

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390415

研究課題名(和文)

気象変化に起因する疼痛悪化のメカニズムに関する動物実験と臨床実験による連携研究

研究課題名(英文)

Translational research of animal study and clinical trial for the mechanisms of weather-dependent pain aggravation.

研究代表者：

佐藤 純 (SATO JUN)

名古屋大学・環境医学研究所・准教授

研究者番号：00235350

研究成果の概要(和文)：

申請者は、慢性痛やうつ病のように天候変化に影響を受ける疾患(気象病)のメカニズムを、慢性痛モデル動物を用いた独創的な基礎研究で明らかにしてきた。本研究計画では、メカニズムを明らかにする動物実験をさらに進めるとともに、これまでの研究成果を活用して新たに慢性痛患者を対象とした臨床実験を行った。この連携研究により、ヒトの気象病を再現することに成功し、効果的な予防治療法の糸口を見つけることができた。

研究成果の概要(英文)：

The authors have clarified underlying mechanisms of weather-sensitive diseases, such as chronic pain and depression in the basic animal research. In the present research project, we have further progressed the animal study and had clinical study using chronic pain patients with their pain to be sensitive to weather change. This translational study succeeded to product human model of weather-sensitive pain and provided a scientific link between laboratory research and human trials, and the beginning of discovery of therapeutic strategies for this syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2009年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：生気象学, 疼痛学, 環境医学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：慢性疼痛, 気象, うつ病, 自律神経, 内耳前庭

## 1. 研究開始当初の背景

気象の変化(特に天気の崩れ)が関節リウマチ、片頭痛などの慢性痛の発病・症状の消長に

影響を与えることはよく知られており、疼痛医療において無視できない問題である。しかし、両者の因果関係を実験的に実証する試みはほとんどなく、古くから疫学的検討が行われるのみであった

た。そこで申請者は、この症候群(天気痛)の有効な予防法、治療法を見つけるために、まずは慢性痛モデル動物で現象再現できるかを確かめ、次にメカニズムの解明を目指すプロジェクトを立ち上げた。申請者がこれまでに、低圧低温環境シミュレータと小型気圧調節装置を用いた曝露実験で明らかにした点は以下のようである。

- (1) 慢性痛モデルラット(神経因性疼痛、単関節炎)の疼痛行動(自発痛、圧・温冷痛覚過敏)は、気象変化に相当する程度の低気圧あるいは気温低下により増強した。
- (2) 低気圧の増強作用は腰部交感神経切除により消失するので、メカニズムには交感神経が関与する。
- (3) 皮膚温度センサーの興奮性は、健常ラットよりも単関節炎モデルで高い。この感受性の差が、気温低下による慢性痛増強のメカニズムに関与すると思われる。
- (4) 神経因性疼痛モデルの血圧・心拍数は、神経損傷の2週間後までは交感神経優位、その後は副交感神経優位に変化した。ところが、低気圧と気温低下は健常ラットと神経因性疼痛モデルの血圧、心拍数、血中ノルアドレナリンを同じように上昇させる。
- (5) 低気圧による疼痛増強は、前庭を薬物破壊した神経因性疼痛モデルでは消失した。

以上の研究成果は、気象要素の変化が慢性痛を増強することを動物実験で始めて再現したものである。また、低気圧の作用には、内耳に局在する気圧センサーを介する「交感神経による痛覚系の興奮メカニズム」が関与し、気温低下の作用には「皮膚冷受容器線維の興奮性の増大」が関与しているものと考えられる。

## 2. 研究の目的

以上のように申請者は、気象病のメカニズムを、慢性痛モデル動物を用いた独創的な基礎研究で明らかにしてきた。そこで、本研究では動物実験によるメカニズム解明をさらに進めるとともに、動物実験の成果を活用して新たに慢性痛患者を対象とした臨床実験を行う。この連携研究により、ヒトで気象病を人工的に再現することに取り組みながら、

動物実験でメカニズムをさらに明らかにする。そして、気象病の効果的な予防治療法の糸口を見つけることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 共通利用機器

低圧低温環境シミュレータと小型気圧調節装置は現有設備である。最小気圧変動スピードは 3.4 hPa/分。小型気圧調節装置の気圧変動幅は 960-1030 hPa、最小気圧変化スピードは 0.2 hPa/時で、より微少な気圧変化を再現できる。人工気候室は愛知医科大学・生理学第2教室所有である。温湿度の制御が可能。気象要素変化(低気圧、気温低下)は実際の気象変動の範囲内で行った。

### (2) 動物実験

#### ① 神経因性疼痛モデルの作製

Bennett 法により一側の坐骨神経を軽く絞扼するか、Chung 法により一側の脊髄神経(L5)を結紮して、後肢足底部に慢性痛覚過敏を示すラット、モルモットを作製した。

