

令和元年6月14日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08206

研究課題名(和文) 気象病発症メカニズムにおける気圧感受機構の解明—動物実験と臨床実験の連携研究—

研究課題名(英文) Elucidation of atmospheric pressure sensing system in weather sensitive disease
-Animal and clinical experiments

研究代表者

佐藤 純 (SATO, JUN)

愛知医科大学・私立大学の部局等・客員教授

研究者番号：00235350

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)：臨床実験：天気悪化で疼痛の増強を示す天気痛被験者に対して、40hPa分の低気圧暴露を行うと痛みの増強と交感神経興奮、さらに鼓膜温を上昇させた。2015年3月～2018年6月に当科外来を受診した天気痛患者53名について問診調査を行った。受診患者は女性が多く、痛みに加えて、不安・抑うつはそれほど高くないが、破局化思考が高い傾向にあった。

動物実験：野性型マウスに-40 hPa分の低気圧暴露を行うと、上前庭神経核におけるc-fos陽性細胞数(すなわち神経細胞の興奮)が有意に増加することが明らかとなり、半規管あるいは球形嚢に気圧を感知する部位が存在す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

実験結果から、天気の崩れによって前庭器官が気圧の微妙な変化を感じとり、脳にその情報が伝わり、結果として古傷や持病の痛みを呼び覚ましたり、めまいや気分の落ち込みといった不調を起こすというメカニズムが想定される。また、これまで平衡感覚のみを感じていると考えられてきた内耳の前庭器官に気圧の変化を感じる能力があることが示唆された。今回の研究成果により、これまで不明とされてきた気圧の変化によって起こる気象病や天気痛の共通メカニズムが明らかとなったことから、これらの疾患の有効な治療法の確立に繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Clinical experiment: Lowering barometric pressure (40hPa under atmospheric pressure) induced aggravation of pain, excitation of sympathetic activity, and increase of ear temperature in subjects with weather-sensitive pain. We interviewed 53 out patients with weather-sensitive pain from March 2015 to June 2018. The outpatients had many women. In addition, although scores of anxiety and depression were not so high, but both pain and catastrophizing scales tended to be high.

Animal experiment: Lowering barometric pressure (40hPa under atmospheric pressure) significantly increased c-fos-positive cell counts (i.e., neuronal excitement) in the superior vestibular nucleus of wild mice. This suggested that atmospheric pressure sensing system locates in the semicircular canals or otolith.

研究分野：疼痛医学

キーワード：気象病 気圧 疼痛 内耳 自律神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

気象の変化(特に天気崩れ)が慢性痛の発病・症状の消長に影響を与えることは、疼痛医療において無視できない問題である。そこで申請者は、天気痛(天気依存型の慢性痛)の実証実験を行うとともに、有効な予防治療法を見いだすためメカニズムの全容解明に取り組んで来た。研究成果の概要を以下に示す。

(1) 動物実験

慢性痛モデル(ラット、マウス)の疼痛行動が、日常体験する程度の低気圧曝露により増強した。この疼痛増強作用には交感神経興奮が関与している。内耳を破壊したモデル動物では低気圧曝露の疼痛増強効果が消失したことから、気圧感知センサーは内耳前庭器にある可能性を得た。機械刺激受容タンパク質(TRPV4)の欠損(KO)マウスでは、低気圧曝露時(-27hPa)の心拍数上昇がなかった。

(2) 臨床実験

天気痛患者を低気圧環境に曝露した。台風接近程度の気圧変化(大気圧-40hPaまでの減圧環境)により、自覚症状が再現し疼痛スコアが増加した。交感神経系も興奮した。慢性痛あるいは気分障害(不安、抑うつ)を持つ被験者を人工的な高気圧環境に曝露した。大気圧より若干量加圧により疼痛スコアが減少し、交感神経活動が抑制された。さらに微小な高気圧でも鎮痛効果があり、同時に不安・抑うつ症状も改善したことから、高気圧曝露が気象病の予防治療法となりうることを示した。

2. 研究の目的

(1) 動物実験

野生型マウスを低気圧に曝露し、前庭神経核ニューロン活動を神経細胞活動マーカー(c-fos 蛋白)の変化で確認し、気圧を感受する細胞が前庭器のどこに局在するかを確かめる。神経活動を示す結果が得られたら、次に低気圧曝露をTRPV4-KOマウスに対しても行い、神経細胞活動マーカーの変化を確認する。

(2) 臨床実験

低気圧への曝露前中後の自律神経パラメータ(血圧、心拍、心拍間隔変動周波数パワー)、鼓膜温度を測定し、気圧変化に敏感な慢性痛患者の経時変化を調べる。また、当科の気象関連疼痛外来の受診患者のプロファイルを明らかにし、この疾病に罹患する患者群のプロファイルを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 動物実験

