

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82626

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22585

研究課題名(和文)脳温度が情報処理に与える影響の解明とその応用

研究課題名(英文)Effects of local brain temperature on the neural information processing

研究代表者

山本 慎也(Yamamoto, Shinya)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員

研究者番号：90371088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳温度が情報処理にどのような役割を果たしているのかは、未知の問題であった。本研究課題では、脳温度が神経活動に与える影響を解明するため、大脳皮質の局所温度を制御し、大脳皮質で生じる誘発電位がどのような影響を受けるか、その影響がどのような仕組みで生じているのか、検討を行った。その結果、大脳皮質の局所温度を制御し誘発電位を計測すると、脳温度と誘発電位の大きさは負の相関関係を示したが、GABA受容体アンタゴニスト投与により負の相関関係が打ち消され正の相関を示した。これらの結果から、脳局所温度の変化が誘発電位に対する、興奮・抑制性入力の影響度のバランスを変化させている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、脳温度の低下に伴い神経活動が増大することを示すと同時に、その理由として、脳温度変化が誘発電位に対する興奮・抑制性入力の影響度のバランスを変化させることに起因のものであることを示唆するものであった。これらの成果は、脳内情報処理に局所温度やその変化が関与する可能性を示唆するものであり、今後、脳内情報処理の解明への貢献が期待される。また、いくつかの神経精神疾患において、興奮抑制バランスとの関連が指摘されているが、温度というパラメータを通じてそれらの病態理解への貢献も期待される。

研究成果の概要(英文)：The roles of brain temperature on the neural activity have been underexplored. To examine the effect of local temperature on network activity, we recorded cortical evoked potentials while altering the local brain temperature. We found that focal cortical cooling increased the amplitude of evoked potentials (i.e., negative correlation). In addition, the administration of a GABA receptor antagonist eliminated the negative correlation and even showed a positive correlation. The results suggest that the negative correlation between the amplitude of the evoked potentials and the local brain temperature is caused by the changes of the balance of the contribution of the excitatory inputs and that of the inhibitory inputs to the evoked potentials.

研究分野：神経科学

キーワード：脳温度 誘発電位 大脳皮質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 生体の体温は、全体としてほぼ一定に保たれていることが、知られている。一方、脳は、神経細胞の活動に応じて熱を発生するため、局所的な温度の変動が発生しうる。このような局所的な脳温度変化が、神経活動にどのような影響を与えているのかは、未知の問題であった。

(2) 従来、局所的な脳領域を冷却することによって、脳における機能が不活化されることが知られていた。古典的には、大脳皮質の中心溝周辺を冷却することによって、運動機能の可逆的な不活化が報告されてきた (Trendelenburg, 1911)。また、感覚機能や作業記憶などの認知機能においても、局所冷却による不活化が報告されてきた (Payne et al., 1996; Hupé et al., 1998; Lomber and Malhotra, 2008; Fuster and Bauer, 1974; Bauer and Fuster, 1976; Fuster et al., 1981)。さらに、幼児において高熱が熱性けいれんを誘発しうることや (Dubé et al., 2009) 局所脳冷却はてんかんの効果的な治療法になりうることから (Ommaya and Baldwin, 1963; Karkar et al., 2002; Nomura et al., 2014) 脳温度が臨床上においても重要なパラメーターであることが示唆されてきた。

(3) 一方、いくつかの電気生理学的研究では、局所脳温度の低下 (上昇) によって、神経活動が亢進 (減弱) されるという、古典的見解とは相反する結果が報告されてきた (Bindman et al., 1963; Moser et al., 1993; Schwerdtfeger et al., 1999; Ait Ouares et al., 2019; Owen et al., 2019)。このように、脳内における温度やその変化が、神経活動にどのような影響を与えるのかという問いは、これまで未解決の問題であった。特に、複数の神経伝達物質による入力統合されている神経ネットワークにおいて、脳温度が情報処理にどのような役割を果たしているのかは、未知の問題であった。

2. 研究の目的

(1) 本研究課題では、脳温度が神経活動 (特に、ネットワークレベルでの神経活動) に与える影響を解明するため、大脳皮質の局所温度を制御し、大脳皮質で生じる誘発電位がどのような影響を受けるか、検討することを目的とした。特に、中脳ドーパミン領域から前頭皮質に投射する経路に着目し、中脳ドーパミン領域の電気刺激によって前頭皮質に生じる誘発電位 (局所フィールド電位) が、前頭皮質の局所温度に応じてどのような影響を受けるのかを明らかにすることを第一の目的とした。

