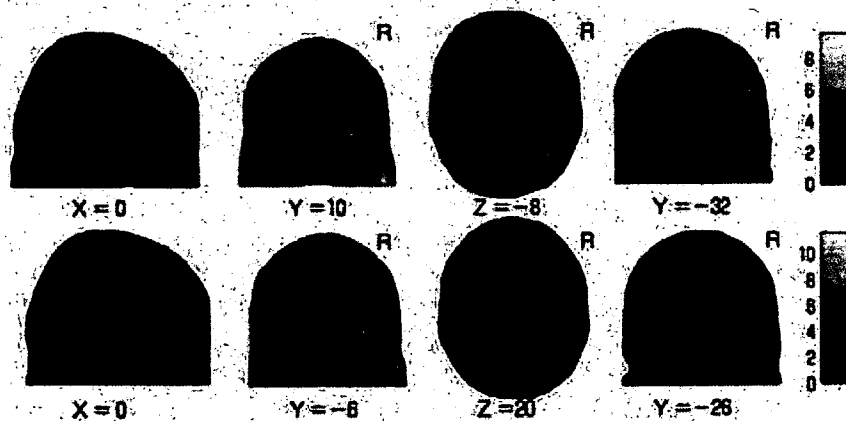


図3
 上下段とも、自分の「痛みを想像」したときの脳活動を示している。前帯状回後部、島、第二次体性感覚野、後頭頂葉の有意な血流増加を認め、あたかも実際の痛みを与えられたかのような脳活動を示している。末梢からの侵害刺激（ボトムアップ）がなくとも、痛みを想像することによって大脳の痛み関連領域の活性化をトップダウンで認め、痛みには感情の関与が大きいことを示す。(Ogino Y et al:2007より引用)

ブ) がなくとも、痛みを想像することによって大脳の痛み関連領域の活性化をトップダウンで認めることを示した。さらに、痛みの想像と恐怖感情

では、明らかに異なる脳活動を呈するが、共通の活動脳領域（すなわち前帯状回領域）もあることも示した。この「痛い」という感情は、組織障害

に起因を限定するものでなく、痛みの想像という「痛みの内的体験」によっても同様に生じることを捉えた。このことは、まさしく「痛み」のもつ多面性 (sensory, affective, and cognitive components) を反映し、痛みへの感情の関与が大きいことを示している。



■ ■ 「痛みの主観性」に関連した脳活動

われわれ医師や看護師が患者に注射するとき、「痛くないから大丈夫ですよ」とか「ちょっとチクッとしますよ」などと注射前にいうことがよくある。このメカニズムを、Koyamaら⁹⁾は初めて科学的に証明した。すなわち、少ない痛みを予想しているときは、主観的な痛みの強さと痛み関連脳活動の両方が、実際の痛みよりも抑制されていることをfMRIで示したのである。また、痛みがなくなると予想できたときは扁桃体と中脳の活動が活発になることもSeymourら⁹⁾が報告している。また、Willochら¹⁰⁾は、幻肢痛の患者らにおいては、内因性疼痛時には、侵害刺激がないにもかかわらず、SII、ACC、島を含む痛み関連脳領域が活動していることを報告している。このよ

うに、痛み関連脳領域は広く、そのネットワークは多様性に富んでおり、単に痛覚受容のみならず「痛みの主観性」に強く影響を受ける。



■ ■ 結 語



痛みの感情の脳活動は、恐怖、嫌悪、怒りなどと共有する脳活動領域 (前帯状回領域) もあるが、明らかに他の感情とは違う独特の脳活動 (島や第二次体性感覚野) を呈し、痛み関連脳領域の主要な活動を占めている。また、情動によって大きく影響を受けることが新しいニューロイメージング手法を用いて次々に明らかになってきている。痛みの感情の仕組みが明らかになるにつれて、侵害刺激のみが原因でない「心の痛み」ともいえる痛みを訴える多くの患者を理解し、治療することによって臨床現場にフィードバックすることができ

