

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06884

研究課題名(和文)「眩しさ」を生み出す痛み成分の神経機構に関する研究

研究課題名(英文)The neural mechanism of the pain elements that produce "dazzling" sensations

研究代表者

田代 晃正(Tashiro, Akimasa)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・生理学・助教)

研究者番号：60598118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：光刺激により興奮する三叉神経脊髄路核尾側亜核(Vc)の侵害受容ニューロンは、メラノプシンを含有する網膜神経節細胞(メラノプシン細胞)の興奮がトリガーとなっていることを明らかにした。また硬膜炎によるVcニューロンの感作が、光刺激によるVcニューロンの興奮性を増大させると同時に光回避行動を増加させた。これらの結果より、メラノプシン細胞の興奮がトリガーとなるVcニューロンの興奮が「眩しさ」を符号化する要因の一つであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「眩しさ」の情動形成を含めた、発症メカニズムは未だ不明な点も多く残されている。本研究では、光による侵害受容ニューロン興奮のトリガーを明らかにすることで、光刺激による不快感や羞明の発症メカニズムの一端を明らかにした。「眩しさ」の神経機構の解明は、未だ有効な治療法のない羞明の新たな治療ターゲットの提唱、創薬につながっていく。

研究成果の概要(英文)：Nociceptive neurons in the trigeminal spinal tract nucleus (Vc), which are excited by light stimuli, have been shown to be triggered by the excitation of retinal ganglion cells (melanopsin cells) containing melanopsin.

In addition, sensitization of Vc neurons by dural inflammation increased light avoidance behavior and increased excitability of Vc neurons by light stimulation. These results suggest that Vc excitation triggered by melanopsin cell activation is one of the factors that encode "dazzle."

研究分野：神経生理

キーワード：メラノプシン 羞明 侵害受容ニューロン 三叉神経 自律神経反射

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は光を受容することで「明るさ」を感じることができるが、ある強度を超えると「眩しい」という不快感を伴い、「瞬き」や「顔を背ける」といった「逃避行動」をとる。このことは、光刺激が「侵害刺激」となっていることを意味し、侵害刺激の受容システムの活性が「明るさ」と「眩しさ」の境界であると推察される。また、過剰な光回避(Photophobia)は、「不快感(痛み成分?)」の部分で過敏となっていると考えられる。一方、Photophobia は慢性頭痛や眼痛の患者によく観られ、三叉神経系(侵害受容機構)の感作が強く示唆されている。

強い光刺激は視蓋前核(オリブ核)、上唾液核を介した副交感神経反射を引き起こし、眼球内の血管を拡張させる。この血管の動きが侵害刺激となり、体性感覚を受容する三叉神経系が興奮、上位中枢へ情報が上がり不快感として認知される。

網膜には桿体細胞、錐体細胞、さらにメラノプシン発現網膜神経節細胞(以下メラノプシン細胞)という3種類の光受容細胞が存在している。桿体、錐体細胞は主に視覚系の情報を担う一方でメラノプシン細胞は、瞳孔反射や概日リズムといった非視覚情報を担っている。このメラノプシン細胞からの信号は、頭痛をはじめとする侵害受容機構への関与も示唆されており、メラノプシン細胞の興奮が、頭痛や photophobia を発生させる三叉神経-副交感神経回路の活性のスイッチになると予測される。また近年になり、メラノプシン細胞はいわゆるブルーライト(波長 460-480nm)で「オン」となる一方で 540nm 以上の光で「オフ」となる光反応様式も提唱されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、光による痛み成分惹起のメカニズム(メラノプシン細胞の関与)を解明及び、三叉神経回路(眩しさ中枢)の興奮性増大が Photophobia を誘発することを明らかにすることで、「眩しさ=明るさ+痛み」という新たな概念を提唱することにある。さらに、光の種類と侵害受容ニューロンの興奮性の関係を明らかにすることを目的とした。例えば青色光による侵害受容機構の活性化を明らかにすることは、近年注目されているブルーライトの体に与える悪影響の科学的な解明が可能と成る点においても重要な研究である。一方でメラノプシン細胞を抑制する橙色光は、侵害受容機構の感作を軽減できる可能性を持ち、慢性的な頭痛や Photophobia の新たな治療法を提唱できるものとする。

