

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07852

研究課題名（和文）気象関連痛の発症メカニズムに関わる内耳の気圧感知機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of inner ear pressure sensing mechanism involved in the mechanism of weather-related pain

研究代表者

佐藤 純（Sato, Jun）

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号：00235350

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）：本研究で、延髄の上前庭神経核細胞が人工的な低気圧暴露によって興奮することを明らかにし、内耳に気圧感受機構が存在する可能性を示した。また、TRPV4とTRPV1チャンネルが関与する可能性を欠損マウスを用いた低圧暴露実験で明らかにした。そして、前庭一次ニューロンである前庭神経節細胞の興奮性を観察するため健常マウスに対し気圧調整装置を用いて1013hPa環境から40 hPaの減圧暴露実験を行った。復圧後、灌流固定した脳の凍結切片から前庭神経節細胞を同定、抗ARK抗体による免疫染色を行った。これまでに、暴露群（16例）、対照群（16例）の染色作業が終了した。現在、興奮細胞のカウントを行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「天気の崩れと病気の関係」は古くから知られていたが、発想はあったかもしれないが証明しようとはされていなかった。そればかりか両者の関係を疑問視する（思い込み、虚言だとする）考えも生まれてきたのである。申請者は慢性痛患者を診てきたなかで、人間にも鳥類のように必ず気圧センサーがあると信じ、その本体を明らかにしようと先進的な学術的独自性をもって何人も発想しない方法論で研究を進めてきた。そして本研究で、内耳に気圧センサーがあり、TRPVチャンネルが関与する可能性をつかんだ。本研究で新たな知見を蓄積したことで、内耳気圧センサーの機能がさらに明らかとなり、気象病の克服に向けて大きく前進したと確信している。

研究成果の概要（英文）：In this study, we revealed that the superior vestibular nucleus cells in the medulla oblongata were excited by artificial pressure exposure, suggesting the existence of a pressure-sensing mechanism in the inner ear. We also clarified the possibility that TRPV4 and TRPV1 channels are involved in low-pressure exposure experiments using the channel-deficient mice. Then, in order to observe the excitability of vestibular ganglion cells, which are the primary vestibular neurons, we exposed normal mice to a reduced pressure of 40 hPa from an environment of 1013 hPa using a pressure chamber. After exposure, vestibular ganglion cells were identified from cryosections of perfusion-fixed brains and immunostained with anti-ARK antibody. So far, the dyeing work for the exposed group (16 cases) and the control group (16 cases) has been completed. We are currently counting excitable cells.

研究分野：疼痛医学

キーワード：気象病 気圧変化 内耳 自律神経

1. 背景

気象の変化（特に天気崩れ）が慢性痛を悪化する要因のひとつであることは、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）の基礎実験と臨床実験をおこない、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。本研究までに得られていた研究成果の概要を以下に示す。

(1) 動物実験

マウスを人工的な低気圧（大気圧-40 hPa）に曝露すると、延髄の上前庭神経核細胞が興奮することが分かった（*c-Fos* 陽性細胞数が有意に増加した： $F_{1,30}=9.76, p<0.01$ ）。この変化は気圧変化が前庭系を興奮させたことを意味する。これまでの我々の研究成果と考え合わせると、気圧変化を感知するセンサーが内耳に存在する可能性が高いことが示された。

(2) 臨床実験

天気悪化により痛みやめまいなどの不快な感覚を示す天気痛患者において、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。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、気圧変化中の鼓膜温度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、天気痛被験者は左右の鼓膜温度に差が出現した。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。

2. 本研究の目的

気象関連痛（天気痛）に関与する気圧センシングメカニズムをさらに明らかにすることを目的とした。そこで、① 気圧センサーに関与する責任チャネルの同定を目的に、浸透圧受容チャネル TRPV4 の欠損マウス（両性）を低気圧曝露し、上前庭神経核細胞の応答性を観察した。② また、責任チャネルの同定を目的に、機械受容チャネル TRPV1 の欠損マウス（両性）も低気圧に曝露し、上前庭神経核細胞の応答性を観察した。③ ①、②の結果を受けて、前庭神経系の一次ニューロンである前庭神経節細胞の興奮性を観察する実験を、免疫染色法を用いて行った。

