

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590710

研究課題名(和文) 気象病のメカニズムと治療法に関する動物実験と臨床実験による連携研究

研究課題名(英文) Translational research of animal study and clinical trial for the mechanisms of weather-dependent pain aggravation.

研究代表者

佐藤 純 (SATO, JUN)

名古屋大学・動物実験支援センター・教授

研究者番号：00235350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：天候変化に影響を受ける疾患(気象病)のメカニズムを、慢性痛モデル動物と気象病患者を被験者とする研究で明らかにしてきた。本研究計画では、メカニズムを明らかにする動物実験と慢性痛患者を対象とした臨床実験をさらに進めた。この連携研究により、気象病のメカニズムにおける内耳の重要性について明らかにし、効果的な予防治療法の糸口を見つけることができた。

研究成果の概要(英文)：The authors have clarified underlying mechanisms of weather-sensitive diseases in the basic study with animal and subjects. In the present research project, we have further progressed the animal study and had clinical study using chronic pain patients with their pain to be sensitive to weather change. This translational study clarified important roles of inner ear in the mechanism of weather-sensitive condition and provided a scientific link between laboratory research and human trials, and the beginning of discovery of therapeutic strategies for this syndrome.

研究分野：環境医学，生気象学，疼痛学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：気象変化 慢性痛 自律神経 内耳前庭

1. 研究開始当初の背景

気象の変化(特に天候の崩れ)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。しかし、両者の因果関係を実証する試みはほとんどなく、疫学的検討が行われるのみであった。そこで申請者は、天気痛(天気依存型の慢性疼痛)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ことを目標にメカニズム解明に取り組んで来た。これまでの研究成果の概要を以下に示す。

(1) 動物実験

- ① 慢性痛モデルラットの疼痛行動が、人工的な低気圧暴露と低温暴露により増強した。
- ② 低気圧暴露の疼痛増強作用には交感神経興奮が関与する。低温暴露の増強作用には皮膚温度受容器の感作が関与する。
- ③ 行動学的、組織学的検索により、気圧感受機構が内耳前庭にある可能性を示した。

(2) 臨床実験

- ① 急速な低気圧暴露(大気圧-40hPa)と低温(24℃→14℃)暴露により、慢性痛患者の疼痛症状が再現した。交感神経系も興奮した。
- ② 高気圧暴露で慢性疼痛症状が減弱した。不安ならびに抑うつ症状も改善した。

以上の研究から、気象変化(低気圧、低温)で慢性痛が悪化する現象を慢性痛モデル動物と慢性痛被験者で実証し、メカニズム(気圧センサーと自律神経の関与)を明らかにした。また、気象病の新規予防治療法の可能性も示した。

2. 研究の目的

動物実験では、本研究のために開発した「環境ストレスシミュレータ」を利用して慢性痛モデルラットと抑うつモデルラットに気象変化程度の緩徐な低温変化を与え、交感神経活動指標(血中ノルアドレナリン)の変化を慢性痛、抑うつモデル動物で調べる。また遺伝子改変動物を用い、内耳に存在すると思われる気圧感知センサーの詳細を明らかにする。臨床研究では、気象病患者の内耳前庭の感受性を健常者と比較し、気象病の発症要因に前庭の感受性の違いが重要であるか明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 動物実験

① 温度変化が交感神経に与える影響

慢性痛モデル(坐骨神経損傷あるいは脊髄神経損傷による神経障害性疼痛)と抑うつモデル(強制水泳による)ラットを作製し、環境ストレスシミュレータを用いて低温暴露(24℃→14℃の10℃冷却)を行い、暴露中の交感神経活動指標(血中ノルアドレナリン量)の変化を高速液体クロマトグラフィ(HPLC)で解析した。

