

PAIN RESEARCH

The Official Journal of the Japanese Association for the Study of Pain

**August 2006
Volume 21, Number 3**

別 刷

日本疼痛学会誌

第 21 卷 第 3 号

〔平成 18 年 8 月 20 日発行〕

Cortical activities evoked by the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: a fMRI study

Ryusuke Kakigi^{1,3,4}, Yunhai Qiu^{1,3}, Yasuki Noguchi^{1,3}, Manabu Honda^{2,3,5},
Hiroki Nakata^{1,3}, Yohei Tamura¹, Satoshi Tanaka^{2,3}, Norihiro Sadato^{2,3,5},
Xiaohong Wang¹, and Koji Inui^{1,3}

¹Department of Integrative Physiology, ²Division of Cerebral Integration,
National Institute for Physiological Sciences

³Department of Physiological Sciences, School of Life Sciences,
The Graduate University for Advanced Studies

⁴RISTEX, ⁵SORST, Japan Science and Technology Corp Agency (JST)

[Received 16 December 2005, Accepted 27 January 2006]

Abstract

Acute pain is classified as first and second pain associated with rapidly conducting A δ fibers and slowly conducting unmyelinated C fibers, respectively. First pain aims at achieving relative safety from the source of injury, whereas second pain, with its strong affective component, attracts longer-lasting attention and initiates behavioral responses in order to limit further injury and optimize recovery. Accordingly, the distinct brain representations for first and second pain should reflect distinct biological functions of both sensations.

In this study, therefore, an event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to investigate brain processing of the signals ascending from peripheral C and A δ fibers evoked by phasic laser stimuli on the right hand in humans. The stimulation of both C and A δ nociceptors activated the bilateral thalamus, bilateral secondary somatosensory cortex (SII), right (ipsilateral) middle insula, and bilateral Brodmann's area (BA) 24/32, with the majority of activity found in the posterior portion of the anterior cingulate cortex (pACC). However, magnitude of activity in the right (ipsilateral) BA32/8/6, including dorsal parts in the anterior portion of the ACC (aACC) and pre-supplementary motor area (pre-SMA), and the bilateral anterior insula was significantly stronger following the stimulation of C nociceptors than A δ nociceptors. It was concluded that the activation of C nociceptors, related to second pain, evokes different brain processing from that of A δ nociceptors, related to first pain, probably due to the differences in the emotional and motivational aspects of either pain, which are mainly related to the aACC, pre-SMA and anterior insula.

Key words: fMRI; Pain; C fiber; A δ fiber; ACC (anterior cingulate cortex)

C線維を上行する信号によって賦活される脳部位：機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究

柿木 隆介^{1,3,4} / 秋 云海^{1,3} / 野口 泰基^{1,3} / 本田 学^{2,3,4} / 中田 大貴^{1,3} / 田村 洋平^{1,3}
田中 悟志^{2,3} / 定藤 規弘^{2,3,4} / 王 曉宏¹ / 乾 幸二^{1,3}

¹ 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

² 自然科学研究機構・生理学研究所大脳皮質機能研究系・心理生理学研究部門

³ 総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻

⁴ 日本学術振興機構・社会技術研究システム

はじめに

急性痛は末梢神経の有髄 A δ 線維を上行する first pain と無髄 C 線維を上行する second pain に分類される。前者は急性の侵害刺激に対する安全性の確保に有用であり、後者は情動に関係する持続の長いものである^{39,58)}。したがって、脳内の情報処理も異なっていることが予想される。痛覚認知の研究にはレーザー刺激がしばしば用いられ、これは通常の方法では first pain を誘発する³⁰⁾。レーザー刺激を用いたポジトロン断層撮影 (PET) や機能的磁気共鳴画像 (fMRI) では、第 1 次体性感覚野 (SI)、第 2 次体性感覚野 (SII)、島、帯状回などが活動することが報告されている^{3-6,9,26,47,50,61)}。しかし通常のレーザー刺激によって C 線維を選択的に刺激することは不可能である⁸⁾。

C 線維を刺激する方法としては capsaicin 注射が用いられるが、これは A δ 線維も刺激することが知られている^{20,51)}。また、capsaicin 注射は持続痛であるため、痛覚認知の bottom-up と top-down 情報を共に引き起こしてしまい、認知に関する詳細な時間経過の解析が不可能である^{29,41)}。