(2) 神経ネットワークにおいては、複数の神経伝達物質による入力統合され、神経活動が生み出されている。アンタゴニストを用いた薬理学的操作を行うことにより、脳温度と誘発電位の関係性において、各々の神経伝達物質がどのような役割を果たすかを明らかにすることを目指す。そして、それらがどのように統合され、局所脳温度が神経活動に影響を与えるかを解明することを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 大脳皮質の局所温度を制御するため、前頭皮質上に温度制御チャンバーを設置した。チャンバーの壁内にステンレスパイプが埋め込み、パイプ内に温度制御された水を流した。パイプの温度変化により、チャンバー内の液体の温度を変化させることにより、間接的に大脳皮質の局所温度を制御した。大脳皮質の局所温度は、深さ 1mm に設置した熱電対電極により計測した。

(2) コントロール実験 : 局所脳温度が神経活動に与える影響を解明するため、中脳ドーパミン領域 (腹側被蓋野・黒質緻密部) を電気刺激し、前頭皮質で誘発電位を記録する実験系を構築した。脳表上に銀球電極を設置し、局所フィールド電位の計測を行った。その際、チャンバー内に生理食塩水を入れ、前頭皮質の温度を制御し、誘発電位の計測を行った。

(3) GABA 受容体アンタゴニスト実験 : コントロール実験終了後、チャンバー内に GABA_A 受容体アンタゴニストであるギャバジン (1mM) を投与し、前頭皮質の温度を制御し、誘発電位の計測を行った。

(4) GABA 受容体アンタゴニスト実験 2 : チャンバー内に投与するギャバジンの濃度を、0 μ M (コントロール)、10 μ M、100 μ M、1000 μ M と変化させ、各々の濃度において、前頭皮質の温度を制御し、誘発電位の計測を行った。

(5) グルタミン酸受容体アンタゴニスト実験 : コントロールとして、チャンバー内に生理食塩水を投与し、前頭皮質の温度を制御し、誘発電位の計測を行った。その後、チャンバー内にグルタミン酸受容体アンタゴニストのうち、AMPA 受容体アンタゴニストである NBQX (10mM) または NMDA 受容体アンタゴニストである (R)-CPP (10mM) を入れ、前頭皮質の温度を制御し、誘発電位の計

測を行った。その後、もう一方のアンタゴニストをチャンバー内に入れ、同様の実験を行った。

(6) ドーパミン受容体アンタゴニスト実験：コントロールとして、チャンバー内に生理食塩水を入れ、前頭皮質の温度を制御し、誘発電位の計測を行った。その後、チャンバー内にドーパミン受容体アンタゴニストのうち、D1/D5 受容体アンタゴニストである SCH23390 (1mM) または D2/D3 受容体アンタゴニストであるラクロプライド (1mM) を投与し、前頭皮質の温度を制御し、誘発電位の計測を行った。その後、もう一方のアンタゴニストをチャンバー内に投与し、同様の実験を行った。

(7) 誘発電位潜時に対する脳局所温度の影響の検討：上記の一連の実験において、脳温度が誘発電位の大きさに与える影響に加え、潜時（ピーク潜時）に与える影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 大脳皮質（深さ 1mm）において計測された脳温度は、チャンバーに埋め込まれたステンレスパイプ内を流れる水の温度と線形の関係性を持ち ($R^2 = 0.98$)、脳温度を正確に制御することが可能となった。

(2) コントロール実験：脳温度を制御し誘発電位を計測すると、17 - 18 度程度より高い脳温度においては、脳温度の冷却により誘発電位の大きさ（ピーク電位）が増大した（すなわち、脳温度と誘発電位の大きさは負の相関関係を示した）。

(3) GABA 受容体アンタゴニスト実験：GABA_A 受容体アンタゴニストであるギャバジンチャンバー内に投与し、GABA 性の抑制性入力を阻害すると、誘発電位の大きさは大きくなり、さらに、脳温度と誘発電位の大きさの負の相関関係が打ち消され、正の相関を示した。この結果から、「誘発電位の大きさに対する興奮性入力への貢献度も、抑制性入力への貢献度も、共に温度が高いほど大きいこと」、「高温になるほど抑制性入力への貢献度が興奮性入力への貢献度に打つ勝つため、コントロール実験条件においては、脳温度と誘発電位の大きさが負の相関関係を示すこと」が示唆された。すなわち、「脳局所温度の変化が、当該領域の興奮性入力および抑制性入力への誘発電位に対する貢献度のバランスを変化させている」可能性が示唆された。