3. 研究方法

健常マウス（C57BL/6J, 14週齢）、TRPV4欠損マウス、TRPV1欠損マウスを実験に用いた。気圧調節装置を用いて低気圧曝露実験を行った。1013hPa の環境から10分間で 973 hPa まで 40 hPa の減圧を行い、30分後に元の気圧に復圧した。対照群マウスについては減圧せずに1013 hPa 環境下に180分間置いた。復圧70分後、深麻酔下で4%パラホルムアルデヒドにより灌流固定し、麻酔下で脳を取り出した。

前庭神経核細胞の染色については延髄の組織切片を作成し、上前庭神経核の*c-Fos*蛋白を用いた免疫染色を行った。一方、前庭神経節細胞の免疫染色においては、まず EDTAによる骨脱灰を行い、側頭骨から前庭神経節の組織切片を作製した。そして、DAB 免疫組織染色法を用いて*c-Fos*蛋白を染色するグループと、抗ARK抗体を用いて染色するグループに分け、染色陽性の前庭神経節細胞数をカウントした。その際に、前庭系を確実に刺激する方法として、3種混合麻酔下で回転台にうつ伏せに固定し水平面に回転した（陽性コントロール）。

4. 研究成果

① TRPV4 欠損マウス実験

図 1 に示すように、メスの TRPV4 欠損マウスにおいては低気圧に曝露しても、上前庭神経核細胞の c-Fos 陽性細胞数に変化が見られなかった (図 1)。一方、オスのマウスについては、c-Fos 陽性細胞数が明らかに増加した。よって、現時点では性差がみられる結果であるが、メスの内耳の気圧センシングメカニズムに TRPV4 チャンネルの関与が示唆された。

② TRPV1 欠損マウス実験

TRPV1 欠損マウスでは両性とも低気圧に曝露しても、上前庭神経核細胞の c-Fos 陽性細胞数が増加することはない、明らかな変化が見られなかった (図 1)。この結果から、内耳の気圧センシングメカニズムに TRPV1 チャンネルの関与が示唆された。

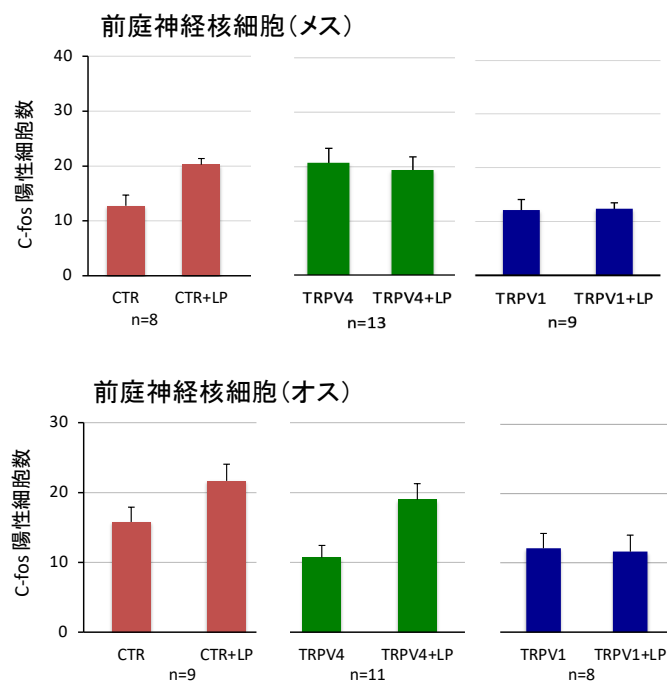


図 1 低気圧曝露による上前庭神経核細胞の c-Fos 陽性細胞数の変化

CTR: 健常マウス, TRPV4: TRPV4 欠損マウス, TRPV1: TRPV1 欠損マウス. LP: 低気圧曝露 (大気圧-40 hPa). 低気圧曝露により、健常マウスの上前庭神経核細胞は c-Fos 陽性細胞数はオスメスとともに有意に増加した。メスの TRPV4 欠損マウスと TRPV1 欠損マウスでは増加がみられなかった。オスでは TRPV1 欠損マウスのみで増加がみられなかった。

③ 前庭神経節細胞の興奮性を観察する実験

実験ではまず、麻酔下のマウスに回転刺激を与え、抗 c-Fos 抗体を用い前庭神経節細胞の免疫染色を試みた。抗体の濃度等をさまざまに変えてみたが、染色された細胞はまったく観察できなかった。このことから、前庭神経節細胞においては c-Fos 発現量が少ない可能性があることが示された。そこで、同様に回転刺激を与えたマウスを用い、前庭神経節細胞を抗 ARK 抗体を用いて免疫染色を試したところ、明瞭に染色陽性の細胞が多数みられた。

