

## 2. 痛みと情動の生物学的意義

加藤 総夫\*

**抄録：**痛みはなぜ苦しいのか？ この問題に答えるためのさまざまな脳科学的なアプローチがこの15年ほどの間に進められてきた。急性痛や慢性痛に伴って活性化される脳部位は痛みネットワークを構成し、さまざまな活性化パターンや可塑性を示す。「痛み」の状態に応じて身体の反応性を制御することにより、行動を最適化して生存可能性を増加させることが痛み情動の機能である可能性を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 31 (2) : 62-65, 2020

**Key words :** pain network, parabrachio-amygdaloid pathway, anterior cingulate-insular cortex, nociception, nociplastic pain, primary chronic pain, descending pain modulatory system

### 1. 痛みの生物学的ミッション

痛みの生物学的ミッションは「身体の異常を検出・警告し、それに対する対応を促すことによって生存可能性を高める」ことにある。高い生存可能性は、このような機能を獲得した種の維持と繁栄に貢献する。ヒトの「痛みと情動」の関係を理解することは、この根源的なミッションの遂行のために、進化の過程で加わった脳（と身体）の機能がどのように動員・駆使されているのかを理解することであることをまず確認したい。情動の生物学的根源は、個体が置かれた生存可能性に関する状況の内的表象であり、ヒトではその認知的な表現として立ち現れる。痛み情動も例外ではない。タコやイカなどの軟体動物とわれわれ霊長類は、進化樹でおおよそ5億年前に分岐したきわめて遠い親戚の子孫同士だが、いずれにも身体の傷害や異常を検出し、記憶し、行動を最適化する機能が備わっている。タコの脚を切り取ったり傷つけたりすると、わずかな接触からも逃避するようになり<sup>1)</sup>、また、傷つけた人間に水を吹きかけるようになる<sup>2)</sup>。ヒトはそれを見て「タコも痛がっている」と解釈するだろう。したがってこの根源的な「生物学的ミッション」を実現する機構の原型は、5億年以上前に獲得されていた<sup>13)</sup>。

「痛み」は、「嫌悪させる／不快な (aversive/unpleasant) 感覚的かつ情動的体験」と定義されている (国際疼痛学会)<sup>6)</sup>。しばしば「侵害受容」と混同され、実際、足の小指をぶついたり、ナイフで手を切ってしまったりする日常的な急性の痛みにはそのような状況が多い。しかし、痛みは、侵害受容への応答だけではなく、感覚、運動、自律神経、内分泌、情動、記憶、認知などにかかわる脳の広汎な部位の活動を動員し、各機能モジュールを駆使して「身体の有害的状況」への適応・対応を伴う総合的「体験」である。「情動」も「痛み」の一部である。

### 2. 「感覚的かつ情動的体験」を実現する 3つの回路

げっ歯類の痛みモデルや痛みを訴えるヒトの脳活動の可視化研究によって、「痛み」に関連した脳構造群が解明されてきた。これらを総称して「痛みネットワーク」もしくは「痛みマトリクス」と呼ぶ (図)。これらの大部分は、広義の「情動」と関連した脳部位であるとともに、「痛み」だけに関与する「痛み中枢」と呼びうる部位はない。大きく、以下の3つの系に分類される。

Biological origins and significance of the pain-emotion link

\* 東京慈恵会医科大学 神経科学研究部／痛み脳科学センター (〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8) Fusao Kato : Department of Neuroscience/Center for Neuroscience of Pain, Jikei University School of Medicine. 3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan)