最近、ベルギーのグループから画期的な C 線維刺激法が報告された^{7,35,38)}。皮膚末梢の C 線維受容体は A δ 線維受容体よりもはるかに数が多く、しかも興奮温度閾値が少し低い^{33,48,55)}。したがって、非常に狭い領域に少し弱いレーザー刺激を与えることができれば C 線維を選択的に刺激することができるはずである。私達はこの方法を改良して確実に C 線維を選択的に刺激する方法を確立し²⁴⁾、マイクロニューログラフィー⁴²⁾、脳波^{44,45,52,53)} および脳磁図^{43,54)} を用いて解析を行ってきた。最近、さらに機能的磁気共鳴画像 (fMRI)⁴⁶⁾ を用いて脳内の活動部位を詳細に解析することに成功した。本稿では、この研究の概要を紹介したい。

方 法

13 名の若年健常者 (平均 30.9 歳) を対象とした。

刺激は Tm:YAG レーザー (Carl Baasel Lasertech, Starnberg, Germany) を用いた。波長は 1960 nm、波長幅は 1 ミリ秒、照射直径は 3 mm とした。C 線維を刺激する場合、レーザープローブの先端部分に、直径 0.4 mm の小さな穴を 121 個穿った薄い

(厚さ 0.1 mm) アルミ板を貼った。アルミ板を用いない場合には A δ 線維と C 線維の両方が刺激される。しかし、この方法では C 線維を上行する信号はほとんど完全に抑制されることが知られており^{8,24,38)}、A δ 線維刺激として考えてよい。刺激強度による影響を避けるため、A δ 線維と C 線維刺激には同じ強度を用いた。刺激は右手背に与え、刺激間隔は 14 秒、16 秒、18 秒のいずれかをランダムに用いた。被験者は、A δ 線維刺激の場合には鋭い痛みを、C 線維刺激の場合には鈍い痛みを覚えた。

fMRI は、A δ 線維と C 線維実験を 1 週間間隔の別の日に行った。事象関連 (event-related) パラダイムを用い、3 テスラの機器を用いた (Allegra, Siemens, Erlangen, Germany)。脳の活動状態を評価するため T2 強調の機能画像を gradient echo 法により撮像し、各部位における Blood oxygenation level-dependent (BOLD) 信号を測定した。各セッションに対して 248 スキャンを以下のような条件で記録した: time of repetition (TR): 2 秒, time of echo (TE): 30 ミリ秒, flip angle (FA): 75°, field of view (FOV): 192 × 192 mm², in-place resolution: 3.0 × 3.0 mm。3 mm 間隔で 32 slice を撮像して脳全体を解析した。また解剖画像として、高空間分解能の T1 強調画像を Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) 法を用いて撮像した³¹⁾。

解析には SPM99 を用いた^{17,18,60)}。はじめの 8 スキャンは不安定であるため棄却し残りの 240 スキャンを解析の対象とした。各レーザー刺激時点を onset とした hemodynamic response (HDR) を regressor として仮定し、それを説明変数とした一般化線形モデルを解くことにより、regressor の重み付け変数 β を各ボクセル・各被験者ごとに求めた。この β の値を全被験者分まとめて一群 t 検定にかけ (Random-effect model)、A δ 線維刺激または C 線維刺激に対して有意な BOLD 信号変化を示す脳部位を検出した。その際の有意閾値は $p < 0.001$ (uncorrected for multiple comparison¹⁶⁾) とした。

