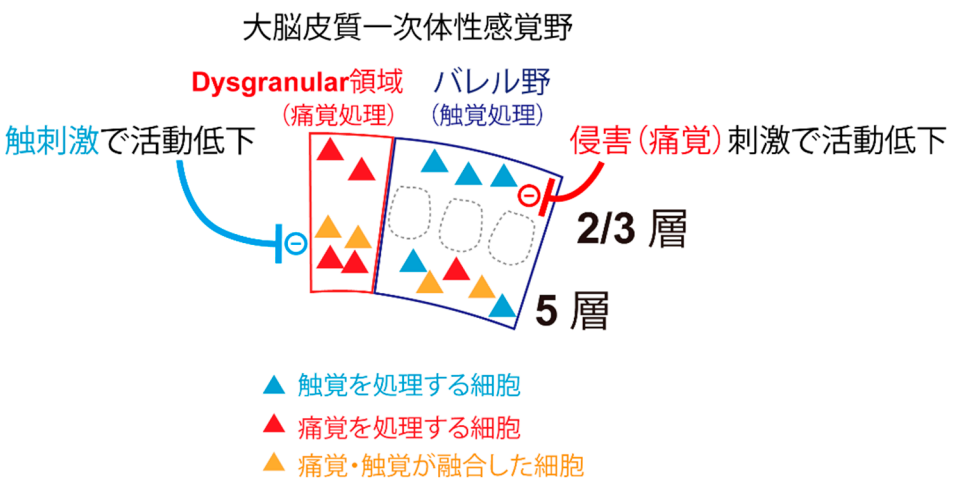
132　触覚が痛みを修飾する中枢メカニズムの解明	尾崎　弘展

【目的】痛みは脳内神経回路で生み出されるものであり、処理の過程で様々な修飾を受けながら、「痛み」として認知される。そうした様々な要素によって痛みの強さは変化するため、身体に加わった侵襲の程度と痛みの強さは必ずしも相関しない。しかし、そういった痛みを修飾するメカニズムを神経回路レベルで詳細に検証することは難しく、十分に理解が進んでいない。痛みの感覚要素である痛覚は、皮膚の感覚受容器で受容された侵害刺激のシグナルが、脊髄・大脳視床を経て大脳皮質一次体性感覚野（S1）に運ばれ、痛覚情報として処理されることで生み出される。これは、皮膚の感覚受容器で受容される触刺激のシグナルが、大脳視床を経て S1 へと運ばれ、触覚情報として処理されるのと同様である。したがって、痛覚と触覚が S1 においてどのように処理をされ、修飾されうるのかを理解することは痛みの脳内情報処理のメカニズムの一端を解明することに繋がると考えられる。そこで本研究では、痛みの感覚要素である痛覚と同じく S1 で処理される触覚が S1 においてどのように表現され、触覚刺激が痛覚情報処理に影響を及ぼしうるのかということを検証した。

【方法】痛覚情報と触覚情報がどのように S1 において処理されているのかを明らかにするため、麻酔下齧歯類マウスの S1 から細胞外電位記録を行った。S1 は組織学的に 4 層が発達したバレル野と 4 層が狭くなる領域である dysgranular 領域に分類されるため、本研究ではその両部位から同時に神経活動を記録するため 4 本で構成される多点電極を用いた。侵害（痛覚）刺激、または触刺激を加え、それぞれの刺激に対する神経活動の応答を計測した。痛覚刺激はペルチェ素子を使い、ヒゲパッドに対して侵害熱刺激を加えた。触覚刺激はピエゾ素子によりヒゲの角度を変化させることで行った。各刺激に対する神経細胞の応答から、触覚、痛覚それぞれに対する選択性の高さで、記録した細胞を分類した。

【結果】S1 では、痛覚情報と触覚情報はとくに浅層である 2／3 層において主に処理される領域が分かれていた。触覚情報は従来から良く知られているようにバレル野と呼ばれる 4 層が発達している領域で主に処理されていた。一方、痛覚情報は dysgranular 領域において主に処理されていた。5 層においても痛覚情報は dysgranular 領域において、触覚情報はバレル野において主に処理されているという関係は一貫していたが、痛覚にも触覚にも応答する細胞の割合が、両方の領域で増加していた。これら異なる機能的役割を担っていると考えられる両領域において、触覚と痛覚が活動を抑制しうるのか検証した結果、主に痛覚を処理している領域である dysgranular 領域においては 5 層の神経細胞が触刺激で活動が低下しており、主に触覚を処理している領域であるバレル領域においては 2／3 層の神経細胞が侵害刺激で活動が低下する現象が発見された。以上の結果は、大脳皮質レベルで痛覚と触覚が相互に作用しうることを示していた。

