

氏 名 宮崎 貴浩

学位（専攻分野） 博士（医学）

学位記番号 総研大甲第 1358 号

学位授与の日付 平成 22 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Effects of smoking on brain responses induced by
noxious laser stimuli: An event-related potential study

論文審査委員 主 査 教授 伊佐 正
教授 南部 篤
教授 宝珠山 稔（名古屋大学）

Effects of smoking on brain responses induced by noxious laser stimuli: An event-related potential study

Background: The effects of tobacco smoking and nicotine on pain-related brain activities were investigated in humans. Smoking and nicotine have various physiological effects in humans. One of the most prominent effects of smoking and nicotine is an awaking effect, which can be seen as an increase in the amplitude and/or decrease in the latency of various types of event-related potentials. On the other hand, non-human studies revealed an antinociceptive effect of smoking and nicotine. However, the results of human studies on the antinociceptive effect of smoking and nicotine were not consistent. The present study investigated whether smoking and nicotine increase or decrease the evoked potentials induced by painful laser stimulation. Pain-related evoked potentials are shown to reflect the intensity of subjectively perceived pain in past studies. Painful laser beams were used to stimulate selectively pain-related nerve fibers without activating tactile-related A β fibers. Different stimulation paradigms were used to record pain-related EEG responses specific to A δ (experiment 1) and C fiber (experiment 2) inputs separately.

General Method: Ten healthy male smokers participated in the study. EEG responses evoked by a painful laser beam (laser evoked potentials; LEPs), and the plasma concentration of nicotine were repeatedly measured in two conditions: Smoking and Control (non-smoking). A twelve-hour abstinence from smoking preceded each session. In the Smoking session, subjects smoked a tobacco cigarette with 1 mg nicotine. LEPs were recorded in five runs: just before and 5, 20, 35 and 60 min after smoking. In the Control session, LEPs were recorded in the same time course, but subjects did not smoke a cigarette. A blood sample was collected just before each run of LEP measurement. An electrode placed at Cz referred to linked earlobes was used according to the International 10/20 system.

Experiment 1: LEPs induced by A δ -fiber stimulation were recorded and the two major components, N2 and P2 were measured. Subjects rated the intensity of perceived pain after each A δ -fiber stimulus using the visual analog scale (VAS). Both the N2 and P2 amplitudes fell to their minimums 5 min after smoking, when the plasma concentration of nicotine reached its maximum. The P2 amplitude of A δ -fiber LEPs was significantly smaller in the Smoking session than in the Control session ($F(4, 36) = 3.1, p = 0.049$, two-way (Session and Run) repeated measures ANOVA). A significant negative correlation was found between the plasma concentration of nicotine and the amplitude of N2 as well as P2 ($r = -0.29, p < 0.01$, and $r = -0.22, p = 0.03$, respectively). No significant effect of smoking or the plasma concentration of nicotine was found on the N2 or P2 latency, or VAS score. The results of the experiment 1 are in

consistency with the hypothesis that smoking and nicotine have antinociceptive effect in humans, but the analgesic effect of one tobacco cigarette might not be enough to make a considerable change in the intensity of subjectively perceived pain.

Experiment 2: LEPs induced by C-fiber stimulation were recorded and N2/P2 peak-to-peak amplitude was measured. To assess the level of wakefulness, background EEG was recorded for 20 s just before each run of LEP recording, and the frequency of background alpha-band activity was calculated. Clear C-fiber LEPs were recorded from eight of the ten subjects. The data from these eight subjects were used for statistical analyses. Although there was no significant effect of smoking on the N2/P2 amplitude ($p = 0.11$), a significant positive correlation was found on the N2/P2 amplitude and the plasma concentration of nicotine in the Smoking session ($r = 0.32$, $p = 0.44$). The N2/P2 amplitude of the C-fiber LEPs was also correlated to the frequency of the background alpha-band activity both in the Smoking and Control sessions ($r = 0.44$, $p = 0.0047$, and $r = 0.33$, $p = 0.037$, respectively). In addition, the frequency of the background alpha-band activity was correlated to the plasma concentration of nicotine in the Smoking session ($r = 0.58$, $p < 0.0001$). The results of the experiment 2 suggest that the C-fiber LEPs were facilitated by nicotine through its awaking effect. An awaking effect could also take place in the A δ -fiber LEPs, but a stronger antinociceptive effect of nicotine on the A δ -fiber LEPs might have concealed this effect in the experiment 1.