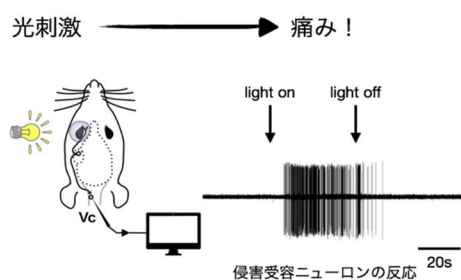
3. 研究の方法

1) メラノプシン細胞の活性と三叉神経脊髄路核尾側亜核(Vc)の興奮との関係

(1) メラノプシン細胞の抑制による、Vcニューロンの興奮性の減弱を調べる。

単一細胞外記録法を用い、Vc領域から光刺激に応答する侵害受容ニューロンを同定。

- 白色光(300W/m²)刺激により発生する神経興奮のオプシナミドの局所投与による変化を解析。
- 青色光刺激での神経興奮が橙色光刺激によりどのように変化するかを解析。



(2) メラノプシン細胞の抑制による反射涙量の減少を確認する

- オプシナミド(1mg/kg, iv)を全身に投与。白色光刺激による反射涙量の変化を解析
- 青色光(波長=455nm)刺激後の涙分泌量を計測

2) 三叉神経-副交感神経回路の慢性的な亢進と Photophobia の関係

本研究ではレーザー誘起衝撃波(4J/cm²、直径 3mm)を頭頂部に照射することで硬膜の慢性炎症を伴う軽度頭部外傷(mild traumatic brain injury; mTBI)モデルラットを使用した。

(1) mTBI ラットは光刺激(50-500W/m²)による Vc の興奮が増大していることを確認

白色光刺激による、Vc の興奮を電気生理学的手法(単一細胞外記録)により解析

(2) mTBI ラットにおける光回避行動の検討

明暗ボックスを用い、明箱の滞在時間を測定

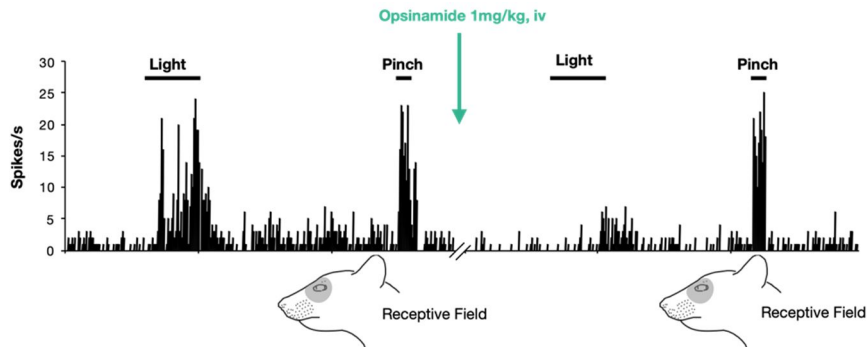
4. 研究成果

1) メラノプシン細胞の活性と三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) の興奮との関係

(1) 白色光刺激で見られる Vc ニューロンの興奮は、メラノプシン細胞の働きを抑制するオプシナミドの全身投与により有意に抑制された(各群 n=11, P<0.05)。一方で、pinch による皮膚受容野への機械刺激、皮膚受容野の大きさには変化が見られなかった。