結 果

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

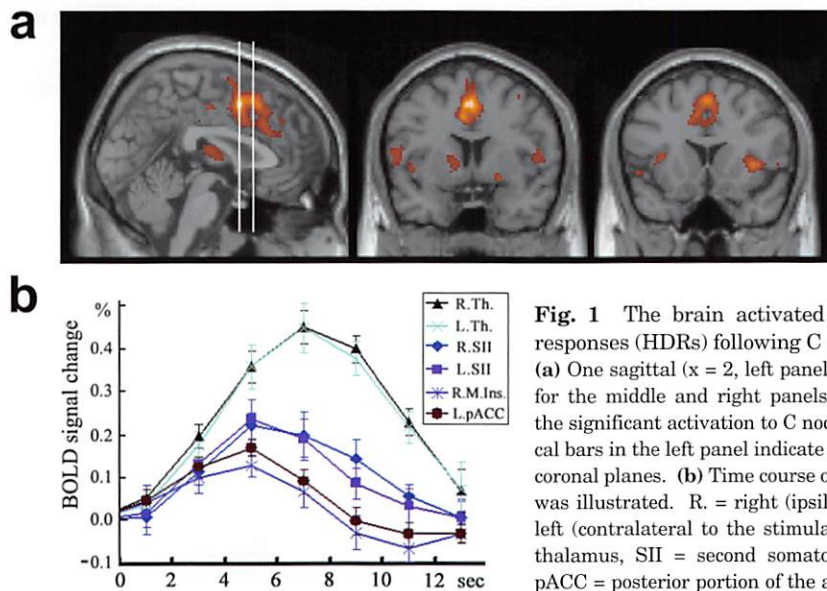


Fig. 1 The brain activated regions and Hemodynamic responses (HDRs) following C nociceptor stimulation.

(a) One sagittal ($x = 2$, left panel) and two coronal ($y = 6$ and 16 for the middle and right panels, respectively) images showing the significant activation to C nociceptor stimulation. Two vertical bars in the left panel indicate the sagittal positions of the two coronal planes. (b) Time course of HDRs in the activated regions was illustrated. R. = right (ipsilateral to the stimulation), L. = left (contralateral to the stimulation), M. = middle part, Th. = thalamus, SII = second somatosensory cortex, Ins. = insula, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex. Error bars indicate standard deviation. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

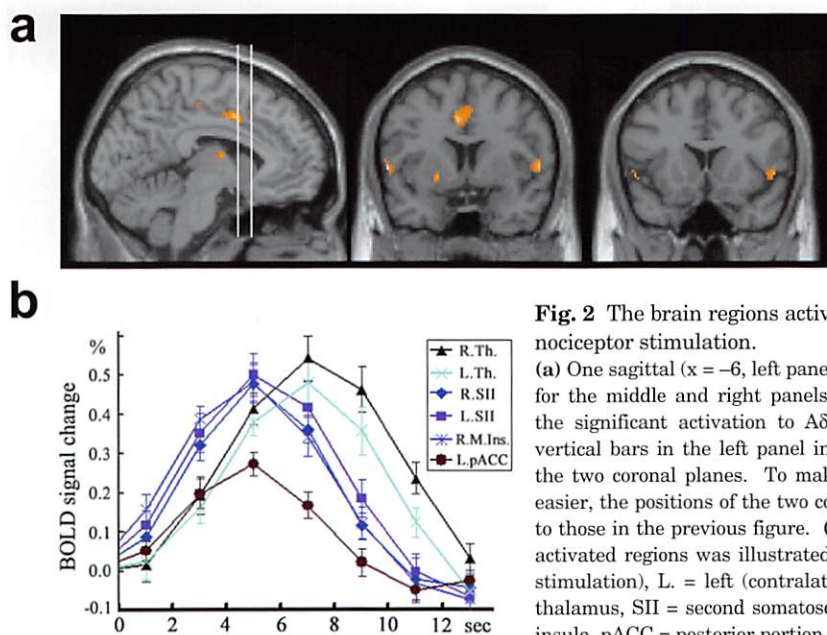


Fig. 2 The brain regions activated and HDRs following A δ nociceptor stimulation.

(a) One sagittal ($x = -6$, left panel) and two coronal ($y = 6$ and 16 for the middle and right panels, respectively) images showing the significant activation to A δ nociceptor stimulation. Two vertical bars in the left panel indicate the sagittal positions of the two coronal planes. To make a comparison with Figure 1 easier, the positions of the two coronal planes were set identical to those in the previous figure. (b) Time course of HDRs in the activated regions was illustrated. R. = right (ipsilateral to the stimulation), L. = left (contralateral to the stimulation), Th. = thalamus, SII = second somatosensory cortex, M. Ins. = middle insula, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex. Error bars indicate standard deviation. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

前方 (pre-SMA) に有意な活動が見られた (Fig. 1a). 両側視床, SII, 右側 (刺激同側) の島, 左側の pACC の HDR 曲線では, 刺激後 5 ないし 7 秒後に頂点を示した (Fig. 1b). 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