#### ② うつモデル動物の作成

水を入れた十分な深さのビーカー内にラットを浮かべ、一日3-6分間の強制水泳を6-12日間繰り返し、抑うつ行動を示すラットを作成した。

#### ③ 腰部交感神経活動の記録

交感神経活動記録用のステンレス電極を腰部交感神経(L3/4レベル)に留置した。神経放電波形から積分値を求め、交感神経興奮の程度を評価した。

#### ④ 疼痛行動変化の測定

疼痛変化は、自発痛測定法、von Frey hair を用いた圧刺激法、により検査した。

#### ⑤ 血圧、心拍数、心電図R-R間隔変動パワースペクトラム解析

腹大動脈に血圧センサーを留置し、自由行動下のラットから血圧、心拍数を検出し連続記録する。また、心電図テレメトリーシステムを用いて、胸部皮下に測定電極を留置、自

由行動下に心電図を記録し、R-R間隔変動パワースペクトラム解析を行う。専用のPCソフトを用いて自律神経活動評価を行う。

#### ⑥ 気圧検出メカニズムの解明

麻酔下のラットを脳定位装置に固定した後、単極ガラス電極を脳マッピングに従って前庭神経核に挿入し、細胞外記録した。神経活動を観察しながら、各種の変動量・スピードで気圧変化を与え、その反応性を観察する。記録終了時には電流色素注入により細胞の局在を確かめた。

#### ⑦ 気象要素変動に対する交感神経の反応

自由行動下のラットの腰部交感神経活動を記録し、低気圧、気温低下に対する交感神経の反応を調べた。また、慢性神経損傷後に長期間の連続記録を行い、慢性痛病期によって交感神経の安静時活動に変化があるか、気象要素変動に対する反応性に変化があるかを調べた。

#### (3) 臨床実験

愛知医科大学・学際的痛みセンターに通院する慢性痛患者を被験者とし、低圧低温環境シミュレータを用いて曝露実験を行った。

##### ① 疼痛スコアの測定

疼痛スコアの変化は、PainVisionと、従来からの方法（VAS法、NRS法、von Frey hairを用いた圧刺激法）を用いて測定した。

##### ② 心拍数、心電図R-R間隔変動パワースペクトラム解析

心電図R-R間隔変動のパワースペクトラムの変化についてはMemCalc/Tarawa（GMS社製）で解析した。

##### ③ 高気圧曝露

市販されている02カプセル（タイムワールド社製）を改良し、日常体験する程度の高気圧曝露ができるようにした。被験者をカプセル内で高気圧に曝露し、心拍数、簡易脳波を連続記録した。また、曝露前後の血圧、唾液中のアミラーゼ分泌量（ストレス指標）、

気分、痛みの変化を解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 動物実験

###### ① 気圧検出メカニズムの解明

前庭神経核から細胞外記録を行い、低気圧曝露に対する反応性を調べたところ、記録した約25%のユニットにおいて、低気圧曝露中に一過性の反応があることが確認された。前庭神経が気圧変化に反応性を持つことが明らかとなった。

また、三叉神経脊髄路核からの記録実験によれば、低気圧曝露は、硬膜あるいは角膜の需要屋をもつユニットの自発放電を増加させる効果があることが分かった。前庭神経系のみならず三叉神経系にも気圧センシング機構に重要な役割を持つ可能性を示唆した。

###### ② 抑うつモデルに対する低気圧の効果

繰り返し強制水泳によって抑鬱の指標である無動時間が日々増加した。低気圧曝露下ではこの無動時間の伸びの程度が促進した。また、一旦抑うつ状態になったラットを低気圧環境下に30分曝露する刺激を2週間連続して行うと、無動時間が有意に延長した。以上より、うつ病が発症し維持される病態が低気圧環境下で悪化することを明らかにした。

###### ③ 気象要素変動に対する交感神経の反応

自由行動下のラットの腰部交感神経幹に電極を留置し、神経活動の連続記録を行った。慢性神経損傷後に長期間（1週間～1ヶ月）の連続記録に成功した。慢性痛初期（1週間以内）には交感神経活動が一過性に増加することが観察された。また、同じモデルから採血を行ってノルアドレナリン量の変化をみたところ、術後1週～2週には術前値に戻っていた。これらのモデルラットに低温曝露を行ったところ、交感神経の反応性は健常ラットに比べうつモデルでは高く、慢性痛モデルでは低下していることが分かった。

##### (2) 臨床実験

## ① 天気痛の再現検証実験

愛知医大痛みセンターに通院する気象変化に敏感な慢性痛患者と気分障害患者を十分な同意を得て被験者とした。低圧低温環境シミュレータにより気象要素変化（低気圧）に暴露し、疼痛スコアの変化を観察した。12例全例で、低気圧曝露（-40 hPa/30分）により PainVision で測定した疼痛スコアが一過性増加し、天気悪化時にみられる随伴症状（眩暈、耳鳴り等）も再現した。また、一部の被験者においては心電図の連続記録を行い、R-R 間隔の変動解析した。結果として、低気圧曝露中には心臓交感神経系が一過性に賦活することが分かった。一方、天気に影響されない慢性痛被験者に対して低気圧曝露を行ったところ、疼痛スコアに変化はみられなかった。以上の結果から、天気痛を実験室レベルで再現することに成功したと思われる。また、天気変化（特に低気圧）が、ストレスとなり交感神経系を賦活していることが明らかとなった。

