

総 説

レーザー誘起衝撃波を用いた頭部爆傷研究 —衝撃波曝露ラット脳のリアルタイム観測—

川内聡子¹, 佐藤俊一²

防医大誌 (2026) 51 (3) : 79–89

要旨：イラク・アフガニスタン戦争を端緒に急増した頭部爆傷 (bTBI) は、急性期に軽症と診断されながら、慢性期に高次脳機能障害、片頭痛、うつ・不安等を高率に発症することが特徴である。しかしbTBIの神経病理、メカニズムには不明な点が多く、医学対処法は未確立である。著者らは独自の衝撃波源としてレーザー誘起衝撃波 (LISW) を用いてbTBI研究に取り組んでいる。LISWは、爆風を伴わない純粋な衝撃波である、空間的に限局しているため標的化が可能、生体組織のリアルタイム診断が容易である等の特徴がある。本稿では、ほとんど報告例がなかった衝撃波に曝露した脳のリアルタイム診断について紹介する。LISWを適用したラット脳を拡散反射分光法、DC電位計測によりリアルタイム診断した結果、大脳皮質で拡張性脱分極が発生し、その後低酸素血症が長時間持続することがわかった。酸素摂取率を評価した結果、脳組織で酸素供給不足と過剰な酸素消費の両方またはいずれかが起きていることが示された。このような血行動態異常に一酸化窒素 (NO) が関与しているとの仮説を立て、NOのin vivoイメージングを行ったところ、血行動態異常の開始にほぼ一致し、脳表血管壁を中心に顕著なNO産生を観察した。NO合成阻害剤の適用によりNOの生成は抑制された。衝撃波曝露に起因する血行動態異常は、NO生成に関係する反応を制御することにより抑制できる可能性がある。

索引用語： 頭部爆傷 / 衝撃波 / レーザー誘起衝撃波 / 大脳皮質拡張性脱分極 / 持続性低酸素血症 / 拡散反射分光 / 一酸化窒素 / in vivoイメージング

緒 言

爆発に起因する頭部外傷を頭部爆傷 (blast-induced traumatic brain injury: bTBI) と言い、2000年代に入った頃より米軍を中心に受傷者が急増した¹⁾。これはイラク・アフガニスタン戦争で即製爆発装置 (improvised explosive device: IED) を用いた攻撃が頻発したことが主因である。米軍の統計では、頭部外傷受傷者の8割以上が軽症と診断されているが¹⁾、bTBIでは急性期に軽症と診断された場合であっても、慢性期に高次脳機能障害、片頭痛、羞明 (フォトフォビア)、睡眠障害、うつ、不安等の精神症状

等を高率に呈することが知られており、心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder: PTSD) との関連も指摘されている²⁻⁵⁾。これらの症状は、爆発に伴う衝撃波の作用 (1次メカニズム、後述) が原因と考えられているが⁶⁾、bTBIの神経病理、メカニズムには今なお不明な点が多く、標準化された診断法、予防・治療のための医学的介入手段や、臨床症状に基づく曝露安全基準も、いまだ確立されていない。ロシア・ウクライナ戦争においても、戦傷の9割以上が爆傷と報告されており⁷⁾、多くがbTBIを含んでいると言われている⁸⁾。また最近、火

¹ 防衛医科大学校防衛医学研究センター生体情報・治療システム研究部門

Division of Bioinformation and Therapeutic Systems, National Defense Medical College Research Institute, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

² 現防衛医科大学校名誉教授

令和7年12月9日受付

令和8年5月1日受理

器・火炮を用いた訓練等で発生する低レベル衝撃波の繰り返し曝露の脳への影響も明らかとなり、自衛隊員の安全確保に向けた対処も急務となっている⁹⁾。

爆傷研究のための動物実験では多くの場合、ショックチューブ(衝撃波管)やブラストチューブと呼ばれる比較的大型な装置を用いるのが一般的であり¹⁰⁾、びまん性軸索損傷や血液脳関門の破綻が観測されている^{11, 12)}。一方、これらの装置には曝露条件の空間的・時間的制御や再現性に一定の制約があり、頭部への曝露には胴体の防護が必要となる場合がある¹³⁾。さらに、本質的に気流の発生を伴うため、一次メカニズムを単一因子として定量的に解析することや、現象をリアルタイムで観察することは容易ではない。これに対してレーザー誘起衝撃波(laser-induced shock wave: LISW)は、純粋な衝撃波源であり、高い制御性と再現性を有する。これにより、1次メカニズムに本質的な力学負荷を局所的かつ精密に生体へ付与できるという特徴を有する。著者らは、独自の衝撃波源としてLISWを用い、bTBIの神経病理・メカニズムの解明、モデル化、医学対処法の確立を目的に研究を進めている¹⁴⁻¹⁹⁾。本稿ではLISWの発生や特性について概説するとともに、これまで著者らが取り組んできた衝撃波曝露時のラット脳のリアルタイム観察で得られた主要な成果について紹介する。