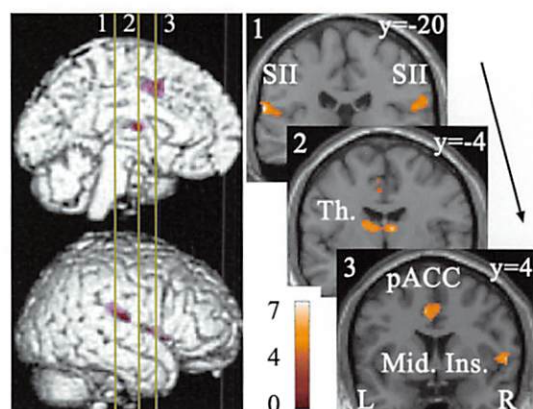
活動が見られた (Fig. 2a). 両側視床, SII, 右側 (刺激同側) の島, 左側の pACC の HDR 曲線では, 刺激後 5 ないし 7 秒後に頂点を示した (Fig. 2b).

2 種類の刺激に対して共通して活動する部位を, SPM の conjunction 解析法^{19,32,40,41)} を用いて解析

Table 1 Coordinates (MNI) of regions activated by both C and A δ nociceptor stimulation

Brain region Side	x	y	z	Z-score
Thalamus				
Ipsilateral	8	-6	12	4.14
Contralateral	-12	-4	14	4.02
SII				
Ipsilateral	62	-20	18	4.15
Contralateral	-64	-26	18	4.42
Right middle insula				
Ipsilateral	58	4	4	4.12
BA 24/32 (pACC)				
Contralateral	-6	4	42	4.02
Ipsilateral	2	10	48	3.73

SII: second somatosensory cortex, BA: Brodmann's area, pACC: posterior portion of the anterior cingulate cortex.

**Fig. 3** Brain regions commonly activated by C and A δ nociceptor stimulation.

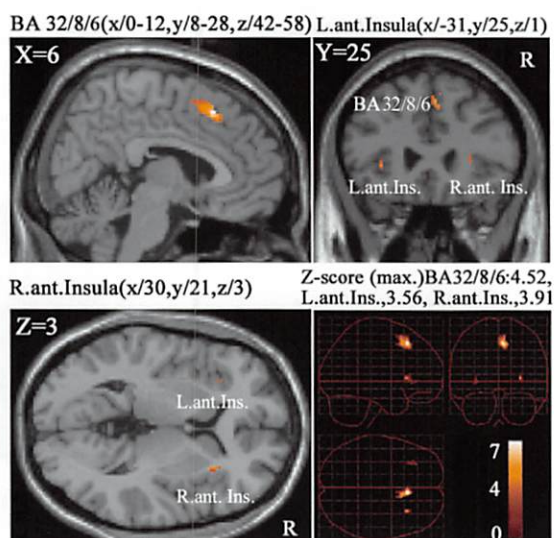
Numbered bars in the left panel indicate locations of coronal slices in the right panel. Activated regions overlaid on an anatomically normalized MRI (MNI template) with their corresponding y coordinates (right side). SII = second somatosensory cortex, Th. = thalamus, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex, Mid. Ins. = middle insula. MNI Coordinates in Table 1. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

した。その結果、両側の視床、SII、右側の中脳島、両側の Brodmann の 24/32 野 (pACC が主) が有意であり、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 (Table 1, Fig. 3)。次に direct comparison 解析法を用いて、2 種類の刺激間に有意な差が見られた部位を解析した。その結果、右側半球の Brodmann の 24/32/8 野 (aACC の背側と pre-SMA)

Table 2 Coordinates (MNI) of specifically activated regions for C nociceptor stimulation

Brain region Side	x	y	z	Z-score
BA 32/8/6				
Midline, Ipsilateral	6	22	50	4.52
Anterior insula				
Ipsilateral	30	21	3	3.91
Contralateral	-31	25	1	3.56