【加藤 総夫 E-mail : fusao@jikei.ac.jp】

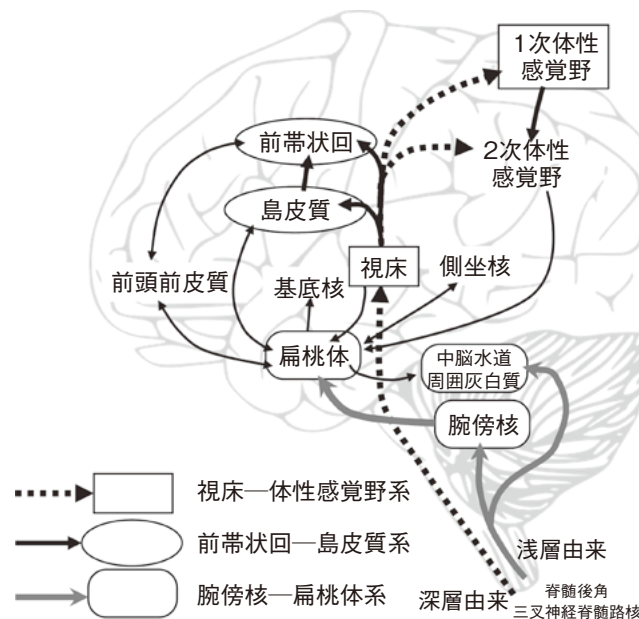


図 痛みネットワークと機能的に独立した3つの系

### a. 視床—体性感覚野系

脊髄後角深層や三叉神経脊髄路核に起始し、視床で中継される身体地図の明確な情報を伝える。特に急性痛の詳細な「体部位」の分析に関与していると考えられているが、幻肢痛や、原因となる傷害を欠く一次性慢性痛でのパラドキシカルな体部位認知にかかわっている可能性がある。

### b. 帯状回皮質—島皮質系<sup>4, 5)</sup>

主に視床からの侵害受容情報を受けて活性化したが、一次性慢性痛での自発的な活動も報告されている。ヒトの痛み関連脳機能可視化研究でもっとも報告の多い部位である。身体が置かれた状況に関する不快感・苦痛の処理や認知に関与するほか、社会的・心理的な痛み、他者の痛みの共感など多様な痛みとともに活性化し、高次の痛みの「苦痛」の責任システムである。

### c. 腕傍核—扁桃体系<sup>7, 10, 16)</sup>

外側腕傍核には末梢からの侵害受容情報がほぼ直接的に投射し、そこからは扁桃体（中心核）に投射があり、さまざまな情動応答を誘発する。皮質系による高次処理を経ずに、身体に生じた有害情報を、直接扁桃体に送る系である<sup>3, 9, 12, 14)</sup>。進化的にももっとも古いと想像されている。その出力は、皮質系よりもむしろ、辺縁系、大脳基底核、自律神経系、内分泌系、下行性疼痛制御系、などに送られる。

これら3つの系は、さまざまな痛みのモダリティに応じて、異なる活性化パターンを示す。たとえば、

PETで解析された膝関節炎患者の脳では、患部への接触で生じる誘発痛は帯状回皮質—島皮質系を、自発痛は扁桃体を活性化する<sup>8)</sup>。また、腰痛に伴う自発痛の初期では「帯状回皮質—島皮質系」が活性化するが、長期化して慢性通過した患者では、扁桃体（および前頭前皮質）の活性化が著明になる<sup>15)</sup>。「帯状回皮質—島皮質系」も「腕傍核—扁桃体系」も、前頭前皮質や側坐核などとの密な連絡があり、これらの活動も痛み状態で影響を受ける。一方、これらの経路の間にはいくつかの限られた脳部位でしか相互連絡がなく、「痛み」の異なる側面を担う系として、それぞれ独自に進化した可能性がある。進化の順序で言えば「腕傍核—扁桃体系」がもっとも原始的・一次的な（高次中枢の解釈を必要としない）「痛み情動」に関与していると想像される。

これらの系のいずれにおいても、痛みの慢性化に伴う神経可塑性が報告されており、身体の異常に対する適応的な応答が、どの回路においても実現されていることを意味している。この多所的に生じる可塑的な変化が慢性痛の病態を複雑にし（nociplastic pain）、有効な単一的治療法の開発を難しくしている。

## 3. 情動の生物学的意味はなにか？

2018年にWHOが発表した国際疾病分類第11版には「慢性痛」（3カ月以上続く、または再発する痛み）が疾患名として新たに加えられた。その第1番目の項目は「一次性慢性痛」で、これは、器質的

な原因なしに生じて持続する痛みの訴えと定義される<sup>11)</sup>。動物では、侵害受容で活性化し、前帯状回や扁桃体の人工的な活性化が、痛み行動を亢進させる。このとき脳から脊髄などへの下行性疼痛制御系の活動が関与する。すなわち、痛み情動に関与する神経機能モジュールが、何らかの脳内での有害状況の表象に基づいて、さまざまな投射系を介し痛みの受容そのものを変容させている可能性を示している。原因となる傷害や炎症なく生じる慢性痛の訴え、戦場や試合中に気づかない痛み、効果のない物質を投与されても痛みが弱まるプラセボ効果、など、痛みの感じられ方は、経験や、経過、心理的、あるいは、社会的状況によって大きく変化する。ストレス、生育因子、社会的状況も慢性痛を増悪する。痛み「情動」の生物学的意味は、さまざまな因子によって成立する「痛み」に対しその「不都合さ」を表象し、それに基づいて身体の反応性を制御することにより、その後の行動を最適化して生存可能性を増加させることにあるのではないかと考えられる。