頭部爆傷の受傷メカニズムと特徴

爆傷の原因となるblast wave はしばしば「爆風」と訳されるが、その本態は、爆発によって生じる衝撃波(圧力波)と、それに続く気流(blast wind)である。そのためblast wave を単に「爆風」と訳すことは、強い風のみを想起させ、爆傷の力学的本質に誤解を招くおそれがあるため、注意を要する。

一般にbTBIのメカニズムは次の1次から3次に分けて考えられている。1次メカニズムは衝撃波の直接的影響、2次メカニズムは爆発による飛散物の衝突や貫通による損傷、3次メカ

ニズムは気流による加速の影響やそれに伴う身体の地面等への衝突に起因する損傷をさす²⁰⁾。bTBIに特徴的な上述した症状は、2次および3次メカニズムが顕著でない状況においても多数生じていることから、1次メカニズムが主因と考えられている¹⁷⁾。そのためbTBIの多くの動物実験においては、加速の影響(3次メカニズム)を最小限に抑え、衝撃波の影響(1次メカニズム)を明らかにすることが求められている^{21, 22)}。

レーザー誘起衝撃波の発生と特性

図1にLISWの発生原理とその生体への適用法(a, c)、ならびにLISWの空間的大きさおよび時間幅の制御特性(b, d)を示す¹⁴⁾。LISWの発生には、まず光吸収層(黒色天然ゴムシート)と透明層(ポリエチレンテレフタレート板)を接着したターゲットを標的組織上に配置する。これに高強度の短パルスレーザーを照射すると、光吸収層表面で光学破壊が起きてプラズマが生成し、その膨張に伴って衝撃波(LISW)が発生する。透明層は、プラズマを空間的に閉じ込め、衝撃波のピーク圧力、力積(正圧の時間積分)を増大させる働きをなす。LISW発生用のレーザーは強度が高く、時間幅が、レーザー光とプラズマが時間的に重なることによりプラズマの内部エネルギーが増大するナノ秒のレーザーが適している。著者らは532 nm Qスイッチ¹Nd:YAGレーザーないし694 nm Qスイッチルビーレーザーを用いている。この方法により発生したLISWは、時間幅が約1 μ s、ピーク圧力が約100 MPa(図1 d左上の元波形)と、実爆と異なる特性を有する。一方で、本研究では、衝撃波の生体影響を規定する重要なパラメータの一つである力積に着目し、これを実爆と同等とした上で実験を行った。元来LISWはレーザー照射エネルギーを調整することでピーク圧力を連続的に制御可能であり、また多孔質材料との相互作用などを利用することで時間幅の制御も可能である(図1 d)。このような特性により、各種爆発事象や訓練環境において