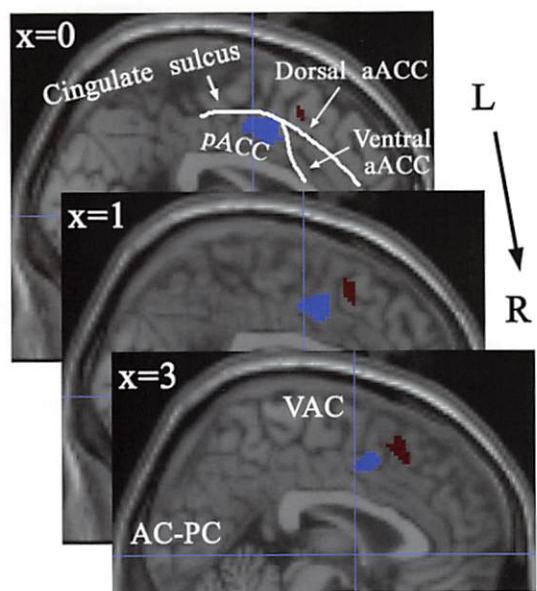
BA: Brodmann's area

**Fig. 4** Brain regions differentially activated by C nociceptor stimulation.

The activity in these areas was significantly stronger following the stimulation of C nociceptors than A δ nociceptors ($p < 0.001$, uncorrected) and overlaid on an anatomically normalized MRI (MNI template). BA = Brodmann's area, Ant. Ins. = anterior insula, L. = left, R. = right. MNI Coordinates in Table 2. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

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いことがわかった (Table 2, Fig. 4)。しかし、逆に A δ 線維刺激の場合に有意に活動が大きい部位はなかった。ACC と pre-SMA における活動部位を Fig. 5 に示す。各部位の名称は先行研究^{9,15,25)}に拠った。

C 線維刺激の場合に有意に活動が大きかった 2 つ



● Common activated area for C & Aδ
● Selectively activated area for C

Fig. 5 Activations in the ACC and pre-SMA overlaid on an anatomically normalized MRI (MNI template). These are shown from left (top part of the image) to right (bottom part of the image) with their corresponding MNI template x coordinates. The blue vertical line indicates the line through the anterior commissure (VAC). aACC = anterior portion of the anterior cingulate cortex, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

の部位の HDR 曲線を **Fig. 6** に示す。右側半球の Brodmann の 24/32/8 野では Aδ 線維刺激に対してほとんど活動が見られず、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、2つの刺激にいずれに対しても活動が見られるが、C 線維刺激に対する活動が有意に大きかった。

考 察

本研究は、事象関連 fMRI を用いて Aδ 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。Capsaicin 刺激による持続的な C 線維刺激を用いた PET^{1,23,27)} あるいは fMRI^{2,34)} 研究では、視床、線条体、SI、SII、島、帯状回、前頭前野、SMA での活動が報告されている。私達の今回の研究結果もこれらの結果とほぼ同様であったが、SI と前頭前野の活動は見られなかった。これは

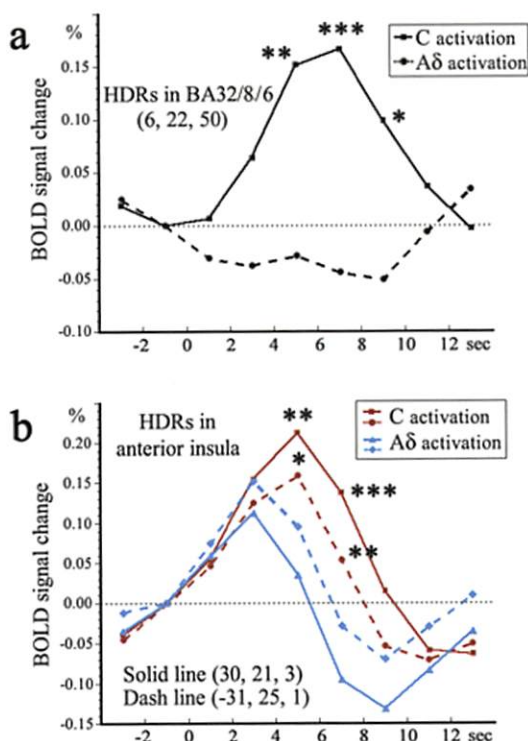


Fig. 6 Time course of the HDRs in the BA32/8/6 and bilateral anterior insula following stimulation of C and Aδ nociceptors.

