

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463064

研究課題名(和文)片頭痛の随伴症状としての自律神経障害に対する大脳皮質拡延性抑制の関与

研究課題名(英文)The effect of Cortical Spreading Depression on the autonomic nervous system

研究代表者

工藤 千穂(Kudo, Chiho)

大阪大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：20533110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：全身麻酔下でラットの大脳皮質表面に1M KClの化学的刺激を与えて大脳皮質拡延性抑制(Cortical Spreading Depression, CSD)を誘発させる片頭痛動物モデルを用い、CSDの循環系自律神経系への影響を検討した。その結果、CSD発生群、コントロール群とも動脈血圧、心拍数、心臓交感神経の活動状態に有意差はなかった。心臓副交感神経の活動状態はCSD発生群の方がやや高値を示す傾向が見られたが、個体間の値のばらつきが大きく、統計上有意差はなかった。以上より、片頭痛発作時において、循環系自律神経系は交感神経、副交感神経とも特に変化しないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We tested the effects of CSD on the cardiovascular autonomic nervous system using the cortical spreading depression (CSD) rat model widely known as the migraine model. In this model, CSD was induced by the chemical stimulation of 1M KCl applied to the surface of the cortex under the general anesthesia. The heart rate (HR) and the arterial blood pressure (BP) were recorded before and after the CSD induction and analyzed by the power spectrum analysis technique. As the result, HR, BP and the activity of the cardiovascular sympathetic nerves didn't show any difference between the CSD and the control groups. Although the activity of the cardiovascular parasympathetic nerves tended to increase in the CSD group, there was no statistically significant difference. Taken together, the sympathetic and the parasympathetic nerves of the cardiovascular autonomic nervous system may not show any change during the migraine attack.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：片頭痛 自律神経系 大脳皮質拡延性抑制 三叉神経系 パワースペクトル解析

1. 研究開始当初の背景

片頭痛は、日本では人口の10%近くが罹患している慢性的な疾患であり、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生じることが知られている。片頭痛は単なる頭痛とは異なり、中等度から重度の強さの片側性、拍動性の頭痛で、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴的である。そしてこのような発作が月に数回起こるため、日常生活の継続が困難となり、患者のQOLは著しく阻害される。また、医療面、生産性の損失といった経済的影響も大きな問題となっている。

片頭痛前兆や発作の際の主な随伴症状は、光過敏や音過敏、感覚症状、言語症状であるが、それ以外に自律神経の異常を示すものも多くみられる。実際、成人の片頭痛症例において50%以上で自律神経症状の1つである悪心嘔吐が認められると報告されている(参考文献1)。

片頭痛の発生機序はいまだ解明されていないが、Cortical Spreading Depression (CSD、大脳皮質拡張性抑制)との関与が最も有力であるとされている。CSDは電気的、化学的あるいは機械的刺激によって大脳皮質、小脳、海馬で誘発され、神経細胞、グリア細胞の脱分極に伴って脳内を拡散する脱分極波として定義される(引用論文2)(図1)。このCSDが脳髄膜に分布する三叉神経血管系の三叉神経終末を刺激することによってカルシウム遺伝子関連ペプチドやサブスタンスPなどの神経ペプチドが放出され、神経原性炎症や血管拡張が生じる。それと同時に、三叉神経末端の興奮は求心線維により三叉神経核から脳幹、より上部の痛覚処理系へと伝達され、頭痛が発現するものと考えられている(参考文献3)。

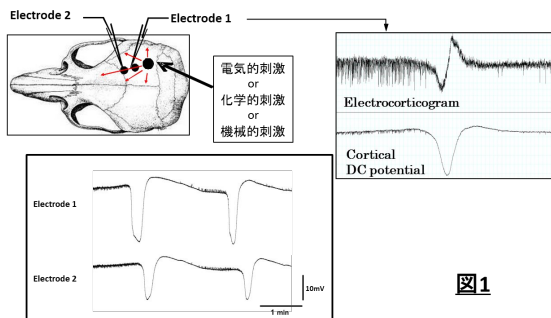


図1

片頭痛の症状は多岐にわたる。そのため、片頭痛の病態解明には疼痛発症メカニズムだけでなく、その他の随伴症状が誘発されるメカニズムも解明する必要がある。片頭痛と光過敏や感覚異常の関連性については近年さまざまな報告が増えているが(参考文献4、5)片頭痛と自律神経症状の関連性については、臨床症状や臨床実験から明らかとなりつつあるものの、その関連性を解明するための基礎的研究、特に片頭痛前兆の発生メカニズムとして最も有力なCSDと自律神経症状についての研究はほとんどないのが現状で