¹ レーザーを発生させるための光共振器の損失を時間的に制御することにより、レーザーパルスの時間幅を短くし、ピークパワーを増大させる機構。

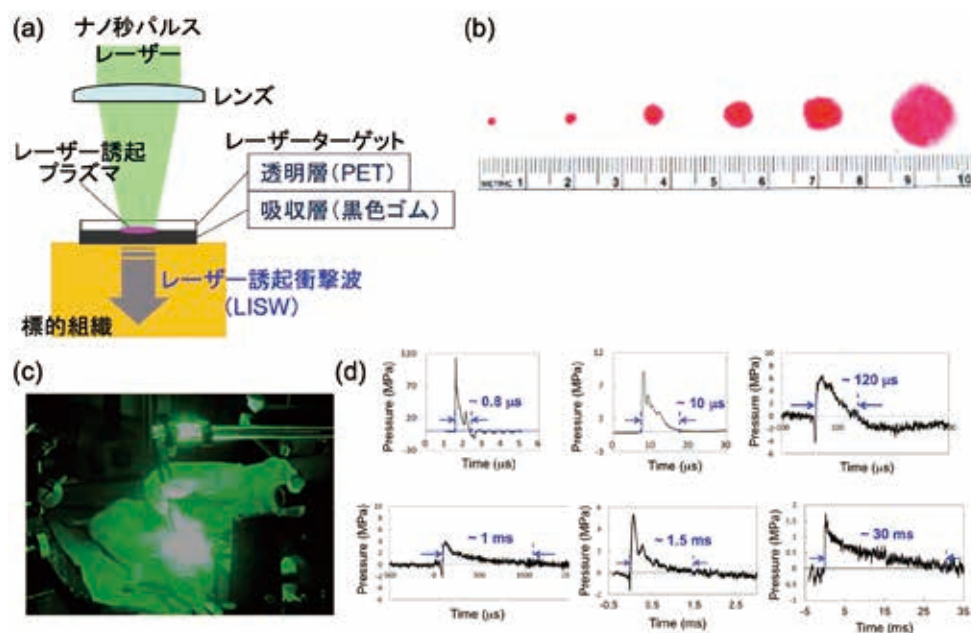


図1. レーザー誘起衝撃波 (LISW)。(a) 発生法, (b) 空間サイズの制御 (感圧紙のパターン), (c) ラット頭部への適用風景, (d) 時間幅の制御。

問題となる低レベル衝撃波を含め、衝撃波特性の違いを再現することが可能となっている。

上述したように、爆発は衝撃波と爆風（気流）を発生させるが、LISWは気流（3次メカニズム）を伴わないため、純粋な衝撃波の影響（1次メカニズム）を解析できる利点がある。また衝撃波の全身曝露は生体に生ずる現象が複雑すぎ、解析が困難となる問題がある。LISWは空間的に限局した衝撃波であるため、現象を分解して解析できる利点がある¹⁷⁾。さらにLISW適用部のごく近傍にセンサー類を安全に設置できるため、衝撃波曝露時の脳のリアルタイム診断が可能である¹⁴⁾。ショックチューブ、爆薬等を用いた動物実験においては、計測系が衝撃波や気流の影響を受けてしまうため、衝撃波曝露時に脳で起きる現象については、ほとんど報告例がなかった。LISWを用いることにより、衝撃波が直接脳に引き起こす現象と慢性期の症状のひも付けが可能となる。

衝撃波が脳に与える物理的・機械的作用

衝撃波は急激な圧力上昇を伴う高いエネルギーの圧力波であり、それ自体が物体をマクロに動かす力はなく（静圧）、生体に入射して（一部は生体表面で反射）組織中を伝搬する。このとき、局所に圧力勾配を形成して、脳内の細胞

や血管に、さまざまな応力やひずみを生じさせる²³⁾。さらに、音響インピーダンス（媒質の密度×音速で表される値、簡単には硬さ）の異なる組織の界面で衝撃波（圧力波）は反射し、応力集中や負圧を発生させ、損傷を引き起こすと考えられる²⁴⁾。例えば、頭蓋骨と髄膜の境界、髄膜中のくも膜ないし軟膜と脳脊髄液層の境界、脳室壁、血管壁などがこのような領域に該当する。

拡張性脱分極と血行動態異常の観測

著者らは最初にLISWを適用したラット脳のリアルタイム観察を行った¹⁴⁾。観察には拡散反射分光法を用い、さらに拡張性脱分極の発生を確認する目的で、一部の実験では拡張性脱分極の指標である細胞外電位の陰性シフトおよび活動電位の消失を評価するため、DC電位・脳波計測を組み合わせた。

生体組織透過性が比較的高い可視から近赤外領域の波長の光を生体に照射すると、組織に入射した光は、組織による吸収と散乱の影響を受けながら伝搬し、一部は外に戻る。この光を拡散反射光とよび、分光学的に分析することによりヘモグロビンの酸素化・脱酸素化の変化、ミトコンドリアの酸化還元、細胞・細胞小器官の形態変化を検出することができる（拡散反射