Conclusion: The present study showed the differential effect of smoking and nicotine on A δ - and C-fiber related brain activities in humans. This differential effect might partly explain the inconsistency in the results of past studies on the antinociceptive effect of smoking and nicotine in humans.

本研究は、喫煙とニコチンが痛覚に関連した脳活動に与える影響について検討したものである。喫煙およびニコチンにはさまざまな生理作用がある。覚醒度の亢進作用はもっとも顕著な作用の一つであり、脳波においては背景 α 帯域活動周波数の増加、事象関連電位の振幅増加、潜時短縮などとして観察される。一方で、ヒト以外の実験動物では、喫煙とニコチンが痛覚抑制作用を持つことが知られている。しかしヒトにおいては痛覚抑制効果の有無について結論が一致していない。本実験は、レーザー痛覚刺激に対する事象関連電位 (Laser-evoked potentials; LEP) が喫煙・ニコチンによりうける影響を検討した。痛覚関連電位は主観的な痛覚強度を反映することが知られている。またレーザー刺激は触覚に関連する A δ 線維を刺激することなく痛覚に関わる A δ および C 線維を選択的に刺激することができる方法である。更に刺激の条件により、質の異なる痛覚に関わる A δ および C 線維に対する誘発電位を別々に記録することができる。これらの方法を用いることで、ヒトにおける喫煙とニコチンの痛覚に対する影響を明らかにすることを試みた。

健康成人男性喫煙者 10 名が参加した。喫煙・非喫煙条件の二日に分け、それぞれ 5 回の Run に分けて LEP の測定を行った。被験者は各実験日の開始前 12 時間以上喫煙を控えた。喫煙条件では、最初の Run の測定を行ったあと被験者に 1mg のニコチンを含むタバコを 1 本吸ってもらい、その 5, 20, 35, 60 分後にそれぞれ残りの Run の LEP 測定を行った。非喫煙条件は、喫煙をしないことを除いて同様の手順で行った。各 Run ではそれぞれ 12-15 回の A δ および C 線維刺激を行い、10-20 法による Cz から脳波を記録した。A δ 線維刺激では、一回ごとに被験者に主観的な痛覚強度を記録してもらい、これを 0 から 10 の数値に変換した。また、各 Run の直前に採血を行い、血漿中ニコチン濃度の測定に用いた。LEP は各 Run 毎に平均し、主要な成分である N2, P2 成分の振幅を解析に用いた。ただし C 線維については、明瞭な LEP の記録できた 8 人の被験者のデータのみを解析した。また、覚醒度の指標として背景 α 帯域活動を記録し、その周波数を求めた。

A δ 線維については、喫煙条件で非喫煙条件より P2 成分の振幅が有意に小さくなった。また、N2 および P2 成分の振幅はいずれも血漿中ニコチン濃度と負に相関していた。主観的痛覚強度は、喫煙の 5 分後に小さくなる傾向が見られたが、喫煙・ニコチンの影響は統計的に有意とはならなかった。C 線維においては、N2, P2 成分の振幅の合計は、血漿中ニコチン濃度および背景 α 帯域活動の周波数のいずれとも正に相関していた。

A δ 線維に関する実験の結果は、ヒトにおける喫煙・ニコチンの痛覚抑制効果を支持するものであった。主観的痛覚強度に対する影響は統計的に有意ではなかったが、このことは、主観的な痛覚強度を直接測定することの難しさに関わっているかも知れない。一方 C 線維については喫煙・ニコチンが LEP 振幅を抑制する効果は見られず、むしろ他の一般の事象関連電位と同様に、喫煙後の覚醒度亢進に伴って LEP 振幅が増加した。喫煙・ニコチンは A δ および C 線維に対して異なる作用を持っていることが示唆され、このことが先行研究において結論が一貫しなかったことの一つの原因になっている可能性が考えられた。

本研究の内容は既に 2 編の論文として国際的学術誌に発表されている。本研究の発見の重要性、論文の内容の明快さに鑑み、審査委員会全員一致で学位を授与するに値すると決定した。