

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790239

研究課題名(和文) 気圧変化検出に關与する生体部位および分子機構の解明

研究課題名(英文) A study of the mechanisms involved in the atmospheric pressure change detection

研究代表者

舟久保 恵美 (Megumi, Funakubo)

慶應義塾大学・医学部・講師(非常勤)

研究者番号：90548538

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)：低気圧接近などの気象変化によって慢性痛や片頭痛が悪化することは、経験的によく知られている。これまでの研究で、日常の気象変化で体験する程度の気圧低下によって慢性痛が増強する現象を、慢性痛モデル動物で再現することができた。また、内耳を破壊した慢性痛モデルラットでは、気圧低下によって痛みが増強しないことがわかり、内耳が気圧検出に關係する可能性を示唆する結果が得られた。本研究で、生体内気圧検出機構について、さらに詳細な關連部位や分子機構の解明を検討したところ、気圧低下によって健常ラットの前庭神経核c-Fosタンパク発現が、有意に増加することが確認できた。

研究成果の概要(英文)： I previously reported that distinct neurons in the vestibular nucleus as well as trigeminal nucleus caudalis responded to lowering barometric pressure by electrophysiological study. I aim to examine whether the vestibular nucleus neurons of conscious rats are affected by lowering barometric pressure(LP).

C-Fos expression was examined in the vestibular nucleus by immunohistochemistry. In LP groups, the number of c-Fos immunoreactive neurons showed a significant increase compared to control groups. The data imply that lowering barometric pressure could affect the vestibular system.

研究分野：環境生理学

キーワード：気圧 内耳

1. 研究開始当初の背景

低気圧接近など気象変化によって慢性痛や片頭痛が増悪することは、経験的によく知られている。申請者は、この現象の科学的実証・解明のため、慢性痛モデルラットを人工的な気圧低下環境におき、日常の気象変化で体験する程度の気圧低下(5 hPa/hr)によって痛みが増強すること(Funakubo et al. Int Biometeorol 2010)を明らかにした。

これは生体に気圧を検出する機構が備わっていることを示唆している。

申請者は内耳に着目し、内耳を破壊した慢性痛モデルラットを気圧低下環境に曝露したところ、気圧低下による痛みの増強が起こらないという結果を得た(Funakubo et al. Eur J Pain 2010)。

また、気圧低下環境にて、内耳からの情報が入力する前庭神経核の単一神経細胞外記録を行い、気圧低下に反応する細胞が存在することを報告した(Funakubo et al. J Physiol. Sci. 2007)。

さらに、頭部の感覚入力を受ける三叉神経脊髄路核尾側歪核にも気圧低下に反応する細胞があることがわかった(Messlinger, Funakubo et al. Headache 2010)。

これらの結果から、内耳や三叉神経系が気圧検出に関与している可能性が高くなった。

申請者は、気圧低下によって内耳の外リンパと内リンパの間の圧力に微妙な差が生じ、その気圧差を検出するメカニズムに、TRPV4(transient receptor potential vanilloid 4)が関与するのではないかと考えた。

TRPV4 は多くの物理的刺激(細胞の膨張、25~35 の熱刺激、機械刺激)や浸透圧で活性化される受容体で、腎臓の尿細管、膀胱上皮をはじめ、内耳、内リンパ嚢でも発現が報告されている。

もう一つ、片頭痛も気象変化によって増悪することが知られている。

片頭痛の病態には脳硬膜血管の拡張・収縮などの脳血管反応性が関与し、脳血管を支配する三叉神経節からの感覚神経線維が痛みに関与するとされている。しかし、何がトリガーとなり片頭痛が起こるのかは明らかではない。

TRPV4 は三叉神経節や、大動脈などの血管内皮細胞にも存在し、血圧との関連も示唆されている。TRPV4 が脳硬膜に発現しているという報告はまだないが、もしその発現が確認できれば、脳血管の拡張・収縮という機械刺激がTRPV4 を活性化し、脳血管周囲を支配する三叉神経によって痛みとして伝えられる可能性がある。

また、前述した通り、内耳の外リンパ圧と脳脊髄圧は互いに連動するので、気圧の変化が脳硬膜に影響することも考えられる。

一酸化窒素(NO)は脳血管拡張を誘発し、脳血管からの CGRP など発痛物質遊離をもた

らすと考えられている。ニトログリセリン(NOドナー)投与により脳血管拡張を誘発する片頭痛様モデル動物は、すでに片頭痛の病態の研究に用いられており(Cephalalgia 31(1):31-42: 2011) 申請者もこの片頭痛様モデル動物を気圧低下環境においた際の行動変化等の解析を進めている。また、プレリミナリーではあるが、ラット脳硬膜および三叉神経節でのTRPV4 発現を確認している。発現する組織や刺激応答の多様性から、TRPV4 は多くの生理的役割、およびあらゆる病態に関与することが予想される。

これまでの研究では、神経因性疼痛モデル動物を用いてきたが、気圧低下による片頭痛の増悪については、その現象の実証さえもされていない。そこで本研究では、片頭痛の病態に対する気圧低下の影響をとらえながら、気圧受容機構の解明にアプローチし、これまでの成果をさらに発展させていく。