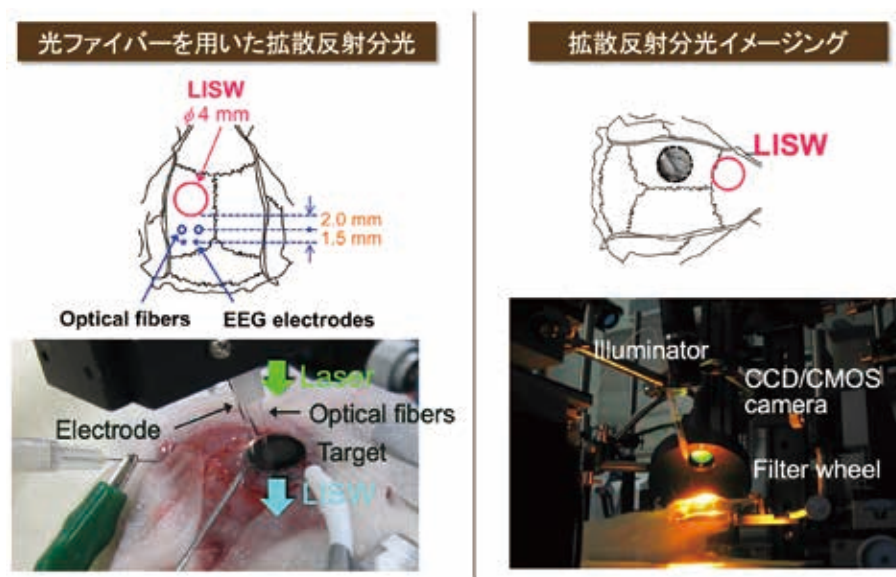


図2. LISWを適用したラット脳の拡散反射分光法によるリアルタイム観測法。



図3. LISW適用ラット脳で観察された現象の図解。

分光法)。拡散反射分光法には、一対の光ファイバーを用いて一方のファイバーから脳に照明光を入射し、他方のファイバーで拡散反射光を受光する方法と（図2左）、イメージングする方法（図2右）がある。前者が定点観測で比較的深部の計測に適する一方、後者は観測深度が浅いながら空間情報を得ることができる。

観測した現象の図解を図3に示す。ラット脳に経頭蓋骨的にLISWを適用すると、まず適用箇所を起点に大脳皮質拡張性脱分極（cortical spreading depolarization: CSD）が発生することがわかった。CSDは神経細胞が集団的に、膜電位がほぼ完全に消失するほどの強い脱分極を起こし、その状態が脳波の抑制を伴いながら大脳皮質内を伝搬する現象で、大量のエネルギー消費を伴い、組織のバイアビリティー低下を招くことが知られている²⁵⁾。このとき脳表血管に一過性の血管拡張と高酸素状態が生じるが、その後一転して低酸素血症が発生し、それが長時間（1～3時間）続いた。CSDは片頭痛やくも膜下出血等の様々な中枢神経疾患の病態との関

わりが知られるが、衝撃波の直接的刺激により発生することがわかったのは初めてである。このCSDの発生は、頭蓋骨直下にある硬膜血管の破綻によるカリウムイオンの漏出が起点になっていると推察され、上述した衝撃波の反射に伴う負圧の発生が関与している可能性がある。以下に実際の計測例について説明する。

1. 光ファイバーを用いた拡散反射分光計測¹⁴⁾

麻酔下にラット頭部を固定し、頭蓋骨上に上記ターゲットを置き、その近傍に光ファイバー対（コア径800 μm ，中心間隔2 mm）を配置した。また頭蓋骨に小孔を作製して電位計測用のAg-AgCl電極を脳表に接触させた。一方のファイバーからハロゲンランプの広帯域光（400–1000 nm）を脳に入射し、他方で拡散反射光を検出して分光解析を行った。ターゲットに532 nm QスイッチNd:YAGレーザー（スポット径4 mm，フルエンス1 J/cm²）を1パルス照射してLISW（ピーク圧力約86 MPa，力積約14 Pa·s）を発生させ、適用直後から1時間、拡散反射光