雌(16匹)雄(18匹)のマウス(C57BL/6J, 14週齢)を実験に用いた。低気圧曝露群(雌8匹、雄9匹)については、気圧調整装置内で1013 hPa(温度 22 ± 2 , 相対湿度 $50\pm 10\%$)に60分間静置したのち、10分間で973 hPaまで40 hPa分減圧した。その後、30分間低気圧環境に曝露したのち、10分間で元の気圧に戻し、刺激終了後70分間1013hPaで静置する低気圧刺激を与えた。対照群(雌8匹、雄9匹)については、気圧調整装置内で1013 hPa(温度 22 ± 2 , 相対湿度 $50\pm 10\%$)に180分間静置した。また、低気圧曝露が行動量を変化させるかどうかを確認するため、低気圧曝露の直前と直後それぞれ30分ずつの行動量をカウントし比較した。低気圧刺激プロトコル終了後(対照群は180分の静置後)、深麻酔下で経心腔的に4%パラフォルムアルデヒド灌流固定を行った。40 μ mの脳組織切片を作製し、DAB免疫組織染色法を用いてc-Fos蛋白を染色、陽性の前庭神経核細胞の局在と数をカウントした。

(2) 臨床実験

当科(愛知医科大学病院・痛みセンター)に通院する慢性痛患者を被験者とした。疼痛スコアはVAS法、NRS法で測定、不安・抑うつ指数はHADSスコアで評価した。また、自律神経パラメータ(血圧、心拍数)と鼓膜温の解析した。低気圧曝露は、環境ストレスシミュレータ

を用い、日常体験する程度の低気圧環境を作製した。プロフィール調査の対象は、2015年3月–2018年6月に愛知医科大学病院・痛みセンターの気象関連疼痛外来を受診した初診患者のうち、天気の変化で症状が悪化することを問診で確認できた53名とした。初診時に基本属性、痛みの部位・性状の聴取を行い、iPad質問票を用いて、疼痛強度をNRS、機能的行動評価として疼痛生活尺度(PDAS)、心理社会評価として不安・抑うつ尺度(HADS)、疼痛自己効力感尺度(PSEQ)、疼痛破局化尺度(PCS)、健康関連QOL尺度(EQ-5D)を調べた。

4. 研究成果

(1) 動物実験

前庭神経核のうち SuVe (前庭神経上核)において、低気圧曝露によって *c-Fos* 陽性細胞数が有意に増加した。この変化は気圧の影響であり($F_{1,30} = 9.76, p < 0.01$)、性別の影響はみられなかった。気圧変化と性別に交互作用はなかった。post-hoc 検定により、低気圧曝露が SuVe の陽性細胞数を有意に増加することが分かった($p < 0.01$)。その他の前庭神経核(すなわち前庭神経外側核、前庭神経内側核、前庭神経下核)については、気圧曝露によって有意な変化がみられなかった。行動量については、雌雄ともに低気圧曝露の影響は観察されなかった。今回の研究により、気圧低下曝露によって、前庭神経核のうち SuVe (前庭神経上核)の *c-Fos* 陽性細胞が増加することが分かった。これまでの我々の研究成果から、この変化は内耳に存在する気圧センサーが気圧変化を感知したことによって起こった可能性が高い。次に、TRPV-KO マウスの番いを理研から購入し、個体繁殖を行ってきた。当初、繁殖に手間取ったが、現在は順調に個体数を増やしているところである。今後、これらの成獣(両性)に対して低気圧曝露を行い、上前庭神経核における *c-fos* 陽性細胞数のカウントを行ってゆく計画である。

(2) 臨床実験

天気悪化に伴う気圧変化で、痛みやめまいなどの不快な感覚を示す天気痛被験者において、内耳の血流障害が病態誘導の原因の一つであるかを検討した。実験的な低気圧曝露が鼓膜温度の変化を誘発するかを調べた。天気痛に罹患する4名の被験者に対して、日常体験する程度の低気圧曝露(1013 Pa から 40 hPa 分の減圧)を10分で行う刺激を与えた。温度センサーを鼓膜近傍に留置し、気圧変化中の変化を連続的に測定した。対象とした健常人においては、低気圧曝露中に左右の鼓膜温度に差は見られなかったが、天気痛被験者4名はいずれも左右の鼓膜温度に0.6~2.5 の差が出現した。復圧するとこれらの変化は消失した。以上から、天気痛患者においては、気圧変化によって左右の内耳から脳内血流に差が出現し、それが疼痛出現の引き金になっている可能性が示唆された。プロフィール解析の結果は以下の通りであった。患者は男性19名、女性34名、年齢は42.7±18.8歳(13歳-82歳)であった。疼痛部位は頭頸部(片頭痛、緊張型頭痛、頸部痛)が多く、強度はNRS平均で4.7±2.2であった。PDASは17.4±12.1であった。また、HADSの不安は6.8±4.2、抑うつは6.8±4.0、PSEQは22.3±15.9、PCSは30.9±10.4であり、EQ-5Dは0.657±0.170であった。すなわち、疼痛強度は中等度であり、日常的に中等度の活動量を維持できている者が多かったが、心理社会的要因では自己効力感が低く、破局化思考が高い傾向があった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計11件)

Mizoguchi H, Katahira K, Inutsuka A, Nakamura A, Wang, T, Nagai T, Sato J, Sawada M, Ohira H, Yamada K: Insular neural system controls decision-making in healthy and methamphetamine-treated rats. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, 112(29):E3930-3939, DOI:10.1073/pnas.1418014112. 2015.