大脳皮質一次体性感覚野における痛覚および触覚情報処理



132. 触覚が痛みを修飾する中枢メカニズムの解明

尾崎　弘展

東京女子医科大学 医学部 生理学講座 神経生理分野

Key words：触覚，痛覚，大脳皮質一次体性感覚野，齧歯類

緒　言

痛覚は、痛みの感覚的要素であり、身体へ加えられる侵襲や身体の異常を感知するために重要な役割を担っている。しかし、痛みの程度は必ずしも侵襲の程度に比例しているわけではなく、神経系での処理過程で様々な修飾を受け変化していると考えられる。とくに触覚は、その情報処理経路が痛覚と近接しており、様々な相互作用を及ぼしていると考えられており、Melzack と Wall らは脊髄レベルで痛覚と触覚が相互作用するゲートコントロール仮説を提唱し［1］、侵害熱刺激が触覚を減弱させることを示す心理実験など［2］これまで多くの知見が明らかとなってきた。しかし、大脳皮質においてそれらがどのように処理され相互に作用しているのかという点は明らかとなっていなかった。

そこで本研究では、触覚と痛覚がともに処理される大脳皮質一次体性感覚野（S1）に着目し、それらがどのように処理され、相互作用しうるのか、電気生理学的手法により検証した。その結果、S1 において、主に触覚情報を処理している領域と主に痛覚情報を処理している領域が分かれていることが判明した。さらにそれらが相互に抑制している現象も電気生理学的手法により明らかにした［3］。

方　法

1. 動物および手術

本実験は東京女子医科大学動物実験倫理委員会のガイドラインに従い、承認（承認番号 AE19-109）の下で齧歯類マウス（野生型 C57BL/6N、計 8 匹）を用いて行われた。手術はケタミン・キシラジンを用いた麻酔下で行い、頭部固定用のプレートを設置した。

2. *in vivo* 細胞外電位記録

上記手術の後、約 1 週間後、内因性シグナルを用いた計測により、バレル野と dysgranular 領域を脳表から同定し、イソフルランによる麻酔下で *in vivo* 細胞外電位記録を行った。32 チャンネル電極（A4x8 または Buzsaki32 タイプを使用、NeuroNexus Ann Arbor、MI、USA）を S1 に刺入し、多チャンネル電位記録装置（Plexon、Dallas、TX、USA）を用いて 40 kHz でシグナル増幅・記録を行った。32 チャンネル電極は 4 本で構成され、S1 のバレル野と dysgranular 領域から同時に記録した。電極には DiI を塗布し、記録後は VGluT2 による免疫染色にて記録部位の同定を行った。記録された活動電位は Klusta および Kwik GUI を用いたクラスター解析と選別作業［4］により複数の細胞ユニットを記録していたものと単一の細胞ユニット記録ができていたものに分類し、本報告書では単一細胞記録ができたデータ（Dysgranular：173 個、バレル野：220 個）を対象に解析した。

3. 熱刺激および触刺激

熱刺激は、ペルチェ素子（素子サイズ：4.2 mm×4.0 mm）を用いた熱刺激装置を使い、マウスの左ヒゲパッドに対して行った。ペルチェ素子は 30℃から 50℃まで変化し、温度が上昇して 33℃から 45℃までの 1,000 ミリ秒を非侵害熱刺激（ノイズ）、45℃を超え 50℃になるまでの 500 ミリ秒を侵害熱刺激のときの応答（信号）とした。そして、それらの応答から侵害熱刺激（痛覚刺激）に対する信号・ノイズ比を求めた。

また、ヒゲ触覚刺激はピエゾ素子を用いて前後に繰り返し動かすことで、連続的なヒゲの動きに対する応答を観察し

た［5］。触覚刺激に対しては、ピエゾ素子が動き始めて 30 ミリ秒を触刺激に対する応答を「信号」、ヒゲが動き出す前 60 ミリ秒の応答を「ノイズ」として、信号・ノイズ比を求めた。