申告すべき利益相反はない。

### おわりに

人間の経験主義的な認識の限界から、痛みは、受動的な体験として認知される。さまざまな複雑な痛み、心理的・社会的因子による修飾、原因なく生じる慢性痛などのメカニズムを理解し、医療として立ち向かうには、たとえ明白な侵害受容の原因がある場合でも、脳が、身体に迫る危険な状況を警告するために作り上げたものとして「痛み」を捉える必要があるだろう。

### 文 献

- 1) Alupay JS, Hadjisolomou SP and Crook RJ (2014) Arm injury produces long-term behavioral and neural hypersensitivity in octopus. *Neurosci Lett*, 558 : 137-142.
- 2) Anderson RC, Mather JA, Monette MQ, et al (2010) Octopuses (*Enteroctopus dofleini*) recognize individual humans. *J Appl Anim Welf Sci*, 13 : 261-272.
- 3) Arimura D, Shinohara K, Takahashi Y, et al (2019) Primary Role of the Amygdala in Spontaneous Inflammatory Pain-Associated Activation of Pain Networks—A Chemogenetic Manganese-Enhanced MRI Approach. *Front Neural Circuits*, 13 : 58.
- 4) Bliss TV, Collingridge GL, Kaang BK, et al (2016) Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 17 : 485-496.
- 5) Fillinger C, Yalcin I, Barrot M, et al (2017) Afferents to anterior cingulate areas 24a and 24b and midcingulate areas 24a' and 24b' in the mouse. *Brain Struct Funct*, 222 : 1509-1532.
- 6) International Association for the Study of Pain (1979) Pain terms : a list with definitions and notes on usage : recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6 : 249.
- 7) Kato F, Sugimura YK and Takahashi Y (2018) Pain-associated neural plasticity in the parabrachial to central amygdala circuit. *Adv Exp Med Biol*, 1099 : 157-166.
- 8) Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, et al (2007) Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum*, 56 : 1345-1354.
- 9) Miyazawa Y, Takahashi Y, Watabe AM, et al (2018) Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala are independent of bilateral parabrachial activation in the hemilateral trigeminal inflammatory pain model of rats. *Mol Pain*, 14 : 1744806918807102.
- 10) Neugebauer V (2015) Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*, 227 : 261-284.
- 11) Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11 : Chronic primary pain. *Pain*, 160 : 28-37.
- 12) Sato M, Ito M, Nagase M, et al (2015) The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice. *Mol Brain*, 8 : 22.
- 13) Sneddon LU, Elwood RW, Adamo SA, et al (2014) Defining and assessing animal pain. *Anim Behav*, 97 : 201-212.
- 14) Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, et al (2016) Synaptic and network consequences of monosynaptic nociceptive inputs of parabrachial nucleus origin in the central amygdala. *J Neurophysiol*, 81 : 2721-2739.
- 15) Vachon-Presseau E, Centeno MV, Ren W, et al (2016) The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. *J Dent Res*, 95 : 605-612.
- 16) Veinante P, Yalcin I and Barrot M (2013) The amygdala between sensation and affect : a role in pain. *J Mol Psychiatry*, 1 : 9.

**■ ABSTRACT****Biological origins and significance of the pain-emotion link**

Fusao Kato

*Department of Neuroscience/Center for Neuroscience of Pain, Jikei University School of Medicine*

Pain is “an aversive sensory and emotional experience” (the International Association for the Study of Pain). Recent brain imaging and neurophysiological studies revealed that the networks underlying pain experience are sub-divided into three main systems : thalamocortical, anterior cingulate-insular cortex, and parabrachio-amygdaloid systems. Concerning the pain-associated emotion, the anterior cingulate-insular cortex system is more involved in cognitively perceived negative emotion, While the parabrachio-amygdaloid system is more linked with the “sentient” subconscious emotion which is more important in the defensive/survival function of the pain. Importantly, these systems undergo robust plasticity in chronic pain, which in turn modulates pain sensitivity, thus forming a total aversive experience of pain.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (2) : 62-65, 2020)