

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07101

研究課題名（和文）イメージング技術による頭痛病態発症の「個人差」の解明と予防・治療戦略の構築

研究課題名（英文）Development of real-time monitoring devices and elucidation of individual differences in the pathogenesis of headache

研究代表者

倉内 祐樹（Kurauchi, Yuki）

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・助教

研究者番号：70631638

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：自由行動条件かつリアルタイムで脳血流を測定できるデバイスならびに脳温を測定できるデバイスを開発し、低気圧環境下ではマウスの脳血流が増大する一方、脳温は低下することを見出した。そして通常気圧環境に戻すと、脳血流および脳温ともに回復することが明らかとなった。脳血流変動に雌雄差は認められなかったが脳温低下は雌マウスよりも雄マウスで顕著であり、頭痛病態発症の性差に関する基礎知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気圧変動によって脳血流ならびに脳温が変動することに初めて成功した点は、頭痛病態の解明に与えるインパクトが大きい。さらに脳温変化に性差があることも明らかにしており、「脳温」が頭痛病態発症の性差を解明するために有効な生理パラメーターとなり得る。

研究成果の概要（英文）：We developed devices that can measure cerebral blood flow (CBF) and brain temperature in real-time under freely moving conditions, and found that CBF in mice increases while brain temperature decreases under low atmospheric pressure conditions. When mice were returned to the normal atmospheric pressure environment, both CBF and brain temperature recovered. Although there was no gender-difference in CBF, the decrease in brain temperature was more pronounced in male mice than in female mice. These findings provide basic insight into sex difference in the pathogenesis of headaches.

研究分野：神経科学

キーワード：頭痛 脳血流 脳温 性差 気象病 低気圧

1. 研究開始当初の背景

日本人の4人に1人が“頭痛もち”であるほど頭痛はありふれた疾患だが、私たちは未だに“生体内でどのようなイベントが起こると頭が痛くなるのか?”, “どうしたら症状が和らぐのか?”という頭痛に関する基本的な問いに明確に答えることができない。そして、様々な予防薬・治療薬が処方されているにもかかわらず十分な効果が得られない患者も多く存在し、頭痛が仕事や日常生活に支障をきたすことによって生じる社会的・経済的損失は無視することができない。この原因は、従来の頭痛研究では頭痛が起こっているまさにその時、あるいは症状が現れる前にどのような脳内イベントが起こっているかをリアルタイムにモニタリングする技術が確立されていなかったためである。さらに、頭痛病態には明らかな性差が存在するにもかかわらず、主に雄性動物のみの解析しか行われていない従来研究では、頭痛病態の全容は解明できない。

2. 研究の目的

従来研究では、麻酔下の動物を用いた研究が主流だったが、これでは生理状態を反映した妥当性の高い結果が得られない。この問題を解決するために、無麻酔(自由行動条件)で脳機能をリアルタイムに測定する技術の確立を目指す。具体的には、頭痛誘発の要因である気圧変動と脳血流・脳温の関係性を明らかにするため、次の2項目について検討する。

1) CMOSイメージングデバイスを用いた脳血流のリアルタイムモニタリング

2) 熱電対デバイスを用いた脳温のリアルタイムモニタリング

3. 研究の方法

1) CMOSイメージングデバイスを用いた脳血流のリアルタイムモニタリング

・実験にはC57BL/6J系統マウス(オスおよびメス)を用いた。脳血流の測定には超小型脳内埋植型CMOSイメージングデバイスを用い、大脳皮質1次体性感覚野(S1)を含む脳表にデバイスを固定した。1週間の手術回復期の後にマウスを自作の気圧チャンバーに入れ、低気圧環境(通常気圧より50 hPa低い気圧)に1時間暴露し続けた後、再び通常気圧に戻して1時間維持する操作を行った。

2) 熱電対デバイスを用いた脳温のリアルタイムモニタリング

・実験にはC57BL/6J系統マウス(オスおよびメス)を用いた。脳温の測定には独自開発した熱電対デバイスを用い、大脳皮質1次体性感覚野(S1)にデバイスを固定した。1週間の手術回復期の後にマウスを自作の気圧チャンバーに入れ、低気圧環境(通常気圧より50 hPa低い気圧)に1時間暴露し続けた後、再び通常気圧に戻して1時間維持する操作を行った。

