

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03788

研究課題名（和文）脳内局所温度変化による認知・行動調整機構の解明

研究課題名（英文）Neural mechanisms underlying the regulation of cognition and behavior by local brain temperature

研究代表者

山本 慎也（Yamamoto, Shinya）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員

研究者番号：90371088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、局所脳温度が知覚・認知どのように影響を与えるかという問題を解明する目的で、大脳皮質を様々な温度に制御し、体性感覚誘発電位（SEP）を測定する実験を行った。その結果、大脳皮質温度を低下させていくと、38 から27.5 までの範囲において、SEPの大きさが増加した。一方、GABA(A)受容体拮抗薬の投与によって、冷却に伴うSEPの増加は消失した。AMPAまたはNMDA受容体拮抗薬を投与した場合は、冷却に伴うSEPの増加は維持されていた。これらの結果から、生理的温度近傍における大脳皮質温度とSEPの大きさの負の相関関係の形成には、抑制性入力が寄与してい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

本研究結果は、知覚・認知の情報処理過程において、局所脳温度に応じて神経活動が変化すること、および、その調節に抑制性入力が必要な役割を果たしていることを示すものであった。このことは、知覚・認知において、局所脳温度が新たな情報処理メディエーターとして機能している可能性を示唆しているとともに、感覚過敏などを呈する神経・精神疾患における病態理解に貢献できる可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：To elucidate whether and how the local brain temperature affects perception, we measured the somatosensory evoked potentials (SEPs) while varying the cortical temperature. The amplitudes of SEPs increased when the cortical temperature decreased from 38 to 27.5 °C when no antagonist was administered. The negative correlation was plateaued after administering a GABA(A) receptor antagonist. In contrast, the correlation remained negative after administering an AMPA or NMDA receptor antagonist. These results suggest that GABAergic inhibitory inputs contribute to the negative correlation around the physiological cortical temperature.

研究分野：神経科学

キーワード：脳温度 神経科学 認知科学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

従来、脳を局所的に冷却することによって、冷却領域の機能を不活化できることが古くから知られていた (focal brain cooling)。例えば、大脳皮質運動野の冷却によって運動機能が可逆的に不活化されることが報告されていた。このことは、一般に化学反応が温度に影響を受け、高温であるほど反応が進行することを考えると、自然な結果であると考えられるものであった。一方、我々はこれまで、腹側被蓋野を電気刺激することによって誘発されるフィールド電位を大脳皮質 (前頭皮質) で計測する実験において、大脳皮質温度に応じて興奮性入力と抑制性入力の貢献度が変化し、生理学的温度近傍においては、誘発電位は低温ほどむしろ大きくなる可能性を提唱してきた (Gotoh et al., 2020)。

### 2. 研究の目的

脳内局所温度が、生理学的温度近傍において、認知機能にどのような影響を与えるかという問題は、未解決の問題であった。本研究課題では、局所脳温度が認知機能に果たす役割を解明することを目的とした。特に、触知覚に着目し、大脳皮質温度変化に伴う体性感覚誘発電位への影響を検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 実験セットアップ

ラット (N=24) を対象に、一次体性感覚野周辺の大脳皮質温度を調節し、体性感覚誘発電位を計測する実験を行った。大脳皮質温度の調節を行うため、一次体性感覚野周辺領域の直上に、温度調節用チャンバーを設置した。チャンバー内に設置されたステンレスチューブ内に温度制御された水を通させ、チャンバー内の液体 (生理食塩水またはアンタゴニスト溶液) の温度を調整することによって、大脳皮質温度を間接的に調整した。体性感覚誘発電位を計測するため、銀ボール電極を大脳皮質上、正中より 4 - 5mm、Bregma より ±0mm の位置に設置した。刺激電極は、対側の前肢に設置した。また、大脳皮質温度を計測するため、熱電対電極を 1mm の深さに設置した。また、体温変化の影響を最小化するため、実験中は、体温を 38 に維持した。

#### (2) 大脳皮質温度が体性感覚誘発電位に与える影響の検討

チャンバー内に生理食塩水を入れ (100 $\mu$ L)、大脳皮質温度を、1 時間、38 に保った後、実験を開始した。大脳皮質温度を 17 - 38 (3.5 刻み) に変化させ、30 試行ずつ、体性感覚誘発電位を計測した。体性感覚刺激として、対側の前肢に電気刺激 (大きさ: 1mA、長さ: 1ms) を与えた。刺激感覚は 9.9 秒とした。温度調節の順序は動物間でカウンターバランスをとり、半分の個体 (N=12) においては降順 (38 17) で、残りの半分の個体 (N=12) においては昇順 (17 38) で実験を行った。降順の個体においては、1 時間の 38 保持後、すぐに実験を開始した。昇順の個体においては、温度を 17 に調節し、18 に到達後 30 分の待機時間後に、実験を開始した。各温度において、30 試行の計測後、次の温度に調整した。調整温度の ±1 以内の範囲に達し 10 分以上、経過した後、次の温度における計測を開始した。