ある。

2. 研究の目的

本研究では、片頭痛随伴症状の1つである自律神経症状に焦点をあて、CSD動物モデルを用いて、CSDによる自律神経症状発症メカニズムについて検討し、明らかにすることを目的とする。これにより、口腔顔面領域にも関係の深い片頭痛の病態の解明につながっていくことが期待される。

3. 研究の方法

(1) CSD動物モデルの作製

セボフルレン、笑気で全身麻酔を行い、気管切開を行う。

左側大腿静脈に薬物投与用のカテーテル、左側大腿動脈に動脈圧測定用のカテーテルを留置する。筋弛緩薬の持続投与開始後、ベンチレータに接続し、脳定位固定装置に固定する。

プレグマとラムダの間の右側頭蓋骨を電気ドリルにて穴を3か所開け、そのうちの1つは皮質表面を損傷しないように硬膜を剥離し、皮質表面を露出させる。

他の2つの穴より電極を皮質表面から300μm下に挿入する。

麻酔をウレタンに切り替える。

大脳皮質表面に1M KClによる化学的刺激を30分間与え、CSDを誘発する(CSD発生群)、あるいはコントロールとして生理食塩水を投与する(コントロール群)。

30分後、KClを生理食塩水でwashoutする。

(2) CSDによる自律神経活動への影響の検討

(1)と同様にCSD誘発のための手術を行う。心電図記録のために右上肢、左上肢、左下肢に針電極を装着する。

脳波、DC potential、動脈圧波形、心電図波形の記録をCSD誘発30分前からCSD誘発後2時間行う(図2)。

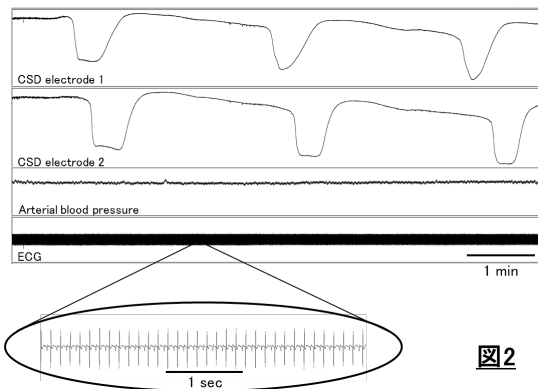


図2

AD Instruments PowerLabで記録した動脈圧波形、心電図波形を時系列データ解析プログラム(Memcalc/Win、GMS)を用いて、パワースペクトル解析を行う。自律神経活動のパワースペクトル解析とは、心電図波形のR-R間隔の時系列波形、動脈圧波形の時系列波形

から低周波数帯、高周波数帯を分離、抽出し、周波数解析を行うものである。これにより、心臓交感神経系の血管運動による血圧変動（心臓交感神経の活動状態）（Low Frequency、SBP-LF）、心臓副交感神経の活動状態（High Frequency、HF）、心臓交感神経系と副交感神経系両方の活動状態（LF/HF）といった自律神経活動の指標の評価を行うことができる。

CSD による循環系交感神経活動、副交感神経活動の変化について解析、検討する。

4. 研究成果

(1) CSD 発生群では KCl 投与 30 分間の発生数は 6.0 ± 1.0 (平均値 \pm 標準誤差) であった。一方、コントロール群では CSD は発生しなかった。