② 気圧検出メカニズム

気圧感受機構が内耳に存在している可能性を行動実験で示しているため、今回はマウス前庭神経核ニューロンの活動を神経細胞活動マーカーで解析し、気圧センサーが前庭に局在するかを組織学的に確かめた。また、機械受容チャネル(TRPVファミリー)のノックアウト(KO)マウスを低気圧環境に暴露し、暴露中にみられる心拍上昇反応を野生型マウスと比較し、このチャネルが関与しているかを調べた。

(2) 臨床実験

① 気象病の再現

天気痛を呈する慢性痛被験者を、環境ストレスシミュレータで緩徐な低気圧環境に暴露し、自覚症状、疼痛スコア、不安・抑うつ評価尺度、痛み度数の変化ならびに自律神経の反応性を確認した。

② 内耳の感受性変化の検討

気象病被験者と健常者、気象変化に無関係な慢性痛被験者の内耳に対して電気刺激を行い、その感受性の違いを調べた。

4. 研究成果

(1) 動物実験

① 温度変化が交感神経に与える影響

慢性痛モデル、抑うつモデル、健常ラットの頸静脈にカテーテルを留置、自動採血装置を用い低温暴露中に繰り返し採血を行う。血液サンプル中のノルアドレナリン(NA)量をHPLCで定量し、健常ラットの変化と比較した。慢性痛モデルでは安静時のNA量が健常よりも高く、低温暴露中の変化が急激となった。一方、抑うつモデルでは健常検体よりも変化が小さくなった。慢性痛やうつ病病態で低温耐性が低下している現象のメカニズムを探索する上で、重要な知見である。

② 気圧検出メカニズム

環境ストレスシミュレータ内で1003 hPaから10分間で低気圧(-40hPa)に暴露すると、

前庭神経核領域における神経活動マーカー (c-Fos発現量) が増加した。また、あらかじめ心電図送信器を腹腔内に留置した野生型とTRPVファミリーK0マウスを低気圧に暴露したところ、ある1種類のチャンネルK0マウスでは心拍数の変化がみられなかった。以上より、内耳前庭に局在するある種のTPPVチャンネルが気圧感受機構に重要な役割を担っている可能性が高いと考えられる。

(2) 臨床実験

① 気象病の再現

天気依存型の慢性痛、抑うつ被験者を微少な気圧変化に暴露した。暴露により疼痛、抑うつ症状が悪化し、自律神経系の反応パターンに健常者との違いが見られた。高気圧暴露では両病態の症状に改善効果がみられた。以上より、慢性痛患者と抑うつ患者の気圧変化に対する自律神経系の反応性が健康人と異なり、それが天気依存型の病態形成に重要な役割を担っていることが示唆された。

② 内耳の感受性変化の検討

内耳センサーの感度を調整でき、かつ、目眩感を起こさない有効な刺激量を探る実験の過程で健常者と天気痛を呈する慢性痛、うつ病患者との間に内耳の感受性の違いがある可能性が出てきた。そこで、3群を被験者にして電気刺激実験を行った。乳様突起に電極を貼付し電気刺激を与えたところ、気象病患者の目眩感が発現する閾値は健常者と気象変化の影響を受けない患者に比べ有意に低かった。気象変化の影響を受けやすい患者は内耳前庭の感受性が高いことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Ohmichi M, Ohmichi Y, Ohishi H, Yoshimoto T, Morimoto A, Li Y, Sakurai H, Nakano T, Sato J: Activated spinal astrocytes are involved in the maintenance of chronic widespread mechanical hyperalgesia after cast immobilization. *Molecular Pain*, 10(1):6. DOI: 10.1186/1744-8069-10-6.2014 査読有
- ② 佐藤 純、痛みと自律神経、自律神経、査読無、50 巻、2013、pp.226-228
- ③ 佐藤 純、気象痛と対策、臨床整形外科、査