#### (3) GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニストの効果の検討

前述(2)の実験終了後、一部の個体 (N=8) において、チャンバー内の液体を、GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニスト (ギャバジン) の溶液 (10 $\mu$ M、100 $\mu$ L 生理食塩水) に入れ替えた。溶液を入れ替え、1 時間、38 に保った後、実験を開始した。前述(2)の実験で降順の個体 (N=4) は降順で、昇順の個体 (N=4) は昇順で大脳皮質温度を変化させた。実験の手順は前述(2)の実験と同様に進めた。

#### (4) GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニストの濃度の影響の検討

新規ラット (N=8) を対象に、GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニスト (ギャバジン) の濃度の影響を検討した。まず、(1) のセットアップ後、チャンバー内に生理食塩水を入れ (100 $\mu$ L)、大脳皮質温度を、1 時間、38 に保った後、体性感覚誘発電位の計測を行った。大脳皮質温度は、35.0、36.5、38.0 に調整し、半分の個体 (N=4) は降順で、残りの半分の個体 (N=4) は昇順で実験を行った。次に、チャンバー内の液体を、1 $\mu$ M のギャバジンの溶液 (100 $\mu$ L 生理食塩水) に入れ替え、1 時間、38 に保った後、体性感覚誘発電位の計測を行った。その後、チャンバー内の液体を、10 $\mu$ M のギャバジンの溶液 (100 $\mu$ L 生理食塩水) に入れ替え、1 時間、38 に保った後、体性感覚誘発電位の計測を行った。各個体において、1 $\mu$ M および 10 $\mu$ M のギャバジンを用いた計測における温度調節の順序は、生理食塩水を用いた計測と同じ順序を採用した。

#### (5) AMPA 受容体アンタゴニストの効果の検討

前述(2)の実験終了後、一部の個体 (N=8) において、チャンバー内の液体を AMPA 受容体アンタゴニスト (NBQX) の溶液 (10 $\mu$ M、100 $\mu$ L 生理食塩水) に入れ替えた。溶液を入れ替え、1 時間、38 に保った後、実験を開始した。前述(2)の実験で降順の個体 (N=4) は降順で、昇順の個体 (N=4) は昇順で大脳皮質温度を変化させた。実験の手順は前述(2)の実験と同様に進めた。

#### (6) NMDA 受容体アンタゴニストの効果の検討

前述(2)の実験終了後、一部の個体 (N=8) において、チャンパー内の液体を NMDA 受容体アンタゴニスト ([R]-CPP) の溶液 (10 $\mu$ M、100 $\mu$ L 生理食塩水) に入れ替えた。溶液を入れ替え、1時間、38 度 に保った後、実験を開始した。前述(2)の実験で降順の個体 (N=4) は降順で、昇順の個体 (N=4) は昇順で大脳皮質温度を変化させた。実験の手順は前述(2)の実験と同様に進めた。

#### (7) 解析

体性感覚誘発電位の大きさおよび潜時を定量化するため、各温度における平均波形から、以下の指標を計算した。刺激後最初のポジティブピーク (P1) の大きさを  $V_p$ 、それに続くネガティブピークの大きさ (絶対値) を  $V_n$ 、P1 と N1 の差分を  $V_{p-n}$  とした。また、刺激から P1 までの潜時を  $L_p$ 、刺激から N1 までの潜時を  $L_n$  とした。

### 4. 研究成果

#### (1) 大脳皮質温度が体性感覚誘発電位に与える影響の検討

大脳皮質温度を 17 - 38 度の範囲で調節しながら、体性感覚誘発電位の計測を行った。体性感覚誘発電位の大きさの指標である  $V_{p-n}$ 、 $V_p$ 、 $V_n$  はともに、27.5 以上の範囲で温度に対して負の相関関係を示し、27.5 以下の範囲では正の相関関係を示した。すなわち、大脳皮質温度に対するこれらの指標を描画すると、27.5 度近傍をピークとする逆 U 字型の関係性を示すことが明らかとなった。また、潜時の指標である  $L_p$ 、 $L_n$  はともに、計測した温度範囲に対して、温度と負の相関を示した。負の相関を示した一因として、温度低下に対する分子プロセス速度の低下が考えられる。