そこで、低気圧曝露実験においては、抗 ARK 抗体を用いることとした。気圧調整装置を用い

て 1013hPa 環境から 10 分間で 973 hPa まで 40 hPa の減圧を行い、30 分後に元の気圧に復圧した。対照群マウスについては減圧せずに 1013 hPa 環境下に 180 分間置いた。復圧 70 分後、深麻酔下で 4%パラホルムアルデヒド灌流固定し、脳の凍結切片から前庭神経節細胞を同定、抗 ARK 抗体による免疫染色を行った。現在のところ曝露実験はすべて終了し、細胞数のカウントを行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hori Amane, Hotta Norio, Fukazawa Ayumi, Estrada Juan A., Katanosaka Kimiaki, Mizumura Kazue, Sato Jun, Ishizawa Rie, Kim Han Kyul, Iwamoto Gary A., Vongpatanasin Wanpen, Mitchell Jere H., Smith Scott A., Mizuno Masaki	4. 巻 600
2. 論文標題 Insulin potentiates the response to capsaicin in dorsal root ganglion neurons in vitro and muscle afferents ex vivo in normal healthy rodents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 531 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP282740	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 該当する

1. 著者名 佐藤 純	4. 巻 36
2. 論文標題 気象関連痛(天気痛)の実態と対処法.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生体制御学会誌	6. 最初と最後の頁 52-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 佐藤 純、上山 亮佑、森田 清、古谷 敏之、大塚 靖子、畠山 清佳、戸田 真弓、戸田 南帆	4. 巻 36
2. 論文標題 気象関連痛(天気痛)の疫学、臨床的特徴と発症予測情報サービス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PAIN RESEARCH	6. 最初と最後の頁 75-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 佐藤 純	4. 巻 43
2. 論文標題 天気痛の最新情報	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 49-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 佐藤 純	4. 巻 44
2. 論文標題 痛みと天気、その不思議な関係	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 公社) 東洋療法学校協会学会誌	6. 最初と最後の頁 5-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Takao Ayuse, Ichiro Okayasu, Mizuki Tachi-Yoshida, Jun Sato, Hironori Saisu, Masahiko Shimada, Yoko Yamazaki, Hiroko Imura, Naoki Hosogaya, Sawako Nakashima	4. 巻 99(33)
2. 論文標題 Exmination of pain relief effect of Goreisan for glossodynia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine (Balimore)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000021536	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 Takahiko Yoshimoto, Hiroki Sakurai, Yusuke Ohmichi, Mika Ohmichi, Atsuko Morimoto, Takahiro Ushida, Jun Sato	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Changes in cardiovascular parameters in rats exposed to chronic widespread mechanical allodynia induced by hind limb cast immobilization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.025544	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 Megumi Funakubo, Jun Sato, Kazue Mizumura, Norihiro Suzuki, Karl Messlinger	4. 巻 4
2. 論文標題 Craniofacial sensations induced by transient changes of barometric pressure in healthy subjects - a crossover pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cephalalgia Reports	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/25158163211000362	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 佐藤 純	4. 巻 41(6)
2. 論文標題 「特集」さまざまな気象関連痛とその対処によせて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 707-708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 佐藤 純	4. 巻 34(4)
2. 論文標題 気象関連性疼痛のメカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PAIN RESEARCH	6. 最初と最後の頁 312-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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21件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 気象病と慢性頭痛、肩こりについて
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第55回学術集会 シンポジウム2 基調講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 痛みと天気、その不思議な関係
3. 学会等名 公益社団法人 東洋療法学校協会 第42回学術大会、特別講演 公開講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井 博紀、戸田 真弓、戸田 南帆、高橋 吾朗、酒向 慎貴、久野 祐功、渡邊 茂樹、佐藤 純