(a) In the right (ipsilateral) BA32/8/6, the HDR following Aδ nociceptor stimulation was almost below the baseline, while that following C nociceptor stimulation was very large. The difference between them 5–9 sec after stimulation was significant. (b) In the bilateral anterior insula cortex (solid/dashed line = right/left anterior insula), the HDR following Aδ nociceptor stimulation peaked at 3 sec, rapidly decreased thereafter, and had returned to the baseline level at 6 sec. By contrast, the HDR following C nociceptor stimulation was large for a long period peaking at 5 sec, and the difference between 5 and 7 sec after stimulation was significant (paired t test was calculated from red solid to blue solid line and red dashed to blue dashed line). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

刺激方法の相違によるものと考えられる。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いという所見は世界で初めてのものである。

レーザー刺激による Aδ 線維刺激による活動部位は、先行研究では、本研究で見られた部位に加え SI、

海馬, 扁桃体, 前頭前野, SMA, 運動野, 被殻, 赤核, 脳幹, 小脳など広範囲の部位の活動が報告されている^{3-6,9)}。これは, 私達の解析法が先行研究のものより厳しい閾値設定をしたことによる差と考えられる。

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いる^{10,11,22)}。Buchel ら⁹⁾ は, 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している。本研究で見られた, 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 pain 認知よりも情動に関係が強いことを示唆している。最近, ACC を機能的にいくつかの部位に分類する試みが行われている^{10,57)}。例えば, Vogt ら⁵⁷⁾ は ACC を痛覚関連領域, 情動関連領域, 非情動関連領域の 3 つの部位に分けているが, 本研究で見られた活動部位は痛覚関連領域と情動関連領域 (特に前者) 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^{12,13,21,25,50)}。Picard and Strick³⁷⁾ は, 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, と報告しており, 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^{14,36,49)}。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。

結 語

脊髄後核では, C 線維は主に Lamina II に Aδ 線維は主に Lamina I, V に入力する⁵⁹⁾。Melzack and Casey²⁸⁾ は痛覚認知を lateral system (主として痛覚の識別機能) と medial system (主として痛覚の情動機能) に分類した。First pain は主として急激な侵害刺激に対する素早い逃避などに重要であり, second pain は長期的に持続する疼痛に対する情動的な面に重要と考えられている^{56,58)}。本研究の結果は, Aδ 線維は lateral system に C 線維は medial system により深く関連していることを示唆している。本研究で見られた Aδ 線維刺激と C 線維刺激による脳活動の相違は, first pain と second pain とい

う痛覚の 2 つのシステムの認知機構は類似しているが, けして同じでは無いことを示したものである。

謝 辞

本研究は, (財)日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクトの一環として行ったものである。

文 献

- 1) Andersson, J.L., Lilja, A., Hartvig, P., Langstrom, B., Gordh, T., Handwerker, H., Torebjork, E., Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography, *Exp. Brain. Res.*, 117 (1997) 192-199.
- 2) Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E., Roberts, T. P., Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study, *Neurology*, 11 (1999) 548-557.
- 3) Bingel, U., Glascher, J., Weiller, C., Buchel, C., Somatotopic representation of nociceptive information in the putamen: An event-related fMRI study, *Cereb. Cortex.*, 14 (2004a) 1340-1345.
- 4) Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Glascher, J., Weiller, C., Buchel, C., Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study, *Neuroimage*, 3 (2004b) 224-232.
- 5) Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C., Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI, *Pain*, 99 (2002) 313-321.
- 6) Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C., Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study, *Brain*, 125 (2002) 1326-1336.
- 7) Bragard, D., Chen, C.A.N., Plaghki, L., Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man, *Neurosci. Lett.*, 209 (1996) 81-84.
- 8) Bromm, B., Treede, R.D., Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation, *Hum. Neurobiol.*, 3 (1984) 33-40.
- 9) Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study, *J. Neurosci.*, 22 (2002) 970-976.
- 10) Bush, G., Luu, P., Posner, M.I., Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex, *Trends. Cogn. Sci.*, 4 (2000) 215-222.