4. 研究成果

1) CMOS イメージングデバイスを用いた脳血流のリアルタイムモニタリング

・オスならびにメスマウスともに、低気圧環境に暴露すると脳血流量が増大し、その状態が持続した。その後、通常気圧に戻すと脳血流量は徐々に元の状態まで回復した。脳血流量変化の増加量ならびに減少量を解析したところ、それぞれに雌雄差は認められなかった (Figure 1)。

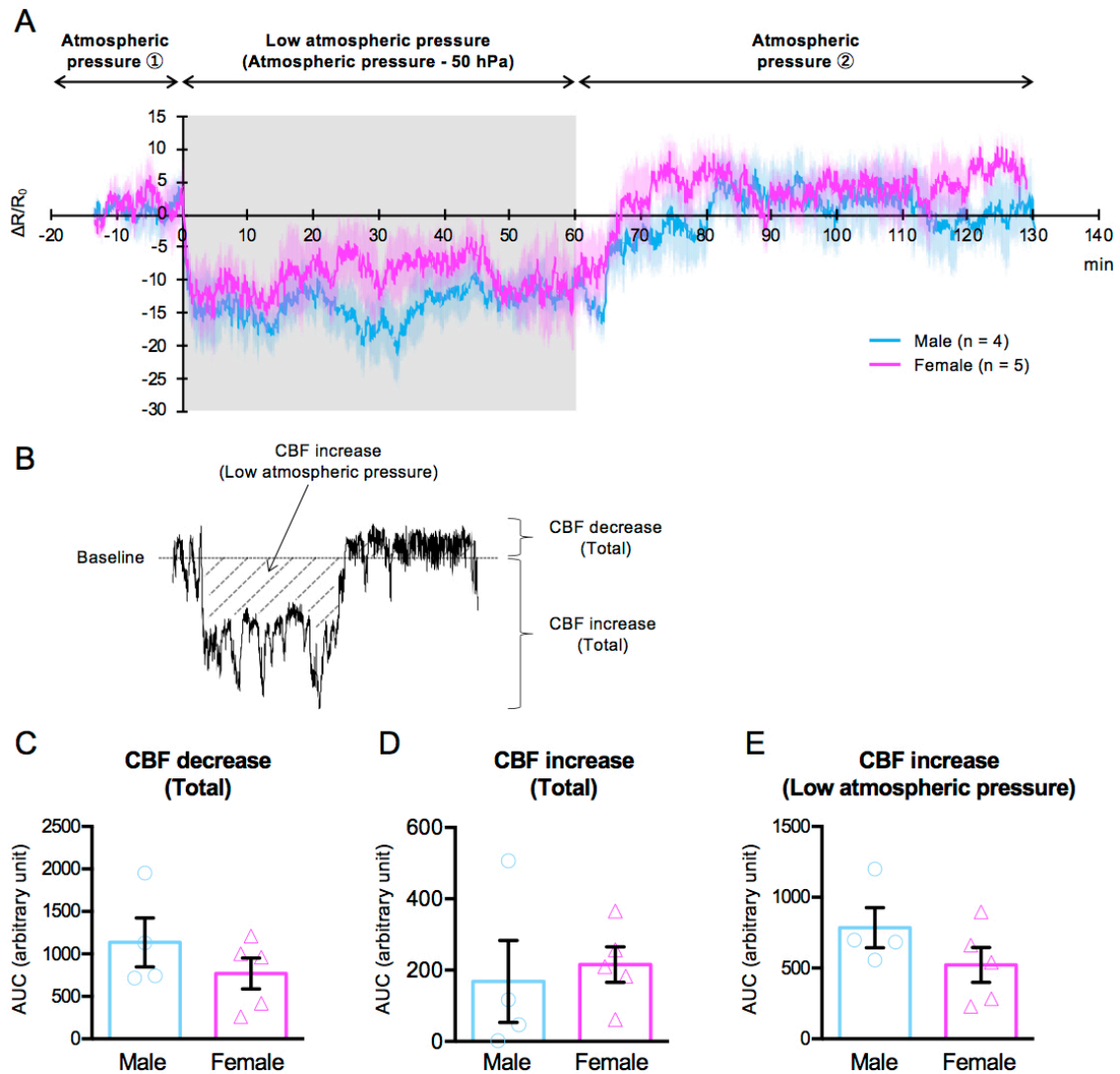


Figure 1. 気圧変動がマウス脳血流に与える影響

(A) 気圧変動時の脳血流変化率 ($\Delta R/R_0$) を算出した。(B) 脳血流変化量の算出方法を示す。
(C) 脳血流減少量, (D) 脳血流増加量, (E) 低気圧環境下での脳血流増加量をそれぞれ示す。
Unpaired t-test.

2) 熱電対デバイスを用いた脳温のリアルタイムモニタリング

・オスならびにメスマウスともに、低気圧環境に暴露すると時間依存的に脳温が減少し続けた。その後、通常気圧に戻すと脳温は回復した。詳細に解析したところ、オスマウスはメスマウスよりも低気圧環境における脳温低下が顕著だった。一方、メスマウスはオスマウスよりも、通常気圧に戻した際に脳温が回復しやすい傾向だった (Figure 2).