結　果

1.　S1 において触覚と痛覚は異なる部位で処理

まず、触覚と痛覚がそれぞれ S1 内のどの部位で処理されているのかを電気生理学的に検証した。ヒゲ触覚刺激に対する応答を S1 神経細胞から計測し、S1 バレル野とその内側に位置する dysgranular 領域で比較したところ、触覚刺激に対して強く応答する（選択性が高い）領域は、S1 バレル野であった。一方、侵害熱刺激に対する S1 神経細胞の応答を計測したところ、dysgranular 領域で強い応答が確認され先行研究とも一致した［6］。これらを定量評価するため、神経細胞ごとに信号・ノイズ比を求め、それに基づいて神経細胞を「触覚刺激選択型」・「痛覚刺激選択型」・「触覚および侵害熱刺激の両方に選択的なもの（混合型）」に分類した。分類の基準となる信号・ノイズ比は各分布の中央値である触覚刺激選択型は 1.81、痛覚刺激選択型は 1.46 を基準にした。神経細胞の活動を分類毎に平均したものを示す（図 1）。信号・ノイズ比に基づいた分類により、各神経細胞の特徴が捉えられていることが分かる。

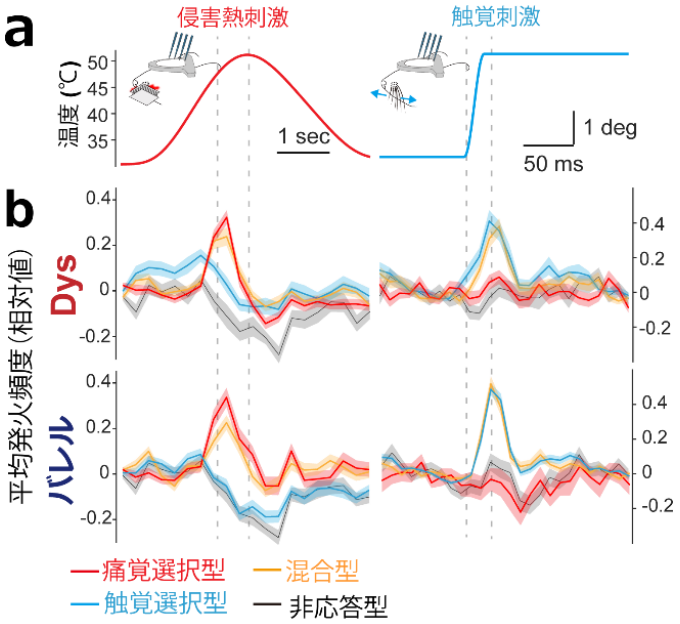


図 1.　侵害熱刺激および触覚刺激に対する応答から S1 ニューロンを分類

a）ヒゲパッドに対する侵害熱刺激（左）とヒゲに対する触覚刺激（右）。

b）左、侵害熱刺激に対する dysgranular 領域（Dys）とバレル野の活動電位の発火頻度を細胞型ごとに平均したものを示す。痛覚選択型および混合型において侵害熱刺激に対する発火頻度が上昇していた。右、触覚刺激に対する Dys およびバレル野の活動電位の発火頻度を細胞型ごとに平均したものを示す。触覚選択型と混合型で、触覚刺激に対して発火頻度が上昇していた。

続いて、それぞれの分類の神経細胞がどのような割合で存在するのかを検討した結果、2／3 層においてはバレル野で触覚刺激のみに選択的な細胞が多く（62%）、dysgranular 領域では侵害熱刺激のみに選択的なものが多かった（46%）（図 2a）。また、その傾向は、深層である 5 層においても保たれていたが、深層では触覚および侵害熱刺激の両者に応答する細胞の比率が高かった（バレル野：38%、dysgranular 領域：42%）（図 2b）。これらの結果は、2／3 層において痛覚と触覚情報は、それぞれ dysgranular 領域およびバレル野の神経細胞ごとに分かれて表現されており、出力層である 5 層においては痛覚情報と触覚情報が統合されて表現される傾向に変化することが示されている（図 2）。