- 11) Bush, G., Vogt, B.A., Holmes, J., Dale, A.M., Greve, D., Jenike, M.A., Rosen, B.R., Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99 (2002) 523-528.
- 12) Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Distributed processing of pain and vibration by the human brain, *J. Neurosci.*, 14 (1994) 4095-4108.
- 13) Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A., Bushnell, M.C., Functional imaging of an illusion of pain, *Nature*, 384 (1996) 258-260.
- 14) Craig, A.D., How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3 (2002) 655-666.
- 15) Devinsky, O., Morrell, M.J., Vogt, B.A., Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour, *Brain*, 118 (1995) 279-306.
- 16) Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R., Event-related fMRI: characterizing differential responses, *Neuroimage*, 7 (1998) 30-40.
- 17) Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach, *Hum. Brain. Mapp.*, 2 (1994) 189-210.
- 18) Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B., Grasby, P.J., Williams, S.C., Frackowiak, R.S., Turner, R., Analysis of fMRI time-series revisited, *Neuroimage*, 1 (1995) 45-53.
- 19) Friston, K.J., Penny, W.D., Glaser, D.E., Conjunction revisited, *Neuroimage*, 25 (2005) 661-667.
- 20) Holzer, P., Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons, *Pharmacol. Rev.*, 43 (1991) 143-201.
- 21) Hsieh, J.C., Stahle-Bäckdahl, M., Hägermark, O., Stone-Elander, S., Rosenquist, G., Ingvar, M., Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study, *Pain*, 64 (1996) 303-314.
- 22) Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O., Pain-related neurons in the human cingulate cortex, *Nat. Neurosci.*, (1999) 403-405.
- 23) Iadarola, M.J., Berman, K.F., Zeffiro, T.A., Byas-Smith, M.G., Gracely, R.H., Max, M.B., Bennett, G.J., Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET, *Brain*, 121 (1998) 931-947.
- 24) Kakigi, R., Tran, T.D., Qiu, Y., Wang, X., Nguyen, T.B., Inui, K., Watanabe, S., Hoshiyama, M., Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: Electro- and magnetoencephalographic study, *Neurosci. Res.*, 45 (2003) 255-275.
- 25) Kwan, C.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Davis, K.D., An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli, *Pain*, 85 (2000) 359-374.
- 26) Mauguier, F., Frot, M., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Laurent, B., Michel, D., The role of parietal opercular and insular cortex in pain sensation in humans: data from PET activation studies and intracortical recordings of CO₂ laser evoked potentials (LEPs), *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 49 (1999) 255-260.
- 27) May, A., Kaube, H., Buchel, C., Eichten, C., Rijntjes, M., Juptner, M., Weiller, C., Diener, H.C., Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study, *Pain*, 74 (1998) 61-66.
- 28) Melzack, R., Casey, K.L., Sensory, motivational, and central control determinations of pain. A new conceptual model. In: D.R. Kenshalo (Ed.), *The Skin Senses*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1968, pp423-443.
- 29) Mendell, L.M., Wall, P.D., Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres, *Nature*, 3 (1965) 97-99.
- 30) Mor, J., Carmon, A., Laser emitted radiant heat for pain research, *Pain*, 1 (1975) 233-237.
- 31) Mugler, J.P., Brookeman, J.R., Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE), *Magn. Reson. Med.*, 15 (1990) 152-157.
- 32) Nichols, T., Brett, M., Andersson, J., Wager, T., Poline, J.B., Valid conjunction inference with the minimum statistic, *Neuroimage*, 25 (2005) 653-660.
- 33) Ochoa, J., Torebjörk, E., Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves, *J. Physiol.*, 415 (1989) 583-599.
- 34) Olsson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B.G., Starck, G., Ekholm, S., Strigo, I., Worsley, K., Vallbo, A.B., Bushnell, M.C., Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex, *Nat. Neurosci.*, 9 (2002) 900-904.
- 35) Opsommer, E., Masquelier, E., Plaghki, L., Determination of nerve conduction velocity of C-fibers in humans from thermal thresholds to contact heat (thermode) and from evoked brain potentials to radiant heat (CO₂ laser), *Neurophysiol. Clin.*, 29 (1999) 411-422.
- 36) Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., Functional imaging of brain responses to pain, A review and meta-analysis, *Neurophysiol. Clin.*, 30 (2000) 263-288.
- 37) Picard, N., Strick, P.L., Imaging the premotor areas, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11(2001) 663-672.
- 38) Plaghki, L., Mouraux, A., How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation, *Neurophysiol. Clin.*, 33 (2003) 269-277.