## ② 高気圧曝露の効果

愛知医大実証的痛みセンターと近隣の鍼灸治療院に通院する慢性痛患者、気分障害患者の協力を得て、日常体験する程度（数値、非公開）の人工的高気圧環境に暴露したところ、慢性痛と気分障害の程度を低下させることができた。効果を示す最適の気圧変化の強さ、加圧のスピードは被験者によって異なっていることがわかった。

## 本研究の意義

気象変化が痛みに及ぼす影響についての研究は統計的なものばかりで、人を対象とした研究では心理的要素を除外できないことからその信頼性に疑問が持たれてきた。この欠点を除外するため、申請者は慢性痛モデル動物を用いる研究手法を用いて、気象変化が痛みを増悪するメカニズムの一端を明らかにしてきた。今回の研究成果により、天気痛のみならず、うつ病が天候変化によって悪化する現象を動物実験で再現することに成功し、気象病研究に新たな可能性を提示した。また、メカニズムには内耳前庭感覚を支配する前庭神経、あるいは三

叉神経の役割が重要である可能性を示した。人や動物での気圧感受機構はまだその存在そのものがわかっていないことから今後の研究の重要なテーマである。また、本研究の臨床実験では、慢性痛患者や気分障害患者に実際の気象変化に近い気圧変化を体験させ、その痛み、気分に及ぼす影響を調べた。また、心拍数に代表される自律神経パラメータを測定することで、これらの疾患が天気変化で悪化する現象を人工的に再現することに成功した。この実験系を今後用いることで、今まで誰も行ったことのない生気象学的研究が大きく前進することは間違いない。この分野の研究は今まで無視されてきたものであり、この実験計画は非常に独創的なものである。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 8 件）

- ① MIZOGUCHI Hiroyuki, FUKAYA Kanoko, MORI Rarami, ITOH Mariko, FUNAKUBO Megumi, SATO Jun, Lowering barometric pressure aggravates depression-like behavior in rats, Behavioural Brain Research, 査読有, Vol. 218, 2010, 190-193
- ② MESSLINGER Karl, FUNAKUBO Megumi, SATO Jun, MIZUMURA Kazue, Increases in neuronal activity in rat spinal trigeminal nucleus following changes in barometric pressure-relevance for weather-associated headache, Headache, 査読有, Vol. 50, No. 9, 2010, 1449-1463
- ③ FUNAKUBO Megumi, SATO Jun, HONDA Takashi, MIZUMURA Kazue, The inner ear is involved in the aggravation of nociceptive behavior induced by lowering barometric pressure of nerve injured rats, European Journal of Pain, 査読有, Vol. 14, No. 1, 2010, 32-39

〔学会発表〕（計 25 件）

- ① 佐藤 純, 寒冷ストレスによる気分障害および慢性痛モデルラットの血中ノルアド

レナリン量の変化, 第 49 回日本生気象学会, 2010.11.5, 東京

- ② 佐藤 純, 気圧低下曝露がラットの抑うつ行動に与える影響, 第 48 回日本生気象学会大会, 2009.10.30, つくば
- ③ SATO Jun, Exposure to low atmospheric pressure increases activity of rat spinal trigeminal nucleus neurons—relevance for weather-related headaches? 14th Congress of the International Headache Society, 2009.10.1, USA
- ④ SATO Jun, Weather change and pain: an animal study of the influences of simulated meteorological changes on automatic nervous system and chronic pain, 18th International Congress of Biometeorology, 2008.9.23, Tokyo

[図書] (計 5 件)

- ① 佐藤 純, 他, 朝倉書店, からだと温度の辞典, 2010, 640 (pp.199-201)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 人体の雰囲気気圧を昇圧する方法及びその装置

発明者: 佐藤 純, 櫻井博紀, 斎藤愛子

権利者: 名古屋大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-148903

出願年月日: 22 年 6 月 30 日

国内外の別: 国内

[その他]

報道関連情報 (計 7 件)

- ① 佐藤 純, 読売新聞, 暮らし教育・健康プラス, 2009.6.16
- ② 佐藤 純, 読売新聞, 暮らし学び・健康プラス, 2009.8.13

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 純 (SATO JUN)

名古屋大学・環境医学研究所・准教授

研究者番号: 00235350

### (2) 研究分担者

牛田享宏 (USHIDA TAKAHIRO)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号: 60304680

### (3) 連携研究者

櫻井博紀 (SAKURAI HIROKI)

浜松大学・保健医療学部・講師

研究者番号: 60454419