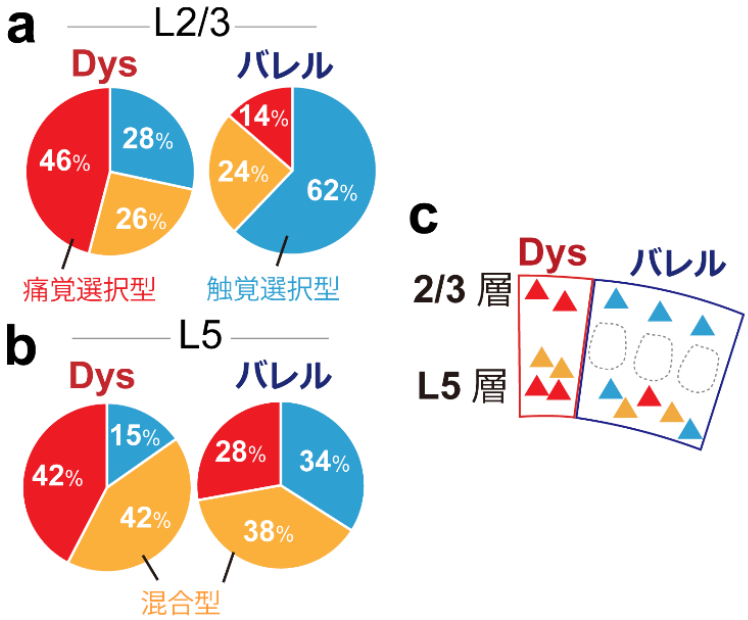


図 2. 各層ごとの細胞タイプの分布様式の違い

a) 2／3 層における細胞タイプの分布様式。dysgranular 領域では痛覚選択型が多数を占め、バレル野では触覚選択型が多数を占めていた。

b) 5 層における細胞タイプの分布様式。Dysgranular 領域、バレル野ともに混合型の割合が高かった。

c) a、b の分布比率を模式図に示す。痛覚選択型細胞（赤▲）、触覚選択型細胞（青▲）、混合型（黄▲）。

2. S1 において触覚刺激が痛覚応答部位の神経活動を抑制し、痛覚刺激が触覚応答部位の神経活動を抑制した

触覚と痛覚が異なる部位で処理されている傾向にあることが分かったが、それぞれの部位において、選択性の低い刺激はどのような影響を与えるのかを検討した。図 1b の平均発火頻度の相対値グラフからはバレル野の触覚応答細胞や、非応答型の細胞群において、侵害熱刺激時に応答が 0 より低下しており、侵害熱刺激時に活動が抑制されていることが分かる。そこで刺激入力時に活動が減弱することを示す、信号・ノイズ比が 1 を下回るものが各部位・各層においてどの程度存在するのかを検討した。

その結果、触覚応答領域であるバレル野 2／3 においては侵害熱刺激によって活動が抑制される細胞の比率が有意に高かった（60%、$P=5.4\times10^{-8}$、2×2 カイ二乗検定）。これは、侵害熱刺激が入力されているときは dysgranular 領域の活動が上昇する一方で、バレル野の活動が抑制されることを示している（図 3a、右模式図）。一方、痛覚応答領域である dysgranular 領域の 5 層においては触覚刺激によって活動が抑制される細胞の比率が有意に高かった（$P=0.048$、2×2 カイ二乗検定）。