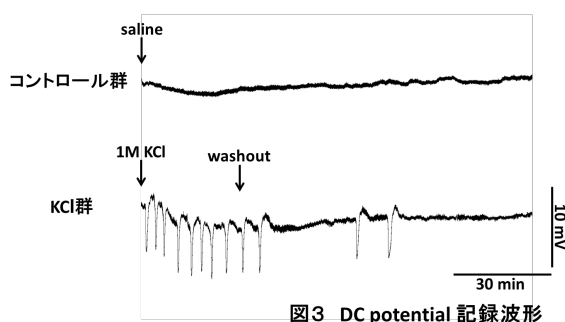


図3 DC potential 記録波形

(2) 動脈血圧、心拍数とも両群間に有意差はなかった (図4、5)。

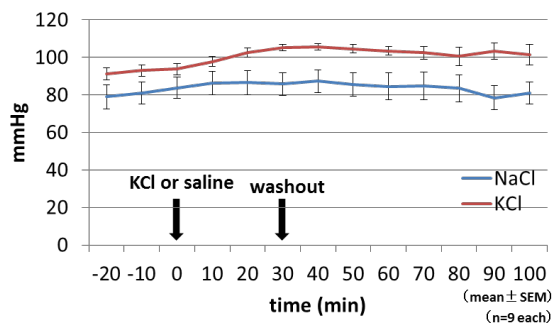


図4 動脈血圧

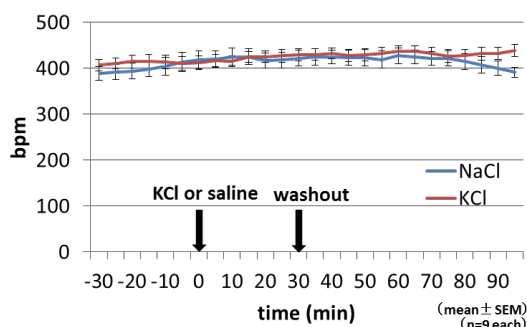


図5 心拍数

(3) 心臓交感神経の活動状態の指標である SBP-LF において、両群間に有意差はなかった (図6)。心臓副交感神経の活動状態の指標である HF においては、CSD により値が大きくなる傾向が見られたが、個体間の値のばらつきが大きく、統計上有意差はなかった (図7)。

(4) 全身麻酔によって通常自律神経系は抑

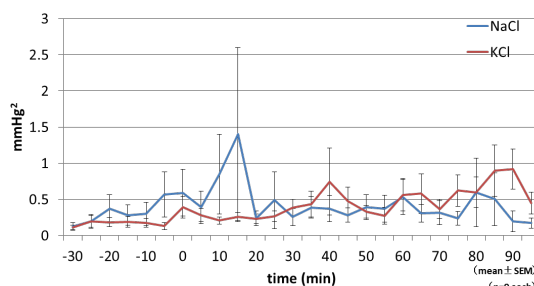


図6 心臓交感神経の活動状態 (SBP-LF)

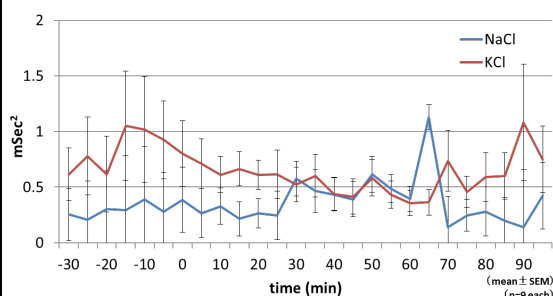


図7 心臓副交感神経の活動状態 (HF)

制されるが、今回の実験ではできるだけ自律神経系に影響を及ぼさない全身麻酔薬としてウレタンを選択した。また、同じ全身麻酔薬使用下でコントロール群と CSD 発生群を比較したことより、全身麻酔の自律神経系への影響は両群の比較結果には影響はないと思われる。

(5) 一般的に片頭痛発生時には副交感神経が優位になっていると言われるが、上記の結果より、CSD は心臓交感神経および心臓副交感神経には影響を及ぼさない、すなわち循環系自律神経活動には影響を及ぼさないことが示唆された。今回の結果は CSD の循環系自律神経活動への影響のみを検討したものである。今後、他の自律神経活動への影響、例えば、片頭痛の随伴症状である悪心嘔吐などの消化器系自律神経活動への影響を検討していく予定である。

< 引用論文 >

Hansen JM et al. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 36(3): 216-224 (2016)

Leão A. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 7, 359-390 (1944)

Bolay H et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat. Med.* 8(2): 136-142 (2002)

Burstein R et al. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J. Neurophysiol.* 79(2): 964-982 (1998)

Nosedá R et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat. Neurosci.* 13(2): 239-245 (2010)

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

向井 千加子、工藤 千穂、遠山 緑、川添由貴、本城 有華、丹羽 均：片頭痛の随伴症状としての自律神経症状に対する大脳皮質拡延性抑制の関与 第 45 回日本歯科麻酔学会学術集会、2017 年 10 月 14 日、長野

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 千穂 (KUDO, Chiho)
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号：20533110

(2) 研究分担者

丹羽 均 (NIWA, Hitoshi)
大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：30218250

加藤 隆史 (KATO, Takafumi)
大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：50367520

(3) 連携研究者

岩田 幸一 (IWATA, Koichi)
日本大学・歯学部・教授
研究者番号：60160115

(4) 研究協力者

Michael A. Moskowitz (Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School・教授)

Cenk Ayata (Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School・准教授)