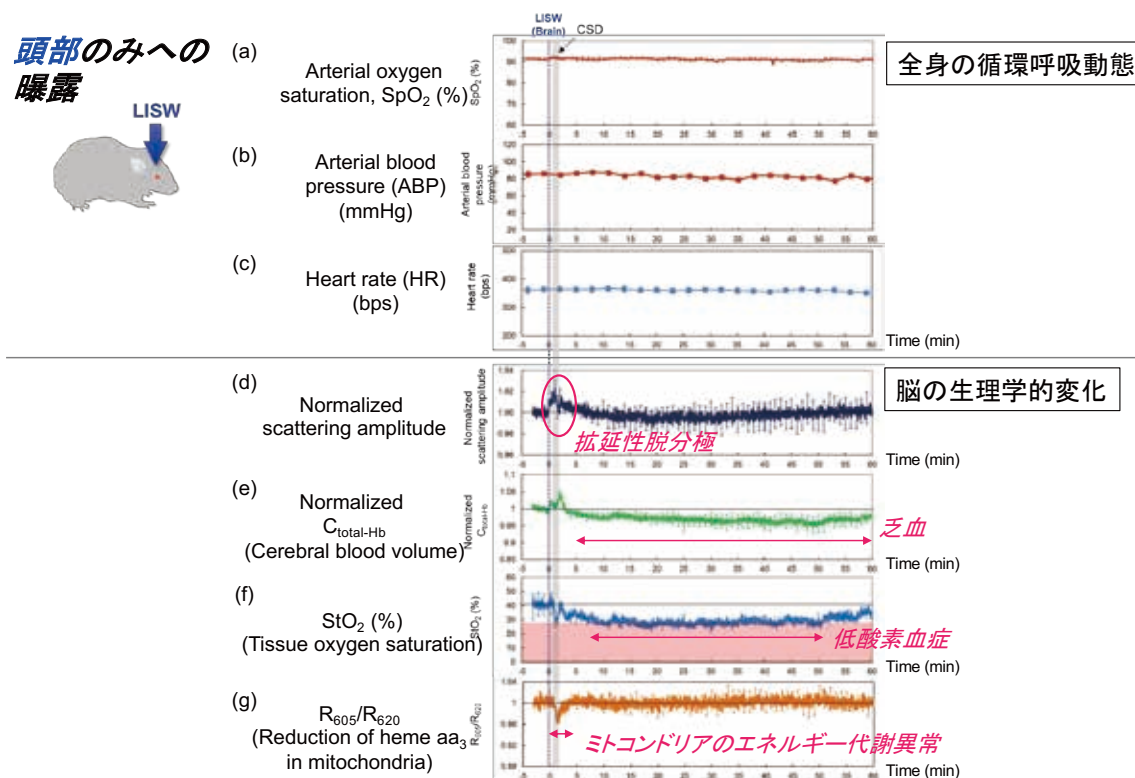


図4. LISW適用ラット脳の光ファイバーを用いた拡散反射分光計測結果¹⁴⁾。(a)動脈血酸素飽和度, (b)血圧, (c)心拍数, (d)脳の光散乱信号, (e)血液量(総ヘモグロビン濃度), (f)組織酸素飽和度(総ヘモグロビン濃度に対する脱酸素化ヘモグロビン濃度の割合), (g)ミトコンドリアのエネルギー代謝に関する信号。文献¹⁴⁾より転載。Kawauchi S, Yoshida K, Osawa T, et al., *J Neurotrauma*, 2022, © Kawauchi S, Yoshida K, Osawa T, et al., CC BY 4.0.

を計測した。得られた拡散反射スペクトルから、重回帰分析により酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度および散乱振幅を推定した²⁶⁾。さらに605 nm/620 nmの信号比を用いて、シトクロムcオキシダーゼ (CcO) の酸化還元状態を指標としたミトコンドリアのエネルギー代謝異常を評価した。加えて、パルスオキシメータおよび非観血式血圧計を用いて全身の循環呼吸動態を同時記録した。

図4に、動脈血酸素飽和度、血圧、心拍数、脳の光散乱信号、血液量、組織酸素飽和度、ならびにミトコンドリア代謝関連信号の時間変化を示す。全身循環動態に有意な変化は認められなかった一方で、LISW適用直後から約4分間、脳の光散乱信号は著明に変動した。この変化はミトコンドリア代謝異常、脳波抑制、電位の陰性シフトを伴っており、CSDの発生を示す所見であった。その間、脳血液量と組織酸素飽和度は一過性に増加後、減少に転じ、その後乏血および低酸素状態が長時間持続した。

2. 拡散反射分光イメージング¹⁵⁾

上述した衝撃波による脳の血行動態異常につ

いて、頭蓋骨に観察窓を作製し脳表における血液量と組織酸素飽和度を画像化した。図5に組織酸素飽和度のイメージング結果(擬似カラー表示)を示す。LISWを適用すると、直後に細静脈の収縮と組織酸素飽和度の低下が観測され(1 min 11 s)、その後CSDの伝搬に伴い一過性に細動脈が拡張し、酸素飽和度は著明に増加した(1 min 21 s~2 min 29 s)。その後一転して組織酸素飽和度は大きく減少し(t=3 min 26 s以降)、強い低酸素血症が1時間以上持続した¹⁵⁾。