2. 発表標題 微高気圧と空気質の変化がヒトの自律神経系に与える影響
3. 学会等名 第60回日本生気象学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 気象病・天気痛の理解と解決に向けて
3. 学会等名 第60回日本生気象学会大会. シンポジウム 気象病のメカニズムと対策（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 天気痛の本質と治療対策
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会 シンポジウム9 気象変化や自然災害と片頭痛（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 天気と片頭痛
3. 学会等名 特別講演 頭痛診療の連携を考える Webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 頭痛と天気
3. 学会等名 頭痛診療セミナー in 佐賀 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀天, 堀田典生, 片野坂公明, 水村和枝, 佐藤純, Masaki Mizuno
2. 発表標題 Insulin potentiates capsaicin sensitivity at axon terminals and dorsal root ganglion neurons of thin fiber muscle afferents
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井博紀, 佐藤 純, 青野修一, 牛田亨宏
2. 発表標題 気象関連痛を訴える慢性疼痛患者における理学療法の有用性
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青野修一, 西須大徳, 尾張慶子, 寺嶋祐貴, 井上真輔, 新井健一, 西原真里, 畠山 登, 佐藤 純, 牧野 泉, 牛田亨宏
2. 発表標題 最終学歴からみた慢性疼痛患者の初診時間診評価の特徴
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 純, 森田清輝, 古谷敏之, 上山亮佑, 大塚靖子, 畠山清佳, 戸田真弓, 戸田南帆
2. 発表標題 気象関連痛(天気痛)に関する健康気象情報サービスの開発と運用
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青野 修一, 寺嶋 祐貴, 西須 大徳, 尾張 慶子, 井上 真輔, 新井 健一, 西原 真理, 畠山 登, 佐藤 純, 牧野 泉, 牛田 享宏
2. 発表標題 当院における疫病及び関連保健問題の国際統計分類第 11 版(ICD-11)の運用状況とその課題
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 純, 櫻井博紀, 青野修一, 牛田享宏
2. 発表標題 気象関連痛(天気痛)の基礎と臨床
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 気象変化の影響を受ける慢性疼痛の基礎と臨床
3. 学会等名 第50回日本慢性疼痛学会, スポンサーセミナー2(共催: ニプロ株式会社)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水谷みゆき, 牛田亨宏, 大道祐介, 西原真理, 新井健一, 尾張慶子, 井上真輔, 佐藤 純, 畠山 登, 西須大徳, 櫻井博紀, 井上雅之, 下和宏, 牧野 泉
2. 発表標題 慢性痛に対する臨床催眠の適用症例 頸髄損傷後の中枢性疼痛に対してー
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井博紀, 佐藤 純, 青野修一, 新井健一, 井上真輔, 西原真理, 畠山 登, 尾張慶子, 西須大徳, 牧野 泉, 牛田亨宏
2. 発表標題 気象関連性疼痛を訴える慢性疼痛患者の特徴と運動療法
3. 学会等名 気象関連性疼痛のメカニズムと治療戦略, (シンポジウム) 第41回日本疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 気象関連性疼痛のメカニズム
3. 学会等名 気象関連性疼痛のメカニズムと治療戦略, (シンポジウム) 第41回日本疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 純, 櫻井博紀, 戸田真弓, 戸田南帆, 牛田亨宏
2. 発表標題 疼痛尺度, 精神気分評価尺度, 自律神経ストレス指標に対する微高気圧暴露の効果
3. 学会等名 第58回日本生気象学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 天気変化に敏感な慢性痛患者の臨床的特徴
3. 学会等名 第47回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 純
2. 発表標題 天気や環境の影響を受ける頭痛に対する集学的治療
3. 学会等名 シンポジウム5,学際的な視点からみた頭痛診療,第47回日本頭痛学会総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 純, 櫻井博紀, 戸田真弓, 戸田南帆, 牛田亨宏
2. 発表標題 微高気圧環境への短期暴露は慢性疼痛を改善する
3. 学会等名 第49回日本慢性疼痛学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 佐藤 純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文響社	5. 総ページ数 168
3. 書名 「雨の日、なんだか体調悪い」がスーッと消える「雨ダルさん」の本	

1. 著者名 佐藤 純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ディスカヴァートウエンティワン	5. 総ページ数 237
3. 書名 ビジネスパーソンのための低気圧不調に打ち勝つ12の習慣	

1. 著者名 佐藤純	4. 発行年 2022年
2. 出版社 アスコム	5. 総ページ数 224
3. 書名 1万人を治療した天気痛ドクターが教える 「天気が悪いと調子が悪い」を自分で治す本	

1. 著者名 佐藤 純, 北原雅樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 382
3. 書名 疼痛医学	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 空気調和装置	発明者 佐藤純, 櫻井博紀, 戸田真弓, 戸田南帆, 渡辺茂樹, 酒向慎貴, 久野	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-002598	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 椅子	発明者 佐藤純, 櫻井博紀, 戸田真弓, 戸田南帆, 渡辺茂樹, 酒向慎貴, 久野	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-002599	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

天気痛ドクター
<http://www.tenkitsu-dr.com/doctor/>

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
---------	---------