なお、本稿の内容は、第36回日本臨床神経生理学会学術大会 (2006年11月29日～12月1日、於：パシフィ横浜アネックスホール) における、シンポジウム「痛みと痒みのメカニズムはどこまで分かったか」内において、「痛みの内的体験—痛み刺激を与えなくとも、脳は「痛み」を感じる。」として発表した。

文 献

- 1) Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD: Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 302: 290-292, 2003.
- 2) McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ: Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 111: 77-83, 2004.
- 3) Price DD: Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288: 1769-1772, 2000.
- 4) 乾幸二, 柿木隆介: 痛みの脳内機構. *脳と神経* 58: 5-15, 2006.
- 5) Ogino Y, Nemoto H, Goto F: Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 103: 821-827, 2005.
- 6) Bingel U, Lorenz J, Glauche V et al: Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage* 23: 224-232, 2004.
- 7) 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* 17: 1139-1146, 2007.
- 8) Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ et al: The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 12950-12955, 2005.
- 9) Seymour B, O'Doherty JP, Koltzenburg M et al: Opponent appetitive-aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *Nat Neurosci* 8: 1234-1240, 2005.
- 10) Willoch F, Rosen G, Tolle TR et al: Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 48: 842-849, 2000.

特集 大脳機能の神経生理学的研究の進歩

脳磁場計測を用いた研究*
—感覚情報の階層的処理—

● 乾 幸二**

Key Words : magnetoencephalography, sensory processing

はじめに

感覚情報は脳皮質において階層的に処理されると考えられているが、さまざまな手法を駆使した動物での研究にもかかわらず、情報伝達様式の詳細は明らかではない。実験手技の制限からヒトでの知見は非常に乏しい。ヒトでは、感覚入力に伴う皮質活動の時間経過は通常、誘発脳波や誘発脳磁場を用いて検討されるが、数個のシナプス結合を経て順次隣接する皮質領野へ情報が伝達されることを考慮すると、誘発波形の中の異なる成分を明瞭に分離することは困難である。たとえば、視覚刺激呈示による最初の活動は刺激後28ミリ秒で開始する第一次視覚野(V1)の活動であるが¹⁾、5ミリ秒遅れで開始するV2の活動との区別は、誘発波形からは不可能である。それぞれの活動が時間的に重なり合い、複雑な頭皮上磁場(あるいは電位)分布を形成するためである。正中神経刺激呈示後の第一次体性感覚野(S1, 20ミリ秒)と第二次体性感覚野(S2, 90ミリ秒)の活動のように応答潜時が相当異なっていれば、これらを異なる成分として同定できる場合もある。しかしながら、このような長い遅延を説明するには壮大なネットワークやフィ-

ードバック経路を考慮する必要が生じ、情報処理初期の階層構造を理解するには不向きである。動物でのデータでは、隣接する領野間の連絡は数ミリ秒で行われることが示されており、種の違いを考慮してもS1とS2が直接連絡した結果であるとは到底考えられない。つまり、誘発波形から異なる活動として同定できる程度に活動潜時が異なっている場合には単純に情報が順次処理されていく過程をみているのではない可能性が高くなり、逆に短時間(数ミリ秒)のうちに移動していく諸活動に焦点を当てようとする波形からは何もわからない、ということになる。

筆者は、脳磁図を用いてヒト感覚情報処理の階層性を検討してきたのでその成果を紹介し、動物研究での知見と比較して若干の考察を加える。脳磁図は非侵襲的に神経活動をリアルタイムに知る手法であり、主に錐体細胞の興奮性シナプス後電位(EPSP)発生に伴う磁場を記録する。錐体細胞は脳皮質に垂直に配列しているため、近接する複数の錐体細胞が同時に興奮するとEPSP(あるいはそれに伴う磁場)は加重されて大きくなり、一定方向の電位勾配(皮質6層構造に垂直)あるいは磁場勾配を形成する。この時、脳内に小さな電池のようなものを仮定でき、これを双極子(dipole)と呼ぶ。頭皮上で記録した電位分布や磁場分布から逆算して双極子位置を推定するのが双極子追跡法であるが、本研究ではオーバー

* Hierarchical processing of sensory information.