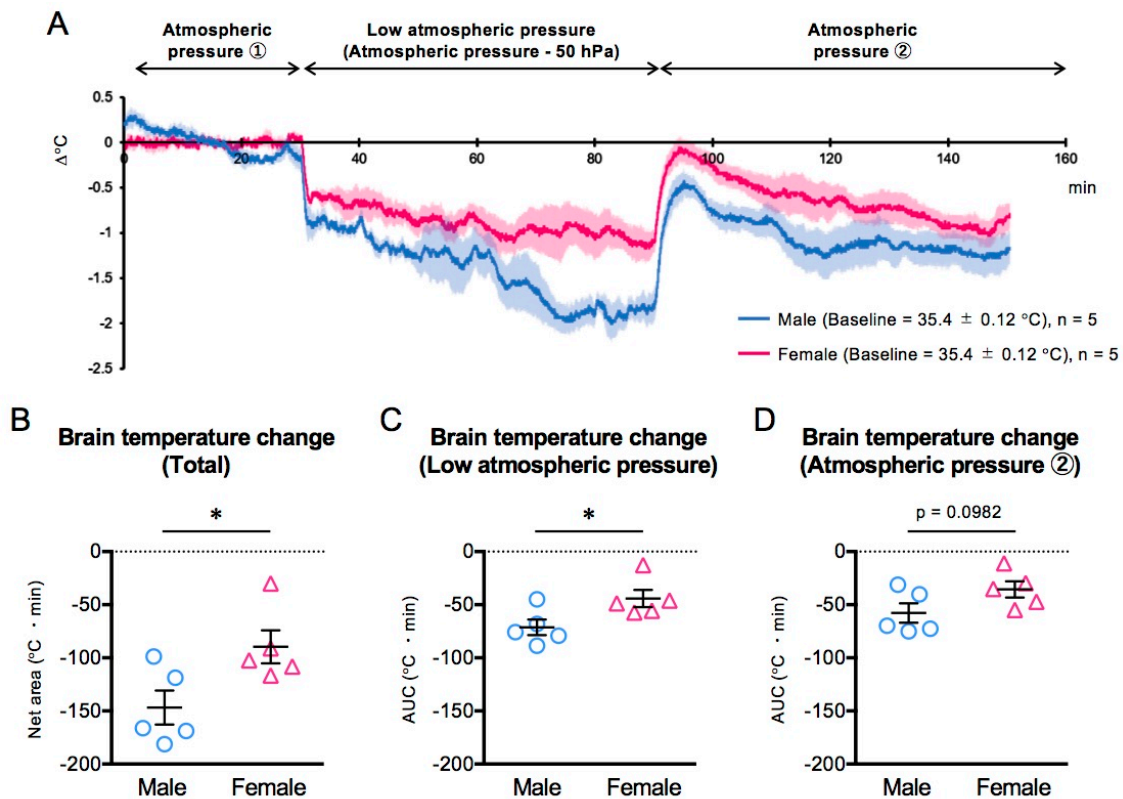


Figure 2. 気圧変動がマウス脳温に与える影響

(A) 気圧変動時の脳温変化 (Δ °C) を算出した。

(B) 脳温変化量, (C) 低気圧環境下での脳温変化量, (D) 気圧を元に戻した後の脳温変化量をそれぞれ示す. Unpaired t-test. * $p < 0.05$.

・本研究にて、気圧変動による脳血流ならびに脳温のリアルタイムモニタリングが実現された。脳血流は神経活動を反映するパラメータであることから、オスならびにメスマウスともに低気圧環境に暴露されると神経活動が亢進すると考えられる。一方、本研究では脳温変化に雌雄差が生じることを初めて明らかにした。臨床的知見として、片頭痛では患部を冷やし、緊張型頭痛では温めることで症状が改善することが多い。そして、片頭痛患者は女性に多いことが知られているため、気圧変動による脳温変化の雌雄差は、頭痛病態の性差を反映している可能性が高い。しかし、脳血流変化と脳温変化の関係性は明らかにできていないため、今後はこれらパラメーターの同時測定を行う予定である。また、RNA-seq などにより脳内で生じる変化の網羅的解析を行い、気圧変動がどのような因子を介して脳血流・脳温を調節するか明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Guinto Mark Christian, Haruta Makito, Kurauchi Yuki, Saigo Taisuke, Kurasawa Kazuki, Ryu Sumika, Ohta Yasumi, Kawahara Mamiko, Takehara Hironari, Tashiro Hiroyuki, Sasagawa Kiyotaka, Katsuki Hiroshi, Ohta Jun | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Modular head-mounted cortical imaging device for chronic monitoring of intrinsic signals in mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biomedical Optics | 6. 最初と最後の頁 1~20 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1.jbo.27.2.026501 | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Haruta Makito, Kurauchi Yuki, Ohsawa Masahiro, Inami Chihiro, Tanaka Risako, Sugie Kenji, Kimura Ayaka, Ohta Yasumi, Noda Toshihiko, Sasagawa