佐藤純「天気が悪くなるとアタマが痛いー「天気痛」の大きな原因は気圧の低下」
ヘルシスト 231 Vol.39 No.3 MAY-JUNE : 28-31 2015.5.

佐藤純, 気象変化と痛み, Weather Changes and Pain, 脊椎外科, 29(2), 2015:153-156, 2015.8.

佐藤純, 天気痛における自律神経の関わり. 自律神経, 52(3) : 221-223, 2015.9 .

佐藤 純, 天気痛の基礎と臨床, 日本運動器疼痛学会誌 8 : 45-48 , 2016.7.

佐藤 純, CRPS と自律神経 : 過去と現在, ペインクリニック 38(4) : 444-448 , 2017.4.

佐藤 純, 低温・低気圧環境曝露による自律神経応答. 特集 I 自律神経系の基礎科学的研究 update . 神経内科 87(1):42-45, 2017.7.

Yusuke Ohmichi, Mika Ohmichi, Nobuhito Murai, Masaya Yasui, Nobuaki Takeshita, Hidehiro Oshibuchi, Munekazu Naito, Takashi Nakano, Jun Sato : Therapeutic effects of diclofenac, pregabalin, and duloxetine on disuse-induced chronic musculoskeletal pain in rats. Scientific Reports, 19;8(1):3311 DOI: 10.1038/s41598-018-21429-3. 2018

Hiroyuki Mizouchi, Kazuya Fukumoto, Gaku Sakamoto, Shijie Jin, Asako Toyama, Tian Wang, Akio Suzumura, Jun Sato : Maternal separation as a risk factor for aggravation of neuropathic pain in later life in mice. Behavioural Brain Research, 359:942-949.2018.2.

佐藤純, 天候変化と痛み. ペインクリニック 40(3):363-368, 2019.3.

Jun Sato, Hideaki Inagaki, Mayu Kusui, Takahiro Ushida: Lowering barometric pressure induces neuronal activation in the superior vestibular nucleus in mice. PloS One, Jan 25;14(1):e0211297. DOI: 10.1371/journal.pone.0211297. eCollection 2019.

〔学会発表〕(計6件)

佐藤純, 天気痛の基礎と臨床, 第8回日本運動器疼痛学会 ランチョンセミナー2(招待講演)(名古屋) 2015年12月12日

佐藤純, 青野修一, 櫻井博紀, 齋藤愛子, 戸田真弓, 牛田享宏: 気象病患者は前庭電気刺激(GVS)に対する感覚閾値が低下している. 第38回日本疼痛学会. 2016年6月

櫻井博紀, 佐藤純, 牛田享宏, 西村直記, 岩瀬 敏: 慢性痛患者における全身温冷曝露試験での自律神経応答. 第34回公益社団法人人生体制御学会学術集会. 2016年8月

佐藤純, 稲垣秀晃, 楠井まゆ, 牛田享宏: 低気圧曝露によるマウス前庭神経核細胞の興奮. 第57回日本生気象学会大会. 2018年10月

佐藤純, 気象関連性疼痛のメカニズム, シンポジウム8 異常気象時代の片頭痛治療(シンポジウム) 第46回日本頭痛学会総会, 2018年11月16日

佐藤純, 櫻井博紀, 青野修一, 牛田享宏: 天気により痛みが影響を受ける慢性疼痛患者の特徴. 第48回日本慢性疼痛学会. 2019年2月16日

〔図書〕(計3件)

佐藤純: 天気痛を治せば頭痛, めまい, ストレスがなくなる! 扶桑社 2015.11.1

佐藤純: 「低気圧頭痛」は治せる! 飛鳥新社. 2017.10.11.

佐藤純: 天気痛 つらい痛み・不安の原因と治療方法. 光文社新書. 2017.5.20 .

〔産業財産権〕

○出願状況(計3件)

名称: 気圧制御装置
発明者: 佐藤純, 天野英紀
権利者: パスカル・ユニバース株式会社
種類: 特開

番号：2018-11729
出願年：平成 28 年
国内外の別：国内

名称：空気調和装置
発明者：佐藤純，天野英紀
権利者：パスカル・ユニバース株式会社
種類：特開
番号：2016-142785
出願年：平成 28 年
国内外の別：国内

名称：治療器
発明者：佐藤純，戸田真弓
権利者：パスカル・ユニバース株式会社
種類：特願
番号：2017-162982
出願年：平成 29 年
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等：www://tenkitsu-dr.com

6 . 研究組織

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：稲垣秀晃
ローマ字氏名： Inagaki Hideaki

研究協力者氏名：楠井まゆ
ローマ字氏名： Kusui Mayu

研究協力者氏名：戸田真弓
ローマ字氏名： Toda Mayumi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。