** Koji INUI, 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(〒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.

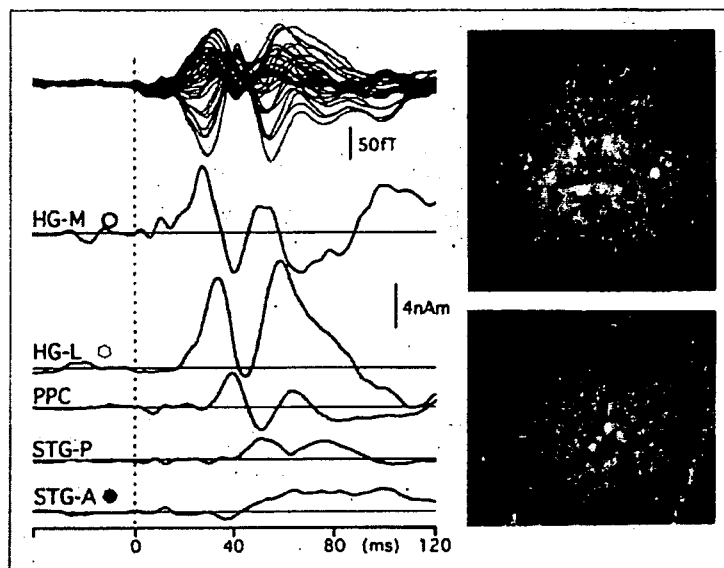


図1 聴覚刺激による皮質活動(単一被験者)

左耳へのクリック音による右半球からの記録と多信号源解析の例。左上段が誘発脳磁場波形で、37チャンネルの脳磁計で記録された磁場応答(3,000回加算)を重ね書きしたもの。下段は5トレースが多信号源解析の結果得られた各信号源の活動時間経過。縦軸は活動強度を示し、基線の上下で活動の向きが正反対である。たとえば、最初の活動はHeschl回内側部(HG-M)に生じるが、30ミリ秒付近で頂点となる最初の活動は上前方向きである。この活動はその後次第に減弱し、37ミリ秒付近で向きを下後方へ転じ、41ミリ秒付近で頂点となる。同様に10ミリ秒後にもう一度向きを逆転させた結果、三相の経過を呈する。類似した三相構造がHeschl回内側部および頭頂葉後部(PPC)にも認められる。活動潜時はHG-M、HG-L、上側頭回(STG)の順に遅くなり、情報処理が側頭葉平面を内側から外側へ向かうことがわかる。右の図が信号源位置を被験者のMRIに重ねたもので、HG-MのスライスにHG-MとHG-L、前方STG(STG-A)の位置を重ね書きした。

ラップする複数の双極子を同時に推定する多信号源解析を用いている。脳磁図は非常に高い時間分解能を有し、ミリ秒単位で経過する情報処理を知る上ではきわめて有力である。また、脳波と異なり磁場は脳の構造物に影響を受けることなく距離とともに減衰するため、頭皮上分布から逆算して信号源を求める過程がより正確である。本稿で紹介する解析は、脳磁図の高い時間、空間分解能を活用し、短時間のうちに刻々と変化する諸活動の挙動を明らかにすることを目指したものである。

