

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：21102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19474

研究課題名（和文）呼吸困難感知覚における視床下部の役割：呼吸困難感緩和法開発のための基礎的検討

研究課題名（英文）Role of the hypothalamus in dyspnea perception: a basic study to develop the methods for relieving dyspnea

研究代表者

福士 勇人 (Fukushi, Isato)

青森県立保健大学・健康科学部・講師

研究者番号：20738497

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：臨床上、患者の呼吸困難感を軽減させることは重要であるが、呼吸困難感の詳細な知覚機序は解明されていない。研究代表者は、「下部脳幹部からの呼吸活動運動指令の上行性コピー情報が視床下部を介して高位脳に伝わると呼吸困難感が知覚され、視床下部ニューロンから下部脳幹部呼吸神経回路に神経促進性投射がなされる」という呼吸フィードバック調節システムの存在を提唱し、その場合に認められるはずの「延髄で形成される呼吸活動運動指令の上行性コピー投射」の実在を証明した。具体的には、延髄で形成される呼吸リズムに同期して活動する視床下部の領域を同定し、当該領域が延髄呼吸リズム形成機構と解剖学的につながっていることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸困難感とは、呼吸を行うことが容易ではないという感覚、あるいは呼吸に伴う不快感・苦痛をいう。慢性閉塞性肺疾患、肺線維症などの呼吸器疾患に罹患した患者は、労作時に体内酸素レベルが低下し、呼吸困難感を知覚することが少なくない。呼吸困難感は患者の活動量を低下させ、ひいてはQOL低下を引き起こす要因となるため、患者の呼吸困難感を軽減させることは、呼吸リハビリテーション実施上、極めて重要である。しかし、現時点で呼吸困難感の知覚機序は十分には解明されておらず、その緩和法も確立されていない。本研究成果は、呼吸困難感の知覚機序解明に寄与し、呼吸困難感の緩和法開発に寄与するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：Mitigating dyspnea in patients with respiratory diseases is crucial in clinical settings. However, the mechanisms underlying dyspnea perception remain largely unexplored. We hypothesized the existence of a respiratory feedback control system wherein dyspnea is perceived through the transmission of ascending copy information regarding respiratory motor output from the lower brainstem to the higher brain via the hypothalamus. Furthermore, we proposed that perceived dyspnea enhances the neural drives of hypothalamic neurons to the lower brainstem. Our study demonstrated the presence of ascending neural signals corresponding to the respiratory motor output copy information from the brainstem respiratory center, identified as the motor command collatory discharge. We also identified an area in the hypothalamus exhibiting respiration-synchronized rhythmic activity and established its anatomical connection with the respiratory center in the medulla. These findings support our hypothesis.

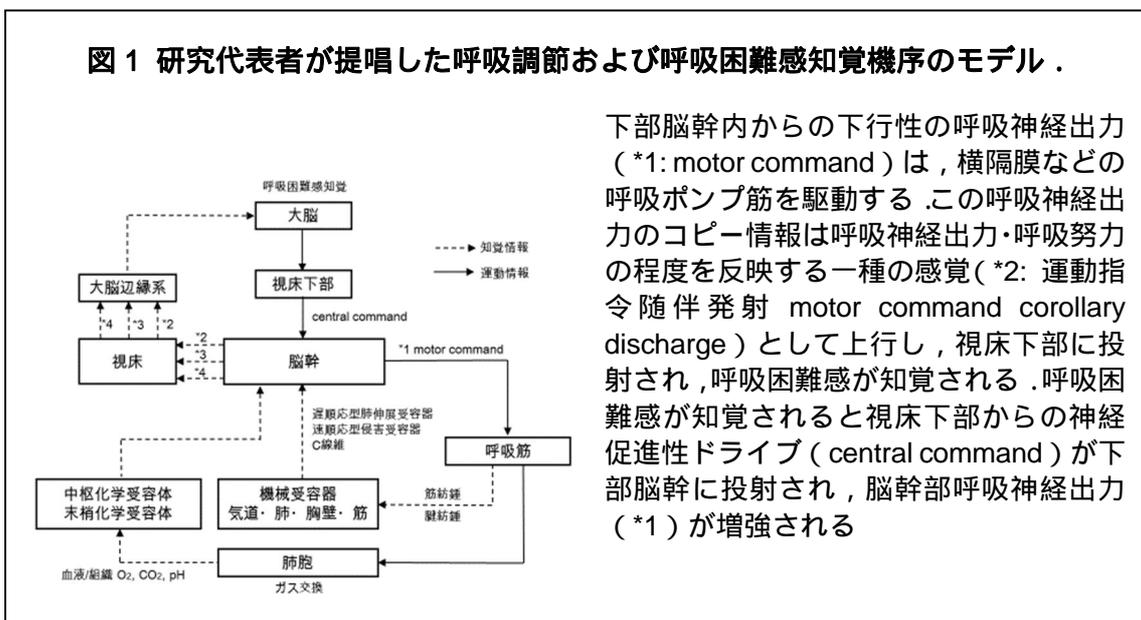
研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：視床下部 呼吸困難感 呼吸リズム オレキシン