上記の結果に基づき、脳血液量と組織酸素飽和度を3つの領域(細動脈、細静脈、脳実質)に分けて解析した結果を図6に示す(n=4)。脳血液量の変化に比べ組織酸素飽和度の変化がより顕著であり、特に静脈および脳実質における酸素飽和度の低下が大きいことがわかった¹⁵⁾。各領域の酸素飽和度に基づき、酸素摂取率を算出した結果を図7に示す。CSD伝搬後の酸素飽和度が大きく低下した時間帯(t₃~t₅)に、酸素摂取率は有意に増加していることがわかった¹⁵⁾。これにより、衝撃波によるCSD発生後、脳組織では酸素供給不足と過剰な酸素消費の両

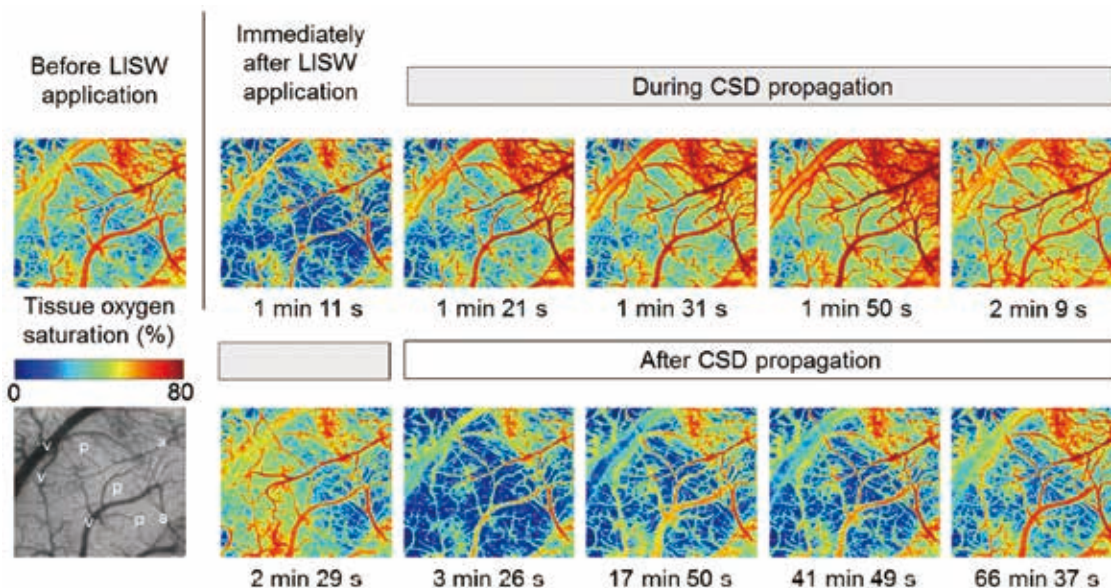


図5. LISW適用ラット脳の拡散反射分光イメージングによる組織酸素飽和度の解析結果¹²⁾。左下の画像は衝撃波適用前の520 nmの拡散反射画像 (a: 動脈, v: 静脈, p: 脳実質)。文献12) より転載。Kawauchi S, Okuda W, Nawashiro H, et al., *J Biomed Opt.*, 2019, © Kawauchi S, Okuda W, Nawashiro H, et al., CC BY 4.0。