聴 覚²⁾

本稿で紹介するデータはすべてBT社製37チャンネル脳磁計を用いて記録した。図1に単一被験者から得られた誘発波形と信号源解析の結果

を示す。刺激は左耳へのクリック音刺激で、3,000回の試行を加算した。最初の活動は側頭葉平面の深部(Heschl回内側部)にあり第一次聴覚野(A1)に相当する。立ち上り潜時はおよそ刺激後18ミリ秒である。活動の向きを10ミリ秒間隔で2回逆転させるため、三相の波形を呈している。次いでHeschl回外側部、頭頂葉後部(PPC)、さらに上側頭回が順次数ミリ秒遅れて活動している。初めの数カ所の活動は三相構造を有しており、共通する活動様式が推定される。本稿ではこのような活動を初期活動と呼ぶことにする。図2は全被験者の平均活動時間経過を示す。平均立ち上り潜時はHeschl回内側部がもっとも早く17ミリ秒、次いでHeschl回外側部(21ミリ秒)、PPC(25ミリ秒)、上側頭回後部(26ミリ秒)、上側頭回前部(31ミリ秒)、planum temporale(Heschl回

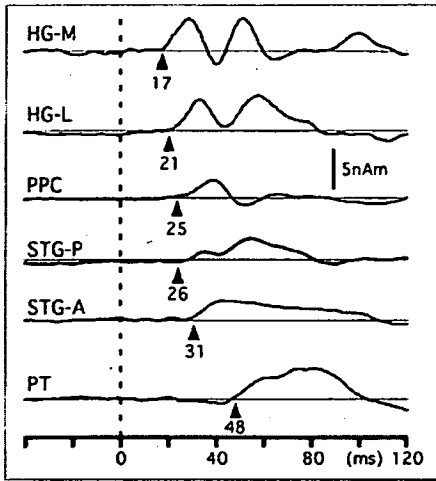


図2 聴覚刺激による皮質活動時間経過(平均)
全被験者の平均活動時間経過で、矢印は平均立ち上り潜時を示す。

の後部、48ミリ秒)と順次活動する。このことから概ね情報処理の流れは側頭葉平面を内側から外側へ向かうこと、また、少なくとも二つの並行する処理経路があること(Heschl回内側-Heschl回外側-PPC, Heschl回内側-Heschl回外側-上側頭回など)が推定される。Planum temporaleの活動は最後に生じて持続が長く、初期活動のような短潜時での位相逆転を示さない。また、応答潜時の遅れが顕著である(直前の活動から17ミリ秒、最初の活動から30ミリ秒)。このような活動を後期活動と呼ぶことにする。PPCの活動は全感覚系共通であり、空間情報処理にかかわると考えられる³⁾。

触 覚⁴⁾

刺激は左手背への弱い(感覚閾値2倍)電気刺激で、加算は800回とした。図3に各皮質活動の時間経過を示す。最初の活動はS1の3b野に生じ、平均立ち上がり潜時は14ミリ秒である。続いて、1野(18ミリ秒)、PPC(5野、22ミリ秒)、S2早期活動(22ミリ秒)が順次活動し、これらは活動様式からすべて初期活動に分類される。初期過程においては聴覚と同様に、4~5ミリ秒間隔で隣接する皮質領野が順次活動することになる。最後の活動は最初の3b野の活動から30ミリ秒後に開始する後期S2活動であり、一般的に90から100

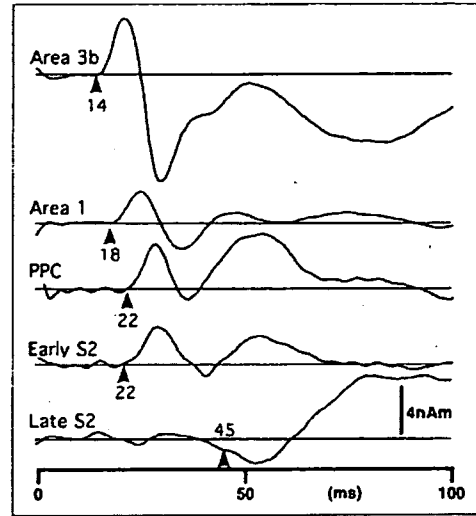


図3 触覚刺激による皮質活動時間経過
全被験者の平均。刺激は左手背への皮膚表面電気刺激。刺激対側半球の解析結果を示す。

ミリ秒で頂点となるS2の活動と表現されるものに相当する。後期S2の活動様式は聴覚のplanum temporaleと類似し、後期活動に分類される。処理の流れは中心後回を後方へ向かう(3b野-1野-PPC)。この経路とは別に、S1からS2へ向かう並行する経路がある。