Kiyotaka, Tokuda Takashi, Katsuki Hiroshi, Ohta Jun | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Chronic brain blood-flow imaging device for a behavioral experiment using mice | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biomedical Optics Express | 6. 最初と最後の頁 1557~1557 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.10.001557 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計52件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 笠 純華, 倉内 祐樹, 田中 理紗子, 春田 牧人, 笹川 清隆, 関 貴弘, 太田 淳, 香月 博志 |
| 2. 発表標題 気象病モデルマウスの脳血流動態に対する五苓散ならびにロキソプロフェンの効果比較 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 倉内 祐樹, 田中 理紗子, 笠 純華, 春田 牧人, 笹川 清隆, 関 貴弘, 太田 淳, 香月 博志 |
| 2. 発表標題 気象病モデルマウスの確立 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 倉内祐樹 |
| 2. 発表標題 CMOSイメージングデバイスによる脳血流動態の可視化と頭痛研究への応用 |
| 3. 学会等名 第36回 和漢医薬学会学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 倉内祐樹, 春田牧人, 田中理紗子, 笹川清隆, 太田 淳, 関 貴弘, 香月博志 |
| 2. 発表標題 プロプラノロールは片頭痛モデルマウスの脳血流変化および痛み関連行動を抑制する |
| 3. 学会等名 NEURO2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 春田牧人, 倉内祐樹, 大澤匡弘, 笹川清隆, 徳田 崇, 太田 淳 |
| 2. 発表標題 慢性脳観察用イメージングデバイスの開発 |
| 3. 学会等名 バイオ・マイクロシステム研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>熊本大学大学院生命科学研究部・薬学教育部 薬物活性学分野 http://square.umin.ac.jp/kmyakuri/</p> |
|--|

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|