また、眼球に受容野を持つニューロンのうち、80%が青色光により興奮性が増大したのに対し、10%が赤色光に反応、残り 10%はどちらにも反応しなかった。

以上の結果より、光刺激による Vc 侵害受容ニューロンの興奮はメラノプシン細胞の興奮がトリガーとなっており、青色光により反応することが示唆された。

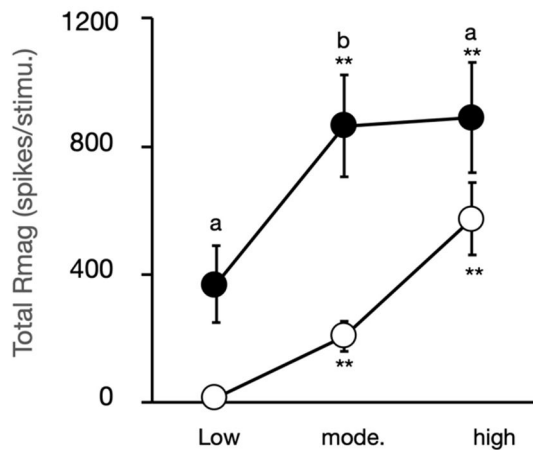


(2) 白色光刺激により誘発される反射涙の量 (n=6, $3.7 \pm 0.25 \mu\text{l}$) はオプシナミドの全身投与により有意に減少 (P<0.05) した。この減少 (10 分後; $1.67 \pm 0.5 \mu\text{l}$, 30 分後; $1.59 \pm 0.3 \mu\text{l}$) は投与後 50 分後には回復することが確認された。一方、青色光刺激を与えると反射涙は増大するものの、その後の自発涙分泌量が低下した。

これらの結果より、光刺激による流涙反射(自律神経反射)や、涙分泌による角膜の恒常性維持にメラノプシン細胞が関与している可能性が示唆された。

2) 三叉神経-副交感神経回路の慢性的な亢進と Photophobia の関係

(1) mTBI モデルラットにおいて、硬膜の慢性的な炎症、およびそれに伴う Vc ニューロンの感作を確認した。白色光刺激 (Low, Moderate, High intensity) による Vc 侵害受容ニューロンの興奮性は Naive ラットに比べ有意に増大した(下図)。



反応の大きさは Total Response magnitude で評価された。

Total Response magnitude

= (光刺激に対する総 spike 数) - (the background activity + 2 SD)

; mTBI (n=15), ; コントロール(n=14)

**P<0.01 versus Low, a = P<0.05, b = P<0.01 versus コントロール群.

(2) 明暗ボックスを用い、300 秒中の明箱の滞在時間を測定した結果、コントロール群 (n=6, $115.5 \pm 27\text{s}$) に対し mTBI 群では (n=6, $16.3 \pm 5.6\text{s}$) 有意に減少していた。この結果は mTBI 群において、Photophobia が発症していることを示唆している。

以上の結果より、Vc ニューロンの感作は、光刺激に対する侵害受容ニューロンの興奮性を増大、Photophobia を誘発させている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akimasa Tashiro, David A Bereiter	4. 巻 62(2)
2. 論文標題 The Effects of Estrogen on Temporomandibular Joint Pain as Influenced by Trigeminal Caudalis Neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of oral science	6. 最初と最後の頁 150-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2334/josnusd.19-0405.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 田代晃正
2. 発表標題 軽度頭部外傷後の慢性頭痛の神経機構
3. 学会等名 痛み研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田代晃正、守本祐司
2. 発表標題 侵害受容ニューロンの興奮性に対するエストロゲンと迷走神経切断の影響
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akimasa Tashiro
2. 発表標題 Neural basis for chronic headache and photophobia after mild traumatic brain injury International Forum on Blast Injury Countermeasures
3. 学会等名 International Forum on Blast Injury Countermeasures（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akimasa Tashiro, Yuji Morimoto
2. 発表標題 Involvement of melanopsin on the photic excitation of neurons in caudal trigeminal brainstem
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田代 晃正、守本 祐司
2. 発表標題 光刺激による延髄後角ニューロンの興奮および流涙反射へのメラノプシンの関与
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akimasa Tashiro, Hiroyuki Ohta, Yuji Morimoto
2. 発表標題 Sensitization of trigeminal-parasympathetic circuit cause post traumatic headache
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akimasa Tashiro, Hiroyuki Ohta, Yuji Morimoto
2. 発表標題 Mild traumatic brain injury induce sensitization of neurovascular system: Relevance for migraine
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akimasa Tashiro
2. 発表標題 Estrogen related opiate and autonomic mechanisms in TMJD pain
3. 学会等名 99th International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A. Tashiro, D.G. Cook, E.R. Peskind, S. Kawauchi, S. Sato, Y. Morimoto
2. 発表標題 Prazosin modifies c-fos expression at the spinomedullary junction evoked by light stimulation in mTBI rats
3. 学会等名 5th International Forum on Blast Injury Countermeasures (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	太田 宏之 (Ohta Hiroyuki) (20535190)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理学・講師) (82406)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------