#### (2) GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニストの効果の検討

体性感覚誘発電位の温度依存性における抑制性入力の影響を検討するため、チャンパー内に GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニストのギャバジンを投与し体性感覚誘発電位の計測を行った。ギャバジン投与により、 $V_{p-n}$ 、 $V_p$ 、 $V_n$  はともに増大した。また、27.5 以上の範囲において、負の相関関係が消失し、温度に対する有意な相関関係が認められなくなった。ギャバジン投与前後の  $V_{p-n}$ 、 $V_p$ 、 $V_n$  の差および比を計算すると、ともに高温ほど大きかった。これらの結果から、体性感覚誘発電位の大きさにおいて、高温ほど抑制性入力の影響が大きく、27.5 以上で観察された負の相関関係の形成には、抑制性入力の貢献が高温ほど大きいことが寄与している可能性が示唆された。また、 $L_p$ 、 $L_n$  は、ギャバジン投与により、負の相関関係が維持されたまま増大した。このことから、体性感覚誘発電位のピークの形成及びその潜時には、抑制性入力に寄与する可能性が示唆された。

#### (3) GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニストの濃度の影響の検討

ギャバジン濃度の影響を検討するため、0 $\mu$ M、1 $\mu$ M、10 $\mu$ M の各条件において、 $V_{p-n}$ 、 $V_p$ 、 $V_n$  と温度の関係性を線形回帰した。その結果、 $V_{p-n}$ 、 $V_p$ 、 $V_n$  すべてにおいて、ギャバジン濃度の増加に応じて、定数項が増加した。すなわち、ギャバジン濃度の増加に応じて、体性感覚誘発電位の増加が観察された。また、温度に対する傾きの係数は、ギャバジン濃度の増加に応じて、むしろ低下し、10 $\mu$ M の条件においては、有意な傾きが検出されなかった。これらの結果は、抑制性入力に、体性感覚誘発電位の大きさと温度における負の相関関係の形成に貢献していることを支持するものであった。また、 $L_p$ 、 $L_n$  においては、ギャバジン濃度の増加に応じて、定数項が増加 (すなわち潜時が増加) した。一方、温度に対する傾きの係数は、ギャバジン濃度の増加に応じて有意な変化は見られなかった。

#### (4) AMPA 受容体アンタゴニストの効果の検討

体性感覚誘発電位の温度依存性における AMPA 受容体を介した興奮性入力の影響を検討するため、AMPA 受容体アンタゴニストである NBQX を投与し体性感覚誘発電位の計測を行った。NBQX の投与により、 $V_{p-n}$ 、 $V_p$ 、 $V_n$  はともに減少したが、27.5 以上の範囲における負の相関関係は維持された。NBQX 投与前後の  $V_{p-n}$ 、 $V_p$ 、 $V_n$  の差および比を計算すると、 $V_{p-n}$  および  $V_n$  においてはこれらの差や比は温度に対してほぼ一定であったのに対し、 $V_p$  においては低温ほど NBQX の効果 (減少) が大きかった。また、 $L_p$ 、 $L_n$  は、NBQX 投与によりわずかに (<1ms) 増大した。

#### (5) NMDA 受容体アンタゴニストの効果の検討

体性感覚誘発電位の温度依存性における NMDA 受容体を介した興奮性入力の影響を検討するため、NMDA 受容体アンタゴニストである (R)-CPP を投与し体性感覚誘発電位の計測を行った。(R)-CPP の投与により、 $V_{p-n}$  および  $V_n$  は減少したが、27.5 以上の範囲における負の相関関係は維持された。NBQX 投与前後の  $V_{p-n}$ 、 $V_n$  の差および比を計算すると、高温ほど (R)-CPP の効果 (減少) が大きかった。一方、 $V_p$  においては、(R)-CPP 投与によりむしろ増大し、また 27.5 以上の範囲における負の相関関係は維持された。NBQX 投与前後の  $V_p$  の差は、温度に対してほぼ一定であった。また、 $L_p$ 、 $L_n$  は、(R)-CPP 投与によりわずかに (<2ms) 減少した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Mizuho Gotoh, Shinnosuke Dezawa, Ichiro Takashima, Shinya Yamamoto
2. 発表標題 Contribution of inhibitory inputs to temperature dependency in somatosensory evoked potentials
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizuho Gotoh, Shinnosuke Dezawa, Ichiro Takashima, Shinya Yamamoto
2. 発表標題 Effects of local cortical temperature on the P1 and N1 components of somatosensory evoked potentials
3. 学会等名 Neuroscience 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizuho Gotoh, Shinnosuke Dezawa, Ichiro Takashima, Shinya Yamamoto
2. 発表標題 Effects of brain temperature on somatosensory evoked potentials
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------