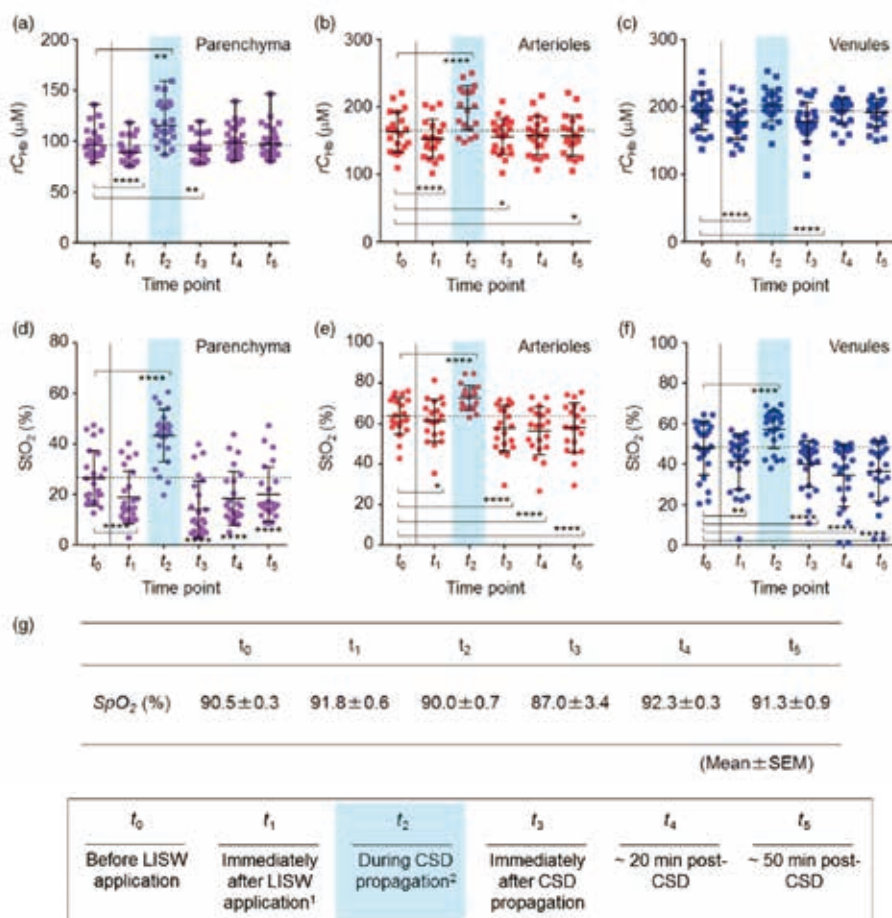


図6. LISW適用ラット脳の脳実質 (a,d), 細動脈 (b,e), および細静脈 (d,f) における総ヘモグロビン濃度 (a-c) と組織酸素飽和度 (d-f) の変化 (n=4) ¹²⁾。文献12) より転載。Kawauchi S, Okuda W, Nawashiro H, et al., *J Biomed Opt.*, 2019, © Kawauchi S, Okuda W, Nawashiro H, et al., CC BY 4.0。

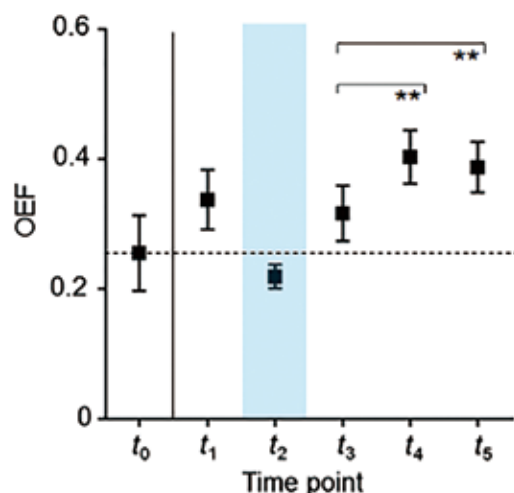


図7. LISW適用ラット脳の酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) の時間変化¹²⁾。t₀~t₅の各時刻は、LISW適用前 (t₀)、LISW適用直後 (t₁)、CSD伝搬中 (t₂)、伝搬直後 (t₃)、伝搬後20 min (t₄)、伝搬後50 min (t₅)である。文献12)より転載。Kawauchi S, Okuda W, Nawashiro H, et al., *J Biomed Opt.*, 2019, © Kawauchi S, Okuda W, Nawashiro H, et al., CC BY 4.0。

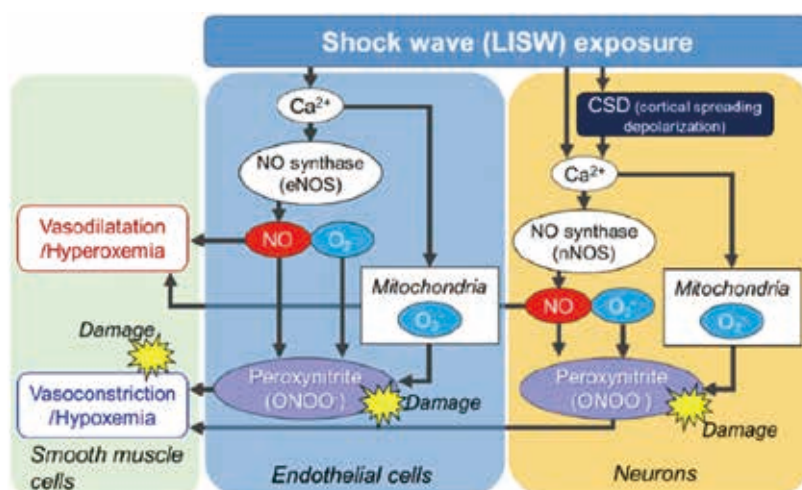


図8. 衝撃波が引き起こす脳の血行動態異常に一酸化窒素 (NO) が関与するメカニズム (仮説) の模式図。本プロセスには血管内皮細胞 (ブルー)、神経細胞 (イエロー)、平滑筋細胞 (ライトグリーン) が関与し、衝撃波の直接的な力学刺激や、衝撃波による CSD の発生を介した細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が起点となる。