(4) GABA 受容体アンタゴニスト実験 2：チャンバー内のギャバジンの濃度を 0 μ M から 1000 μ M まで変化させると、誘発電位の大きさは濃度が濃いほど大きくなり、さらに、脳温度と誘発電位の大きさの関係は、負の相関関係から正の相関関係へ、徐々に変化した。この結果により、(3) GABA 受容体アンタゴニスト実験の結果が支持された。

(5) グルタミン酸受容体アンタゴニスト実験：AMPA 受容体アンタゴニストである NBQX および NMDA 受容体アンタゴニストである (R)-CPP の、誘発電位の大きさに対する効果を検討したところ、グルタミン酸受容体アンタゴニストはともに誘発電位の大きさを小さくし、脳温度と誘発電位の大きさの負の相関関係はアンタゴニスト投与後も維持された。この結果は、(3) GABA 受容体アンタゴニスト実験で示唆された「高温になるほど興奮性入力への貢献度に比べて抑制性入力への貢献度が大きくなり、コントロール実験条件においては脳温度と誘発電位の大きさが負の相関関係を示す」という結論と矛盾しない結果であった。

(6) ドーパミン受容体アンタゴニスト実験：D1/D5 受容体アンタゴニストである SCH23390 および D2/D3 受容体アンタゴニストであるラクロプライドの、誘発電位の大きさに対する効果を検討したところ、ドーパミン受容体アンタゴニストは、誘発電位の大きさにおいても、脳温度と誘発電位の大きさとの関係においても、影響を与えなかった。この結果は、本実験系において発見された神経活動の温度依存性においては、ドーパミンの貢献は無いと考えて矛盾しない結果であった。

(7) 誘発電位潜時に対する脳局所温度の影響の検討：コントロール実験条件において、様々な温度における誘発電位のピーク潜時の比較を行ったところ、脳温度が低いほど潜時は長くなる負の相関関係を示した。GABA 受容体アンタゴニスト実験においては、ピーク潜時はコントロール実験よりも増大し、脳温度と負の相関関係は維持されていた。GABA 受容体アンタゴニスト実験 2 において、ギャバジン濃度を上げていくと、ピーク潜時は濃度上昇に伴い増大したが、脳温度と負の相関関係は維持されていた。グルタミン酸受容体アンタゴニスト実験およびドーパミン受容体アンタゴニスト実験においては、SCH23390 投与後にラクロプライドを投与した場合のみ、ピーク潜時が 7.1ms 程度、コントロール実験条件より減少したが、その他の場合においては、ピーク潜時の有意な増減はなく、またすべての場合において、脳温度と負の相関関係は維持されていた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mizuho Gotoh, Kazuaki Nagasaka, Mariko Nakata, Ichiro Takashima, Shinya Yamamoto	4. 巻 14
2. 論文標題 Brain Temperature Alters Contributions of Excitatory and Inhibitory Inputs to Evoked Field Potentials in the Rat Frontal Cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 593027
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncel.2020.593027	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 Mariko Nakata, Masayuki Shimoda, Shinya Yamamoto	4. 巻 2
2. 論文標題 UV-Induced Neuronal Degeneration in the Rat Cerebral Cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex Communications	6. 最初と最後の頁 tgab006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/texcom/tgab006	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Mizuho Gotoh, Kazuaki Nagasaka, Mariko Nakata, Ichiro Takashima, Shinya Yamamoto
2. 発表標題 Modulation of excitatory/inhibitory balance by change in brain temperature
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mariko Nakata, Aya Takemura, Keiji Matsuda, Shinya Yamamoto
2. 発表標題 Focal brain lesion induced by ultraviolet irradiation in a rhesus monkey
3. 学会等名 Neuroscience 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuho Gotoh, Kazuaki Nagasaka, Mariko Nakata, Ichiro Takashima, Shinya Yamamoto
2. 発表標題 Effects of cortical temperature on neural excitatory/inhibitory balance
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020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

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