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患、肺線維症などの呼吸器疾患に罹患した患者は、労作時の呼吸困難感を大きな苦痛と覚えることが少なくない。呼吸困難感とは、呼吸を行うことが容易ではないという感覚、あるいは呼吸に伴う不快感・苦痛をいう(文献1)。呼吸困難感とは、患者の活動量を低下させ、ひいてはQOL低下を引き起こす要因となるため、患者の呼吸困難感を軽減させることは、呼吸リハビリテーションの実施上、極めて重要である。しかし、研究開始当初において、呼吸困難感の知覚機序は十分には解明されておらず、呼吸困難感の緩和法も確立されていなかった(文献1)。研究代表者は、低酸素換気応答に下部脳幹だけでなく視床下部も関与している可能性を報告したが(文献2)、このときの実験結果は、呼吸困難感の知覚への視床下部の関与を示唆していた。研究代表者は、この知見と従来の学説を統合し、「下部脳幹からの呼吸神経出力のコピー情報が視床下部を介して高位脳に伝わることで呼吸困難感が知覚され、呼吸困難感が知覚されるとオレキシンニューロンを含む視床下部から下部脳幹への呼吸促進性神経ドライブが増大し、呼吸神経出力が増強される」という呼吸フィードバック調節システムの存在を仮説として提唱した(図1)。

図1 研究代表者が提唱した呼吸調節および呼吸困難感知覚機序のモデル。



下部脳幹内からの下行性の呼吸神経出力 (*1: motor command) は、横隔膜などの呼吸ポンプ筋を駆動する。この呼吸神経出力のコピー情報は呼吸神経出力・呼吸努力の程度を反映する一種の感覚 (*2: 運動指令随伴発射 motor command corollary discharge) として上行し、視床下部に投射され、呼吸困難感が知覚される。呼吸困難感が知覚されると視床下部からの神経促進性ドライブ (central command) が下部脳幹に投射され、脳幹部呼吸神経出力 (*1) が増強される。

2. 研究の目的

本研究は、呼吸器疾患患者の運動耐用能を低下させ、活動量を低下させる因子となる呼吸困難感の知覚機序の解明、及びその緩和法の確立を究極の目的としつつ、その検討の一環として、延髄で形成された呼吸運動指令の上行性コピー投射(運動指令随伴発射)の存在を実証することを目指してきた。

3. 研究の方法

本研究では、延髄で形成された呼吸活動運動指令の上行性コピー投射(運動指令随伴発射)の存在を視床下部で実証することを目指して、まず、摘出間脳下部脳幹脊髄標本を用いた膜電位イメージング法により、呼吸リズムに同期して活動する視床下部領域の同定を試みた。具体的には、1~3日齢の新生ラットから摘出間脳下部脳幹脊髄標本を作製し、これを混合ガス(酸素95% - 二酸化炭素5%)で平衡させた酸素化人工脳脊髄液で灌流して生存性を維持しつつ、横隔神経に連なる第4頸髄前根(C4)より吸息性神経出力を記録した。この標本を膜電位感受性色素(Di-2-ANEPEQ; Invitrogen, USA)で染色後、正立蛍光顕微鏡下の計測用チェンバー内に固定し、タングステンハロゲンランプを光源とする緑色励起光(530nm)を計測面に照射し、標本からの赤色蛍光(620nm)を高感度光計測システム(MiCAM Ultima; BrainVision, 東京)で計測し、得られた信号から観察面内の呼吸神経活動を動画像として捉えた。

次に、成熟マウスを用い、膜電位イメージング法により同定した領域が、延髄の呼吸リズム形成機構と解剖学的につながっているかを、神経トレーサーを用いた組織学的解析により確認した。具体的には、当該領域にはオレキシンニューロンが存在しているが(文献3)、この領域のオレキシンニューロンが下部脳幹部の呼吸中枢と解剖学的につながっているかを検証した。

4. 研究成果

摘出間脳下部脳幹脊髄標本を用いた膜電位イメージング解析により、視床下部の Lateral

Hypothalamic Area と呼ばれる領域で、呼吸と同期したリズムミクな神経活動を捉えた(文献 3, 文献 4). 加えて、延髄の parafacial respiratory group/retrotrapezoid nucleus および preBotzinger complex という領域にオレキシン受容体 OX2R が発現していることを確認した(文献 5). すなわち、視床下部において、呼吸リズムと同期した活動がみられ、かつオレキシンニューロンの存在する領域が、延髄の呼吸リズム形成機構と解剖学的につながっていることを確かめた.