視 覚¹⁵⁾

刺激は右眼へのフラッシュで、1,000回の試行を加算した。図4に示すように最初の活動は第一次視覚野(V1)に生じ、平均立ち上がり潜時は28ミリ秒である。このタイミングは同一刺激によって得られる網膜電図のa波頂点から8ミリ秒遅れであり、網膜から皮質までの伝導時間を考慮すると最初の皮質活動であると考えられる⁹⁾。次いでV2およびV6相当部位が約4ミリ秒遅れで活動し(32~33ミリ秒)、V5相当部位(38ミリ秒、V3かもしれない)、V4(47ミリ秒)と続く。V1、V2、V5、V6の活動はすべて10ミリ秒間隔で1回もしくは2回活動の向きを逆転させ、初期活動パターンである。推定される領野間伝導時間は約4ミリ秒である。最後のV4の活動は最初の活動から20ミリ秒後であり、三相構造を示さず持続が長い。したがって、後期活動に分類できる。処理経路はおそらく、V1-V6あるいはV1-V2-V5の背側

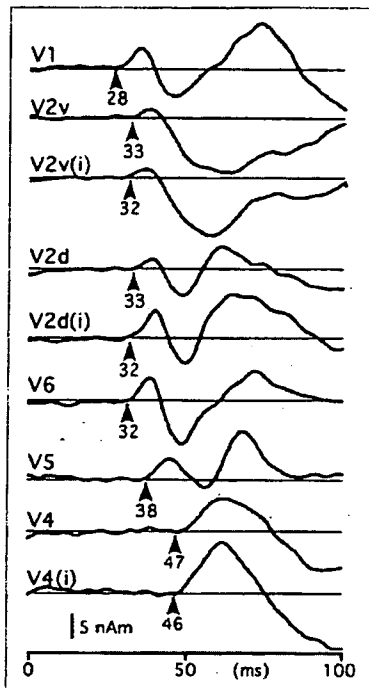


図4 視覚刺激による皮質活動時間経過
刺激は右眼へのフラッシュ。全被験者の平均活動時間経過。d: 背側部, v: 腹側部, (i): 刺激対側(左)。

路とV1-V2-V4の腹側路に分けることができる。

痛 覚^{61,7)}

左手背への表皮内電気刺激⁸⁰⁾による侵害刺激誘発応答を記録した。表皮内電気刺激法は当教室で開発した電気刺激による選択的痛覚刺激法であり、電気刺激であるため誘発皮質活動の正確なタイミングを知る上では非常に好ましい。200試行を加算した。加算回数が少ないのは被験者への負担を考えてのことであるが、初期活動同定のためにはもう少し多い方がよかったかもしれない。他の感覚系と比べて、侵害刺激による皮質活動は初期活動に乏しい(図5)。非常に狭い皮膚領域の侵害受容器を刺激しているので動員される末梢入力の絶対量が少ないためと考えられる。これを解決するには広い領域の侵害刺激を行う必要があるが、倫理的な面から現実的ではなく、痛覚領域研究の困難な一面である¹⁰⁾。