読無、48 巻、2013、pp. 458-460

- ④ Arai YC P, Morimoto A, Sakurai H, Ohmichi Y, Aono S, Nishihara M, Sato J, Ushida T, Inoue S, Kurisuno M, Kobayashi Y: The effect of celiac plexus block on heart rate variability. *Journal of Anesthesia*, 27(1):62-65, 2013. DOI: 10.1007/s00540-012-1467-6. 査読有
- ⑤ Arai YC P, Nishihara M, Kobayashi K, Kanazawa T, Hayashi N, Tohyama Y, Nishida K, Arakawa M, Suzuki C, Kinoshita A, Kondo M, Matsubara S, Yokoe N, Hayashi R, Ohta A, Sato J, Ushida T: Neurolytic celiac plexus block reduces occurrence and duration of terminal delirium in patients with pancreatic cancer. *Journal of Anesthesia*, 27(1):88-92, 2013. DOI: 10.1007/s00540-012-1486-3. 査読有
- ⑥ Morimoto A, Winaga H, Sakurai H, Ohmichi M, Yoshimoto T, Ohmichi Y, Matsui T, Ushida T, Okada T, Sato J: Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia joint limitation and muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. *Neuroscience Letters*, 534:295-300,2013. DOI:10.1016/j.neulet.2012.11.009. 査読有
- ⑦ Sato J, Itano Y, Funakubo M, Mizoguchi H, Itoh M, Mori R: Low barometric pressure aggravates neuropathic pain in guinea pigs. *Neuroscience Letters*, 503(2): 152-156, 2011. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.030. 査読有
- ⑧ Funakubo M, Sato J, Obata K, Mizumura K: The rate and magnitude of atmospheric pressure change that aggravate pain-related behavior of nerve injured rats. *International Journal of Biometeorology* 55(3): 319-326, 2011 DOI: 10.1007/s00484-010-0339-8. 査読有
- ⑨ Matsubara T, Arai YC, Shiro Y, Shimo K, Nishihara M, Sato J, Ushida T: Comparative effects of acupuncture at local and distal acupuncture points on pain conditions and autonomic function in females with chronic neck pain. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011 Article ID 543291, 2011. DOI: 10.1155/2011/543291. 査読有
- ⑩ 佐藤 純、ストレスと痛み、ペインクリニック、査読無、32 巻、No.12、2011、pp.1681-1687