本研究で得られた結果は、呼吸困難感知覚機序に関する研究代表者の仮説の妥当性を支持するもので、呼吸困難感の新たな緩和法の開発に対し基礎的知見を提供するものと期待される.

また、本研究により、未だに機能の全容が解明されていないオレキシンが、睡眠・覚醒機構のみならず、呼吸調節機構に関与していることを明らかにしたことは、呼吸リハビリテーションにとどまらず、広く神経科学、呼吸器病学の発展に寄与するものである.

<引用文献>

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(4): 435-52.
2. Fukushi I, Takeda K, Yokota S, Hasebe Y, Sato Y, Pokorski M, Horiuchi J, Okada Y. Effects of arundic acid, an astrocytic modulator, on the cerebral and respiratory functions in severe hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016; 226: 24-29.
3. Fukushi I, Yokota S, Okada Y. The role of the hypothalamus in modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019; 265: 172-179.
4. Okada Y, Yokota S, Fukushi I (2020). Anatomy and Physiology of Respiratory Control System: How Are Respiratory Controlling Cells Communicating in the Brain? In: Yamaguchi K (Ed), *Structure-Function Relationships in Various Respiratory Systems.* Springer, Boston, MA, pp.3-22.
5. Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Umeda A, Yoshizawa M, Kono Y, Hasebe Y, Onimaru H, Pokorski M, Okada Y. Dual orexin receptor blocker suvorexant attenuates hypercapnic ventilatory augmentation in mice. *Brain Res.* 2022; 1795: 148061.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Fukushi Isato, Yokota Shigefumi, Takeda Kotaro, Terada Jiro, Umeda Akira, Yoshizawa Masashi, Kono Yosuke, Hasebe Yohei, Onimaru Hiroshi, Pokorski Mieczyslaw, Okada Yasumasa | 4. 巻 1795 |
| 2. 論文標題 Dual orexin receptor blocker suvorexant attenuates hypercapnic ventilatory augmentation in mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Brain Research | 6. 最初と最後の頁 148061 ~ 148061 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2022.148061 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Yoshizawa Masashi, Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Kono Yosuke, Hasebe Yohei, Koizumi Keiichi, Ikeda Keiko, Pokorski Mieczyslaw, Toda Takako, Okada Yasumasa | 4. 巻 72 |
| 2. 論文標題 Role of microglia in blood pressure and respiratory responses to acute hypoxic exposure in rats | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences | 6. 最初と最後の頁 26 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-022-00848-y | 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 Fukushi Isato, Nakamura Masatoshi, Kuwana Shun-ichi | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Effects of wearing facemasks on the sensation of exertional dyspnea and exercise capacity in healthy subjects | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0258104 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258104 | 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 Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Pokorski Mieczyslaw, Kono Yosuke, Yoshizawa Masashi, Hasebe Yohei, Nakao Akito, Mori Yasuo, Onimaru Hiroshi, Okada Yasumasa | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Activation of Astrocytes in the Persistence of Post-hypoxic Respiratory Augmentation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Physiology | 6. 最初と最後の頁 757731 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.757731 | 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 Uchiyama Makoto, Nakao Akito, Kurita Yuki, Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Numata Tomohiro, Tran Ha Nam, Sawamura Seishiro, Ebert Maximilian, Kurokawa Tatsuki, Sakaguchi Reiko, Stokes Alexander J., Takahashi Nobuaki, Okada Yasumasa, Mori Yasuo | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 O2-Dependent Protein Internalization Underlies Astrocytic Sensing of Acute Hypoxia by Restricting Multimodal TRPA1 Channel Responses | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Current Biology | 6. 最初と最後の頁 3378 ~ 3396.e7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.06.047 | 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 該当する |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Kono Yosuke, Yokota Shigefumi, Fukushi Isato, Arima Yosuke, Onimaru Hiroshi, Okazaki Shuntaro, Takeda Kotaro, Yazawa Itaru, Yoshizawa Masashi, Hasebe Yohei, Koizumi Keiichi, Pokorski Mieczyslaw, Toda Takako, Sugita Kanji, Okada Yasumasa | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Structural and functional connectivity from the dorsomedial hypothalamus to the ventral medulla as a chronological amplifier of sympathetic outflow | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 13325 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70234-4 | 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 Fukushi Isato, Pokorski Mieczyslaw, Okada Yasumasa | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 Mechanisms underlying the sensation of dyspnea | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Respiratory Investigation | 6. 