- 39) Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Schnitzler, A., Cortical representation of first and second pain sensation in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 17 (2002) 12444-12448.
- 40) Price, C.J., Friston, K.J., Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments, *Neuroimage*, 5 (1997) 261-270.
- 41) Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R., Gracely, R.H., Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses, *Pain*, 3 (1977) 57-68.
- 42) Qiu, Y., Fu, Q., Wang, X., Tran, T.D., Inui, K., Iwase, S., Kakigi, R., Microneurographic study of C fiber discharges induced by CO₂ laser stimulation in humans, *Neurosci. Lett.*, 15 (2003) 25-28.
- 43) Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Nguyen, B.T., Tran, T.D., Kakigi, R., Effects of distraction on magnetoencephalographic responses ascending through C-fibers in humans, *Clin. Neurophysiol.*, 115 (2004) 636-646.
- 44) Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Tran, T.D., Kakigi, R., Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO₂ laser stimulation of C-fibers, *Neurosci. Lett.*, 311 (2001) 181-184.
- 45) Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Tran, T.D., Kakigi, R., Effects of attention, distraction and sleep on CO₂ laser evoked potentials related to C-fibers in human, *Clin. Neurophysiol.*, 113 (2002) 1579-1585.
- 46) Qiu, Y., Noguchi, Y., Honda, M., Nakata, H., Tamura, Y., Tanaka, S., Sadato, N., Wang, X., Inui, K., Kakigi, R., Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study, *Cereb. Cortex*, 16 (2006) 1289-1295.
- 47) Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., Shibasaki, H., Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study, *J. Neurosci.*, 20 (2000) 7438-7445.
- 48) Schmidt, R.F., Schaible, H.G., Messlinger, K., Heppelmann, B., Hanesch, U., Pawlak, M., Silent and active nociceptors: structure, functions, and clinical implications. In: *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*, Gebhart, G.F., Hammond, D.L., Jensen, T.S., (Eds.), Seattle, WA: IASP Press, 1994, pp213-250.
- 49) Schnitzler, A., Ploner, M., Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception, *J. Clin. Neurophysiol.*, 17 (2000) 592-603.
- 50) Svensson, P., Minoshima, S., Beydoun, A., Morrow, T.J., Casey, K.L., Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans, *J. Neurophysiol.*, 78 (1997) 450-460.
- 51) Szallasi, A., The vanilloid (capsaicin) receptor: receptor types and species differences, *Gen. Pharmacol.*, 25(1994) 223-243.
- 52) Tran, T.D., Lam, K., Hoshiyama, M., Kakigi, R., A new method for measuring the conduction velocities of A β -, A δ - and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans, *Neurosci. Lett.*, 301 (2001) 187-190.
- 53) Tran, T.D., Inui, K., Hoshiyama, M., Lam, K., Kakigi, R., Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO₂ laser stimulation of C-fiber in humans, *Pain*, 95 (2002a) 125-131.
- 54) Tran, T.D., Inui, K., Hoshiyama, M., Lam, K., Qiu, Y., Kakigi, R., Cerebral activation by the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: a magnetoencephalographic study, *Neuroscience*, 113 (2002b) 375-386.
- 55) Treede, R.D., Meyer, R.A., Lesser, R.P., Similarity of threshold temperatures for first pain sensation, laser-evoked potentials, and nociceptor activation. In: *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*, Gebhart, G.F., Hammond, D.L., Jensen, T.S., (Eds), Seattle, WA: IASP Press, 1994, pp857-865.
- 56) Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K., The cortical representation of pain, *Pain*, 79 (1999) 105-111.
- 57) Vogt, B.A., Berger, G.R., Derbyshire, S.W.G., Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex, *Eur. J. Neurosci.*, 18 (2003) 3134-3144.
- 58) Wall, P.D., On the relation of injury to pain. The John J. Bonica lecture, *Pain*, 6 (1979) 253-264.
- 59) Willis, W.D., *The Pain System*, Karger, Basel, 1985.
- 60) Worsley, K.J., Friston, K.J., Analysis of fMRI time-series revisited-again, *Neuroimage*, 2 (1995) 173-181.
- 61) Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, K., Nagamine, T., Shibasaki, H., Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET, *Neuroreport*, 8 (1997) 555-559.

Address for correspondence: Ryusuke Kakigi

Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences
Myodaiji, Okazaki 444-8585, Japan

Tel: 0564-55-7815 / Fax: 0564-52-7913 / E-mail: kakigi@nips.ac.jp