2. 研究の目的

低気圧接近などの気象変化によって慢性痛や片頭痛が悪化することは、経験的によく知られている。これまでの研究で、日常の気象変化で体験する程度の気圧低下によって慢性痛が増強する現象を、慢性痛モデル動物で再現することができた。また、内耳を破壊した慢性痛モデルラットでは、気圧低下によって痛みが増強しないことがわかり、内耳が気圧検出に関係する可能性を示唆する結果が得られた。

本研究では、この成果をさらに発展させ、片頭痛様モデル動物を用いて、生体内気圧検出機構について、具体的な関連部位や分子機構を解明することを目的とする。

具体的には、

(1) TRPV4 が気圧低下による痛みの増強に関与するのかどうかを明らかにする。TRPV4KO マウスを用いて慢性痛モデルを作成し、これまで得られたような気圧低下環境での痛みの増強の有無を確認する。

(2) ラット、マウスの脳硬膜、三叉神経節および内耳でのTRPV4 発現を確認する。

(3) TRPV4 が血管収縮・拡張という機械刺激や気圧変化によって活性化されるのかどうか、気圧低下環境曝露および、血管拡張を誘発した片頭痛様モデル動物を用いて、組織のTRPV4 発現や神経活動の変化を解析する。また、TRPV4 拮抗剤、TRPV4KO マウスを用いて、血管拡張や気圧低下の効果を調べる。

3. 研究の方法

(1) TRPV4 は、細胞の膨張、熱刺激(25~35) 機械刺激や低浸透圧で活性化される受容体で、腎臓、膀胱上皮、内耳に多く存在することが報告されている。頭部・顔面領域の感覚を司る神経細胞が集合する三叉神経節での存在も報告されているが、その局在、また機能は未知である。そこで、気圧受容におけるTRPV4 の関与を探るに先立ち、まず健

常ラットにて三叉神経節、脳硬膜での TRPV4 発現の局在を PCR および免疫染色法にて確かめる。

(2) これまでの研究により健常ラット前庭神経核および三叉神経脊髄路核が気圧低下に反応することを電気生理学的に確認している。この結果に加え、気圧低下による前庭神経核および三叉神経脊髄路核での c-Fos タンパク発現の変化を組織学的に検討する。

(3) 腹腔麻酔したマウスを、気圧調節装置を用いて気圧低下環境に曝露し、曝露直後(3分後)にかん流固定して組織を取り出し、三叉神経節、内耳での TRPV4 の発現および、三叉神経節の ERK リン酸化について気圧低下によって発現が変化するかどうか免疫組織学的に調べる。

4. 研究成果

(1) PCR によって、TRPV4 が三叉神経節、脳硬膜、脳静脈洞周辺に発現していることが確認できた。また、免疫染色によって脳硬膜血管周囲の神経に TRPV4 が発現していることが確認できた。TRPV4 がとくに脳硬膜血管周囲に発現していることは、TRPV4 が血管にかかるシアストレス、伸展刺激など物理的な刺激に応じ、発痛物質の透過性亢進や内皮依存的な血管拡張・収縮に関与し、片頭痛発生機序の一端を担う可能性が考えられる。

(2) 健常ラットにおいて前庭神経核の c-Fos タンパク発現は、気圧低下によって有意に増加した。本結果は第 90 回日本生理学会大会(2013年3月 東京)にて発表した。今後、三叉神経脊髄路核での発現および、気圧低下時の TRPV4 の各部位での発現変化を検討し、前庭神経系、三叉神経系の c-Fos 発現変化との関連について調べていきたい。

(3) PCR および免疫染色によってラット脳硬膜、三叉神経節に TRPV1、TRPV4 が発現していることが確認できた。また、気圧低下により、三叉神経節の TRPV1、TRPV4 発現が増強することが確認できた。気圧低下によって、三叉神経節の ERK リン酸化も確認できた。気圧低下による内耳での TRPV4 の発現変化の検討は、実施できていない。

以上のことより、気圧低下は前庭神経系および三叉神経系を賦活する刺激となること、さらにそのメカニズムに TRPV1、TRPV4 が関与する可能性が示唆された。今後、例数を増やすとともに、内耳器官での TRPV1、TRPV4 発現を検討する。

本研究期間中、KOマウスを用いての実験を予定していたが、申請者の所属変更があり、実施できなかった。

気圧検出メカニズムの局在や分子機構に

迫る詳細な検討は、世界的にみても本研究のみであり、非常に独創的なものである。

さらに、TRPV4 の生理的役割および病態への関与について、生体内気圧検出機構という生理学的な新たな知見が得られる可能性があるため、さらなる検討をすすめていきたい。

また、片頭痛の発症・増悪機序について、とくに気圧低下が影響することは、臨床的にも知られるようになってきているが、そのメカニズムについては未知である。

気象変化によって影響をうける様々な疾患・症状に共通するメカニズムの解明にもつながり、また、脳硬膜での特定の物質の発現抑制や、内耳の特定の部位の働きを抑えるような薬剤の開発など、有効な治療法、予防法の手がかりとなるため、継続して研究する価値が高いと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

舟久保 恵美「気圧低下によるラット前庭神経核ニューロンにおける c-Fos 発現誘導」第 90 回日本生理学会大会, 2013 年 3 月 27 ~ 29 日, タワーホール船堀(東京都江戸川区),

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
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

2013.5.16 NHK ニュース「おはよう日本」
気象病...気圧変化と体調、内耳の気圧センサーについて

6 . 研究組織(1)研究代表者
舟久保 恵美 (Funakubo Megumi)
慶應義塾大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：90548538