最初と最後の頁 66 ~ 80 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.10.007 | 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 該当する |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Onimaru Hiroshi, Yazawa Itaru, Takeda Kotaro, Fukushi Isato, Okada Yasumasa | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Calcium Imaging Analysis of Cellular Responses to Hypercapnia and Hypoxia in the NTS of Newborn Rat Brainstem Preparation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Physiology | 6. 最初と最後の頁 645904 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.645904 | 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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Isato Fukushi, Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Jiro Terada, Akira Umeda, Masashi Yoshizawa, Yosuke Kono, Yohei Hasebe, Hiroshi Onimaru, Mieczyslaw Pokorski, Yasumasa Okada |
| 2. 発表標題 Effects of a Dual Orexin Receptor Blocker Suvorexant on Ventilatory Control |
| 3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Isato Fukushi, Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Jiro Terada, Akira Umeda, Masashi Yoshizawa, Yosuke Kono, Yohei Hasebe, Hiroshi Onimaru, Mieczyslaw Pokorski, Yasumasa Okada |
| 2. 発表標題 Blockade of orexin receptors inhibits hypercapnic ventilatory augmentation in mice |
| 3. 学会等名 The 8th Japanese society of respiratory Physical Therapy |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Isato Fukushi, Yosuke Kono, Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Masashi Yoshizawa, Yohei Hasebe, Mieczyslaw Pokorski, Yasumasa Okada |
| 2. 発表標題 Hypothalamic respiration-synchronized rhythmic activity in the diencephalon-lower brainstem-spinal cord preparation |
| 3. 学会等名 The 15th Oxford Breathing Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Yoshizawa Masashi, Kono Yosuke, Hasebe Yohei, Onimaru Hiroshi, Okada Yasumasa |
| 2. 発表標題 Astrocytes are involved in the maintenance of respiratory augmentation in the post-hypoxic recovery phase |
| 3. 学会等名 The 7th Japanese society of respiratory Physical Therapy |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshizawa M, Fukushi I, Takeda K, Kono Y, Hasebe Y, Koizumi K, Toda T, Okada Y |
| 2. 発表標題 Microglial Involvement in Stress induced Prolonged Sympathetic Nervous Excitation in Rats |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Okada Y, Yoshizawa M, Fukushi I, Takeda K, Kono Y, Hasebe Y, Koizumi K, Toda T |
| 2. 発表標題 Role of Microglia in Ventilatory and Blood Pressure Responses to Acute Hypoxia |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Takeda K, Yokota S, Onimaru H, Pokorski M, Okada Y |
| 2. 発表標題 Astrocytes play an active role in persistence of respiratory augmentation in the recovery phase after hypoxic exposure |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yoshizawa M, Fukushi I, Takeda K, Kono Y, Hasebe Y, Koizumi K, Toda T, Okada Y |
| 2. 発表標題 Role of microglia in sustenance of stress-induced sympathetic excitation in rats |
| 3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Onimaru H, Yazawa I, Fukushi I, Takeda K, Okada Y |
| 2. 発表標題 Calcium imaging analysis of cellular responses to hypercapnia and hypoxia in the NTS of newborn rat brainstem preparation |
| 3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Yazawa I, Okazaki S, Kono Y, Yoshizawa M, Yokota S, Onimaru H, Okada Y |
| 2. 発表標題 Astrocytic activation is necessary for post-hypoxic persistent respiratory augmentation |
| 3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Okada Y |
| 2. 発表標題 Suppression of hypercapnic ventilatory response by suvorexant (Belsomra (R)) |
| 3. 学会等名 The 60th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉沢雅史, 福土勇人, 河野洋介, 長谷部洋平, 小泉敬一, 武田湖太郎, 岡田泰昌, 戸田孝子 |
| 2. 発表標題 ストレス刺激による循環応答におけるマイクログリアの関与 |
| 3. 学会等名 第54回小児循環器学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 福土 勇人, 武田 湖太郎, Pokorski Mieczyslaw, 横田 茂文, 岡田 泰昌 |
| 2. 発表標題 アストロサイトは低酸素負荷後の呼吸増強を持続させる |
| 3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会合同大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Kono Y, Yoshizawa M, Hasebe Y, Nakao A, Mori Y, Onimaru H, Okada Y |
| 2. 発表標題 Astrocytes mediate the post-hypoxic persistent respiratory augmentation |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2021 Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Okada Yasumasa, Yokota Shigefumi, Fukushi Isato | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Springer | 5. 総ページ数 294 |
| 3. 書名 Structure-Function Relationships in Various Respiratory Systems | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Isato Fukushi, Shigefumi Yokota, Hasebe Yohei, Mieczyslaw Pokorski, Yasumasa Okada | 4. 発行年 2024年 |
| 2. 出版社 Elsevier | 5. 総ページ数 - |
| 3. 書名 Vitamins & Hormones | |

〔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 | | | |
|---------|---------------------|--|--|--|
| ポーランド | University of Opole | | | |