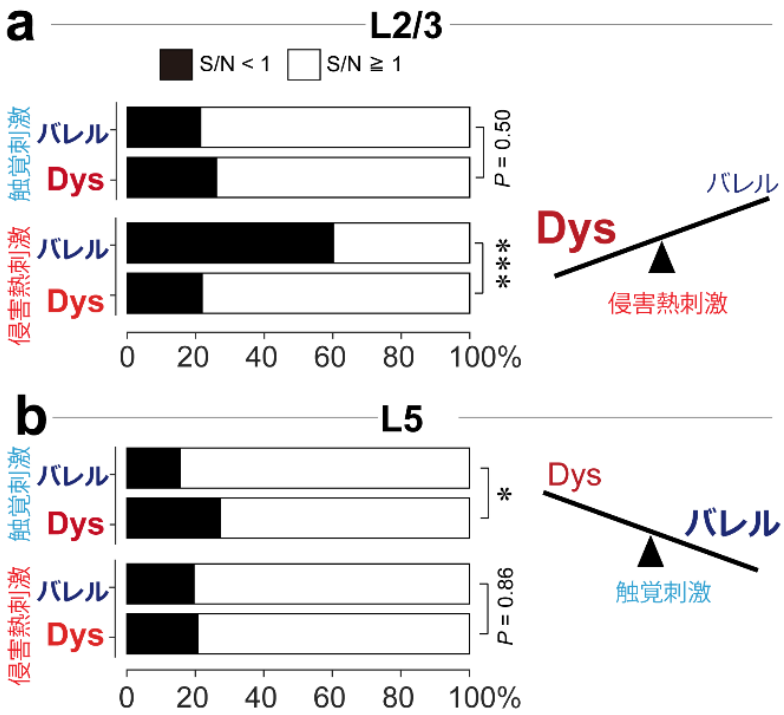


図 3. 刺激入力時に抑制を受ける細胞の各層・各部位ごとの割合

a) 2／3 層における刺激入力時に活動が抑制される細胞の割合（S／N＜1）を触覚刺激・侵害熱刺激それぞれについて示す。侵害熱刺激によって抑制される細胞の比率がバレル野において有意に高かった（***P=5.4×10^{-8}、2×2 カイ二乗検定）。2／3 層では侵害熱刺激によって Dys の活動がバレル野よりも高くなることを示している（右模式図）。

b) 5 層における刺激入力時に活動が抑制される細胞の割合（S／N＜1）を触覚刺激・侵害熱刺激それぞれについて示す。触覚刺激によって抑制される細胞の比率が dysgranular 領域において有意に高かった（*P=0.048、2×2 カイ二乗検定）。5 層では触覚刺激によってバレル野の活動が dysgranular 領域よりも高くなることを示している（右模式図）。

考　察

本研究では、電気生理学的手法を用いて、S1 における痛覚選択的な領域と触覚選択的な領域が分かれており、2／3 層において明瞭に分かれていた選択性が、深層の 5 層において統合されていくことが分かった。さらに、それぞれの領域において選択性が低かった刺激が神経活動を抑制していることも分かり、痛覚が触覚選択的な領域の活動を抑制し、触覚が痛覚選択的な領域の活動を抑制していることが明らかとなった。これら S1 における電気生理実験および行動実験の結果は、S1 において触覚刺激が痛みを抑制する神経メカニズムの基盤が存在することを示唆しており、ヒトで報告されている侵害熱刺激によって触知覚が低下する現象［2］や腰背部痛の存在下で触知覚が低下する現象［7］をこれまで説明するとされてきた脊髄レベルで示された回路［8］のみならず、大脳皮質レベルにおいても痛覚と触覚が互いに影響を与える回路が存在することを示している。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京女子医科大学医学部生理学講座神経生理分野の宮田麻理子、金谷萌子、植田禎史である。

文　献

1) Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. Science. 1965;150(3699):971-8. doi: 10.1126/science.150.3699.971.

2) Apkarian VA, Stea RA, Bolanowski SJ. Heat-Induced Pain Diminishes Vibrotactile Perception: A Touch Gate. Somatosensory & motor research. 2009;11(3):259-67. doi: 10.3109/08990229409051393.

3) Osaki H, Kanaya M, Ueta Y, Miyata M. Distinct nociception processing in the dysgranular and barrel regions of the mouse somatosensory cortex. Nature Communications. 2022; 13:3622. doi: 10.1038/s41467-022-31272-w.

4) Rossant C, Kadir SN, Goodman DFM, Schulman J, Hunter MLD, Saleem AB, et al. Spike sorting for large, dense electrode arrays. Nature neuroscience. 2016;19(4):634-41. doi: 10.1038/nn.4268.

5) Fukui A, Osaki H, Ueta Y, Kobayashi K, Muragaki Y, Kawamata T, et al. Layer-specific sensory processing impairment in the primary somatosensory cortex after motor cortex infarction. Scientific reports. 2020;10(1):3771. doi: 10.1038/s41598-020-60662-7.

6) Khasabov SG, Truong H, Rogness VM, Alloway K, Simone DA, Giesler GJ. Responses of neurons in the primary somatosensory cortex to itch- and pain-producing stimuli in rats. Journal of neurophysiology. 2020. doi: 10.1152/jn.00038.2020.

7) Adamczyk WM, Saulicz O, Saulicz E, Luedtke K. Tactile acuity (dys)function in acute nociceptive low back pain. PAIN. 2018;159(3):427-36. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001110.

8) Duan B, Cheng L, Bourane S, Britz O, Padilla C, Garcia-Campmany L, et al. Identification of Spinal Circuits Transmitting and Gating Mechanical Pain. Cell. 2014;159(6):1417-32. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.003.