最初の活動はS1(1野)に生じ、平均立ち上り

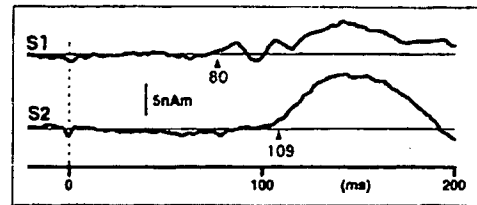


図5 侵害刺激による皮質活動時間経過
刺激は左手背への表皮内電気刺激。S1: 第一次体性感覚野, S2: 第二次体性感覚野。

潜時は80ミリ秒である。侵害情報を伝えるA-delta線維の伝導速度は約15メートル毎秒であり⁸¹⁾、かつ末梢と脊髄ではほぼ同じ速度で情報が伝えられることから¹²⁾、手から皮質までの120cmを伝導するのに概ね80ミリ秒を要すると計算される。したがって、S1がもっとも早い活動として妥当であると考えられる。S1の活動は典型的な初期活動様式である。S2は典型的な後期活動パターンであり、S1から30ミリ秒遅れて活動を開始する。初期の情報処理が1野単独で行われているとは考えにくく、多くの初期活動が検出できていないものと考えている。しかし、一般的にはS2の活動がもっとも早い活動であると考えられており、明瞭なデータで複数の初期活動の存在を証明したいところであるが、なかなか難しい。

各感覚系の共通点と動物での知見との比較

以上の知見から各感覚系の共通点をいくつかあげることができる¹³⁾。

1) 情報処理の流れは一定方向であり、隣接する領野が順次活動する。たとえば触覚では、3b野-1野-5野の順に中心後回を後方へ向かう。このような処理様式は処理スピードの観点からきわめて合理的である。また、動物でのデータを基に考えられている階層構造とほぼ一致する。たとえばサル¹⁴⁾の視覚野では、信号が順次伝えられると考えられるfeedforward projectionの結合パターン(III層出力-IV層入力)はV1からV2, V2からV4への投射に認められ、視覚情報はV1-V2-V4の経路で処理されると推定される¹⁴⁾。単一細胞記録で体性感覚野の受容野を検討した岩村らの研究によれば、触覚に応答する細胞の受容野は、3野-1野-2野-5野と後方へすすむほど

大きく複雑になり、この順序で階層的に処理されることを示している¹⁵⁾。

2) 複数の並行する処理経路があり、並列階層処理の概念に矛盾しない。たとえば視覚では、V1からV6を経て頭頂葉へ向かう経路とV1-V2-V4の経路を区別することができ、背側路と腹側路に相当する¹⁶⁾。

3) 領野間の伝導時間はおよそ4~5ミリ秒である。III層出力-IV層入力のfeedforward projection結合様式は、間に一つの介在細胞が関与していると考えられている。われわれの連続する皮質活動の連絡がこれに従っているとすれば、IV層の細胞が信号を受け取り、皮質内伝導を経て次の領野のIV層に入力するまでが4ミリ秒であったと考えられる。この連絡はおよそラットで1~3ミリ秒¹⁷⁾、ネコで2ミリ秒¹⁸⁾¹⁹⁾、サルで4ミリ秒²⁰⁾との報告があり、伝導距離の違いを考慮すれば、ヒトでの4~5ミリ秒は妥当な値ではないかと考えられる。

4) 初期活動の三相構造。すべての感覚系において、初期活動は活動の向きを1回もしくは2回逆転させ二相もしくは三相構造を示す。このことは、同一皮質領野で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ている。サルの電流源密度解析(CSD)の研究では、各感覚系に共通したfeedforward activationパターンが報告されており²¹⁾、初期第IV層の活動と約10ミリ秒後の位相を逆転したII/III層の活動からなる。われわれが観察した三相構造の一部がこれに相当すると考えている。

5) 後期活動。初期活動と同様に、後期活動の活動様式も感覚系を問わず共通しており、感覚情報処理後半の共通する処理様式を示唆している。活動様式が初期活動とは明瞭に異なっており、それぞれ異なる機能をもつものと推測される。興味深いことにSchroederら²²⁾のサルのCSD研究では、V1, V2, V5などの応答潜時の短い活動はすべてfeedforward activationパターンを示すのに対し、V4の活動は初期の活動がIV層ではなく幅広い層に同時に生じるfeedbackパターンを示すことが観察されている。さらに、われわれが脳磁図で得たV4の活動時間経過はCSD研究のサルV4のそれと驚くほど一致している。われわれ

は、情報を修飾しつつ素早く次のステップへ送る過程が初期活動であり、一定レベルまで洗練された感覚情報を受け取り、認知にかかわる過程が後期活動に相当するのではないかと考えている。

おわりに

階層処理そのものは漠然と受け入れられていることが多いと思われるが、その根拠となる詳細なデータははなはだ不十分であり、階層処理の基本構造そのものを疑う余地すら残っている。階層処理の意義についての理解も、HubelとWiesel²³⁾が階層処理仮説を提唱した1950年代からの進歩はそれほど大きくはないように思われる。このような中で、ヒトでの知見を基に階層構造のメカニズム解明に挑戦できることは非常に魅力的である。動物を用いた研究のみならず、ヒトでの今後の研究発展が大いに期待される。

文 献

- 1) Inui K, Kakigi R. Temporal analysis of the flow from V1 to the extrastriate cortex in humans. *J Neurophysiol* 2006; 96 : 775-84.
- 2) Inui K, Okamoto H, Miki K, et al. Serial and parallel processing in the human auditory cortex : a magnetoencephalographic study. *Cereb Cortex* 2006; 16 : 18-30.
- 3) Andersen RA. Encoding of intention and spatial location in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* 1995; 5 : 457-69.
- 4) Inui K, Wang X, Tamura Y, et al. Serial processing in the human somatosensory system. *Cereb Cortex* 2004; 14 : 851-7.
- 5) Inui K, Sannan H, Miki K, et al. Timing of early activity in the visual cortex as revealed by simultaneous MEG and ERG recordings. *NeuroImage* 2006; 30 : 239-44.
- 6) Inui K, Tran TD, Qiu Y, et al. A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 2003; 120 : 235-48.
- 7) Inui K, Wang X, Qiu Y, et al. Pain processing within

- the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci* 2003 ; 18 : 2859-66.
- 8) Inui K, Tran TD, Hoshiyama M, et al. Preferential stimulation of Adelta fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* 2002 ; 96 : 247-52.
 - 9) Inui K, Tsuji T, Kakigi R. Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex* 2006 ; 16 : 355-65.
 - 10) 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 ; 12 : 1505-17.
 - 11) Inui K, Tran DT, Qiu Y, et al. Pain-related magnetic fields evoked by intra-epidermal electrical stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 2002 ; 113 : 298-304.
 - 12) Kakigi R, Shibasaki H. Estimation of conduction velocity of the spino-thalamic tract in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991 ; 80 : 39-45.
 - 13) 乾 幸二, 柿木隆介. 感覚情報の階層的処理. *臨床脳波* 2006 ; 48 : 297-303.
 - 14) Rockland KS, Pandya DN. Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res* 1979 ; 179 : 3-20.
 - 15) 岩村吉見. *タッチ*. 東京 : 医学書院 ; 2002.
 - 16) Ungerleider LG, Mishkin M. Two cortical visual systems. In : Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW, editors. *Analysis of visual behavior*. Cambridge, MA : MIT Press ; 1982. p. 549-86.
 - 17) Feldmeyer D, Egger V, Lüke J, et al. Reliable synaptic connections between pairs of excitatory layer 4 neurons within a single 'barrel' of developing somatosensory cortex. *J Physiol (Lond)* 1999 ; 521 : 169-90.
 - 18) Komatsu Y, Nakajima S, Toyama K, et al. Intracortical connectivity revealed by spike-triggered averaging in slice preparations of cat visual cortex. *Brain Res* 1988 ; 442 : 359-62.
 - 19) Toyama K, Kimura M, Tanaka K. Cross-correlation analysis of interneuronal connectivity in cat visual cortex. *J Neurophysiol* 1981 ; 46 : 191-201.
 - 20) Mitzdorf U, Singer W. Excitatory synaptic ensemble properties in the visual cortex of the macaque monkey : a current source density analysis of electrically evoked potentials. *J Comp Neurol* 1979 ; 187 : 71-83.
 - 21) 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* 1998 ; 8 : 575-92.
 - 22) Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular integration and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol (Lond)* 1962 ; 160 : 106-54.

* * *