〔学会発表〕（計 23 件）

- ① 青野修一、櫻井博紀、齋藤愛子、戸田真弓、牛田享宏、佐藤 純、天気痛患者における前庭刺激を用いた知覚閾値測定、第 91 回日本生理学会大会、2014. 3.18、鹿児島
- ② 佐藤 純、気圧変化を感受する機構には内耳前庭が関与する、第 59 回日本宇宙航空環境医学大会、2013.11.24、倉敷
- ③ 佐藤 純、天気と痛み 自律神経の関わり(招待講演)、第 66 回日本自律神経学会総会、2013.10.24、名古屋
- ④ 勝田紘基、志水泰夫、深谷由美、大和恵子、児玉幸二、溝口博之、佐藤 純、ラット神経障害性疼痛モデルと抑うつモデルの寒冷曝露に対するノルアドレナリン反応、第 35 回日本疼痛学会、2013.7.13、大宮
- ⑤ 溝口博之、福本和哉、王 天、佐藤 純、山田清文、第 22 回神経行動薬理 若手研究者の集い シンポジウム 次世代に向けての行動薬理学とその新展開、2013.3.20、福岡
- ⑥ 櫻井博紀、井上雅之、森本温子、大道裕介、井上真輔、池本竜則、新井健一、西原真理、佐藤 純、牛田享宏、姿勢運動パターンによる運動器慢性疼痛患者評価の試み、第 5 回日本運動器疼痛学会、2012.11.17、東京
- ⑦ 村松寛惟、佐藤 純、気圧センシングメカニズムにおける TRP チャネルの役割、第 51 回日本生気象学会大会、2012.11.9、松本
- ⑧ 佐藤 純、痛みと自律神経系、第 65 回日本自律神経学会総会 シンポジウム 4 しびれ・痛みと自律神経障害(招待講演)、2012.10.25、東京
- ⑨ Sato J, Mizutani Y, Mizoguchi H, Kodama K, Itoh M, Mori R: Increase in cold sensitivity of heart rate in a mouse model of anxiety/depression. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2012.9.18 Nagoya
- ⑩ Ohmichi Y, Ohmichi M, Sakurai H, Nakano T, Asamoto K, Ushida T, Sato J: Inhibitory effects of tempol, a free radical scavenger, on long-lasting widespread mechanical hyperalgesia in a rat model of cast immobilization. 14th World Congress on Pain 2012.8.27 Milano
- ⑪ Ohmichi M, Ohmichi Y, Nakano T, Asamoto K, Ushida T, Ohichi H, Sato J: Inhibitory effects of minocycline, an inhibitor of spinal microglial activation, on widespread mechanical hyperalgesia in a rat model of cast immobilization. 14th World Congress on Pain 2012.8.27 Milano
- ⑫ 大道裕介、大道美香、櫻井博紀、浅元 憲、牛田享宏、佐藤 純、Tempol はギプス固定後慢性痛ラットの持続性の広範囲機械痛覚増強と脊髄アストロサイトの活性化を抑制する、第 34 回日本疼痛学会、2012.7.19 熊本
- ⑬ 森本温子、Winaga Handriadi、大道裕介、牛田享宏、岡田 忠、佐藤 純、トレッドミル運動及びストレッチはラット後肢ギプス固定後の機械的痛覚過敏を軽減した、第 34 回日本疼痛学会、2012.7.19、熊本
- ⑭ Mizoguchi H, Sato J, Sawada M, Nabeshima T, Yamada K: Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylenertrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. The 8th FENS Forum of Neuroscience. 2012.7.14 Barcelona
- ⑮ 佐藤 純、ストレスと痛み、第 8 回宮崎ペインカンファランス(招待講演)、2011.11.15 宮崎
- ⑯ 舟久保恵美、佐藤 純、水村和枝：気圧低下環境におけるラット片頭痛行動検出の試み、第 50 回日本生気象学会大会、2011.11.5 京都
- ⑰ 佐藤 純、天気と病気、第 4 回環境学公開講演会 名古屋大学大学院環境学研究科しんきん環境事業イノベーション寄附講座(招待講演)、2011.9.27 瀬戸
- ⑱ 佐藤 純、自律神経と疼痛、神戸大学がんプロフェッショナル養成プラン講義(招待講演)、2011.9.8、神戸
- ⑲ 佐藤 純、慢性痛のトランスレーショナル・リサーチ-天気痛のメカニズムを動物実験で探る-、ヒューマンサイエンス振興財団将来動向調査勉強会(招待講演)、2011.9.1、東京
- ⑳ 佐藤 純、ストレスと痛み、天候と痛み、日本ペインクリニック学会第 45 回大会(招待講演)、2011.7.23 松山
- ㉑ 森本温子、大道裕介、櫻井博紀、吉本隆彦、大道美香、橋本辰幸、牛田享宏、岡田 忠、熊澤孝朗、佐藤 純、ラット後肢ギプス固定後の機械的痛覚過敏に対するトレッドミル運動効果についての検討、2011.7.22、松山
- ㉒ 櫻井博紀、佐藤 純、吉本隆彦、大道裕介、

森本温子、大道美香、西原真理、新井健一、
牛田享宏、運動器慢性痛患者への環境温曝
露試験—温度感覚異常を訴える症例の検討—、
第 46 回日本理学療法学会、2011.5.28
宮崎

- ② 佐藤 純、痛みと天気と自律神経、第 2 回兵
庫県痛みを考える会(招待講演)、2011.4.28
神戸

[図書] (計 1 件)

- ① 佐藤 純、風媒社出版、天気と病気、未来
へつなぐたからもの 持続可能な社会を考
える、2012、267

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明利者 :

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

佐藤 純 (SATO, Jun)

研究者番号 : 00235350

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :