



# 内臓知覚の中樞神経プロセッシングにおける神経活動同期性の検証

*Neural oscillation in brain processing of visceral sensory information*

渡辺 諭史・服部 朝美・金澤 素・鹿野 理子・福土 審  
(Satoshi Watanabe) (Tomomi Hattori) (Motoyori Kanazawa) (Michiko Kano) (Shin Fukudo)

東北大学大学院医学系研究科行動医学分野



## はじめに

近年の脳機能イメージング研究の進歩に伴い、内臓痛の中樞神経プロセッシングにおける神経マトリクスの特定が進んできた<sup>1)</sup>。過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS) では、この神経マトリクス内の特に中部帯状回の過活動および中脳水道灰白質の過小活動が示されている<sup>2)</sup>。しかしながら、これらの内臓痛神経マトリクス内の機能的な連関、特に時間的な連関についてはいまだ不明な点が多く残されている。

脳内の神経回路における機能的連関を反映する指標として、皮質神経活動のsynchronous oscillation (同期的スペクトル摂動) がある。たとえば、ある皮質脳部位における神経細胞のペアからそれぞれ電気活動を導出し、その同期性が高い場合、頭皮上で測定した脳波において、特定の時間帯域と特定の周波数帯域における同期的スペクトル摂動が観察される<sup>3)</sup>。特に40Hz以上の $\gamma$ 帯域における同期的スペクトル摂動が観察される場合、離れた脳領域間の機能的連関の高まりと関連する。また、選択的注意や予期などのトップダウン処理を伴う感覚処理において $\gamma$  oscillationが増強することが繰り返し報告されている<sup>3)</sup>。内臓知覚を変容する技法の1つに催眠暗示法がある。催眠暗示は、expectation pathwayと呼ばれる前頭

前野から中脳領域へのトップダウンの経路を活性化し、内臓痛を抑制することが明らかにされつつある<sup>4)5)</sup>。

そこで、本研究では、以下の2つの仮説を検証することを目的とした。

**仮説1**：直腸刺激は感覚処理を反映するとされる0~150ミリ秒の時間帯域における $\gamma$  oscillationの増加を誘発する。さらにIBS患者では、この活動が健常者に比べて過大である。

**仮説2**：催眠暗示は、認知処理を反映するとされる400ミリ秒以降の遅い時間帯域における $\gamma$  oscillationの増加を誘発する。さらにIBS患者では、この活動が健常者に比べて過小である。



## 方法

対象は、健常男性201名であった。事前にハーバード催眠感受性スケールを用い、催眠感受性をスクリーニングした<sup>6)</sup>。器質的疾患をもつ者と服薬をしている者は除外した。医師による問診において消化器症状のない健常群を12名と、Rome II基準を満たしたIBS群を12名抽出した。本研究のプロトコルは東北大学医学部倫理委員会により承認を受け、すべての対象から書面によるインフォームドコンセントを得た。

まず、国際10-20法に則り15部位の脳波電極を頭皮に装着し、電気刺激用カテーテルを直腸に留

置した。30分の安静状態の後、直腸の電気刺激を始めた。強度は0 mAもしくは30 mA、刺激頻度は1 Hzで、100秒間刺激した。刺激直前に催眠暗示を2分間行い、中性、過痛もしくは鎮痛の3種類を用いた。刺激と暗示の順序はランダムとし、5分間のインターバルを空けた。

内臓知覚大脳誘発電位は、刺激信号をトリガーとして各波形を加算平均することによりピーク振幅とピーク潜時を算出した。さらに神経活動同期性を検証するため、得られた誘発波形に対して、Wavelet変換を行った<sup>3)</sup>。これにより、事象関連同期性(event-related synchronization; ERS)と事象関連脱同期性(event-related desynchronization; ERD)を指標化した。先行研究<sup>3)</sup>を参考に、感覚処理を反映するとされる0~200ミリ秒の時間帯域における $\gamma$ パワーのERS, ERDと、認知処理を反映するとされる400ミリ秒以降の400~700ミリ秒の時間帯域における $\gamma$ パワーのERS, ERDを算出した。

統計解析は、分散分析を用いて群と暗示と電極部位の効果を検定した。



## 結果

まず内臓知覚大脳誘発電位において、両群ともにN1, P1, N2の3つのピークが認められた。IBS群において鎮痛暗示中の振幅増大が特徴的であった。各ピークの振幅を定量化し、分散分析を行ったところ、群と暗示の交互作用が認められ( $p < 0.01$ )、健常群では鎮痛暗示により振幅が減少するのに対して、IBS群では鎮痛暗示により振幅が増大することが示された。

続いて、Wavelet解析を行った。まず中心部のCzにおいて測定された事象関連パワースペクトル振動のパワー値に対して分散分析を行ったところ、グループの主効果が有意であり( $p < 0.001$ )、30 mA直腸刺激誘発の150ミリ秒帯域における $\gamma$ パワーと100~300ミリ秒帯域における低周波 $\theta$ パ

ワーの増大においていずれもIBS群のほうで高いERSを示した。

次に、右前頭部Fp2で測定されたERD, ERSのパワー値に対して分散分析を行ったところ、群と暗示の交互作用が有意であり( $p < 0.01$ )、健常群では、鎮痛暗示誘発の500ミリ秒帯域の $\gamma$ パワーの増大が中性暗示に比べて有意に高いのに対して、逆にIBS群では、中性暗示中にすでに $\gamma$  ERSが高く、鎮痛暗示誘発のERS増大は有意ではなかった。



## 考察

痛み刺激直後の視床-皮質ニューロンの活性は、早い時間帯域の局所的な $\gamma$  oscillationを増加させ、GABA作動性抑制ニューロンの活性を促すことが報告されている<sup>7)</sup>。また、その後の皮質における感覚情報の知覚的な処理は、100ミリ秒以降に頭頂部の広い範囲で $\theta$  oscillationを増加させることが報告されている<sup>7)</sup>。

さらに、刺激後400ミリ秒以降の $\gamma$  oscillationは、刺激に対する選択的注意や予期などのトップダウン処理と関連することが明らかにされている<sup>3)</sup>。本研究において、IBS群では500ミリ秒以降の暗示誘発性の $\gamma$  oscillationが右前頭部において少なかったことから、刺激に対する予期や構えなどのトップダウン処理による内臓知覚変容の機能が不全である可能性が示された。

以上より、IBSにおける、右前頭部からのトップダウン経路による痛み修飾の機能不全と、それに伴うボトムアップの視床-皮質ニューロンの活性亢進の増強という病態生理の存在が示唆された。

## 文献

- 1) Drossman DA : Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in irritable bowel syndrome ; A primer for gastroenterologists. Gut 54 : 569-573,

- 2005
- 2) Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, et al : Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med* **63** : 365-375, 2001
  - 3) Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, et al : The brainweb ; Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* **2** : 229-239, 2001
  - 4) Watanabe S, Kanazawa M, Lane RD, et al : Hypnotic modulation of regional brain activity to rectal stimulation using positron emission tomography. *Gastroenterology* **132** : A726, 2007
  - 5) Terui T, Watanabe S, Kanazawa M, et al : Differential Modulation of the Regional Brain by Hypnotic Suggestion between Patients with Irritable Bowel Syndrome and Healthy Subjects. *Gastroenterology* **132** : A134, 2007
  - 6) Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, et al : Role of histaminergic neurons in hypnotic modulation of brain processing of visceral perception. *Neurogastroenterol Motil* **19** : 831-838, 2007
  - 7) Chen AC, Herrmann CS : Perception of pain coincides with the spatial expansion of electroencephalographic dynamics in human subjects. *Neurosci Lett* **297** : 183-186, 2001