方またはいずれかが起きていることが示された。物理刺激により脳が長時間低酸素になる現象は他に例が見当たらず、そのメカニズムが新たな疑問として浮上した。著者らは、衝撃波による脳の血行動態異常の発生に、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) が関与しているとの仮説を立てた。

衝撃波による血行動態異常に関する仮説

図8に衝撃波による脳の血行動態異常にNOが関与するメカニズムの仮説を示す¹⁸⁾。衝撃波の直接的な力学作用、および衝撃波によって神

経細胞に生じるCSDは、血管内皮細胞内、神経細胞内のカルシウム (Ca^{2+}) 濃度を上昇させ、NO合成酵素を活性化してNOの産生を増加させる。NOの産生はスーパーオキシドアニオン (O_2^-) の生成を伴い、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇もまた、ミトコンドリアの活性酸素の産生を促進するため O_2^- が生成し、これらがNOと反応することにより細胞毒性の強いパーオキシナイトライト (ONOO-) が生成される。ONOO-は血管構造の損傷を来す原因物質であるため、持続的な血管収縮・低酸素血症を引き起こす。

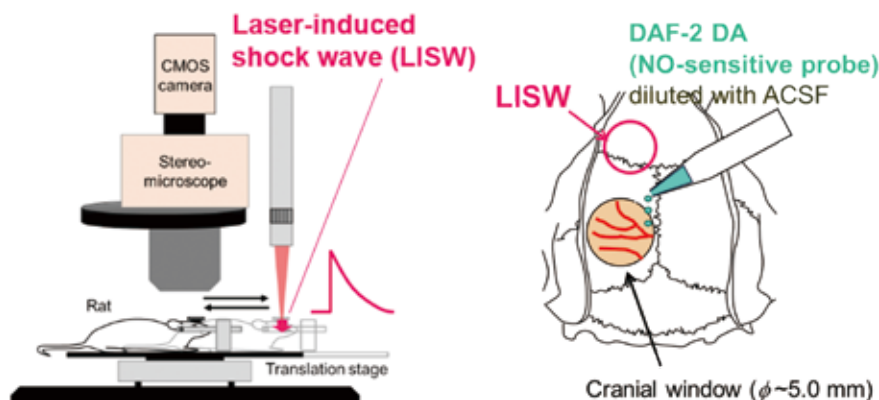


図9. LISWを適用したラット脳のin vivo NOイメージングの実験装置図(左)とラット脳表へのNO蛍光プローブの適用(右)。

ラット脳における一酸化窒素のin vivoイメージング

NO仮説の検証のため、LISWを適用したラット脳におけるNOのin vivoイメージングを行った¹⁸⁾。NO検出には細胞内蛍光プローブDAF-2DAを用いた。本物質は細胞内で加水分解されDAF-2となり、NOと反応して緑色蛍光を発するDAF-2Tへと変化する。麻酔下で左頭頂部に直径約5 mmの開頭窓を作製し、脳表にDAF-2DAを滴下後、透明窓で被覆し、前頭部側にLISW (14 Pa·s, 直径4 mm) を適用して脳表を実体蛍光顕微鏡で観察した(図9)。実験は、sham control (Group 1), CSD発生群 (Group 2), CSD発生+L-NAME² (NO合成酵素阻害剤) 投与群 (Group 3), CSD非発生群 (Group 4) の4群で行った¹⁸⁾。

図10にGroup 2のラットの代表的な結果を示す¹⁸⁾。図10aおよび10hがLISW適用前の画像を示す。LISWを適用すると、直後に動脈血管壁においてNOの産生を示す蛍光が増加し(図10b), CSDの伝搬に伴って一旦減少した(図10c)。これはCSDに伴う組織pH低下による蛍光の減衰によるものと考えられる。CSDが通過すると、血行動態異常の開始(衝撃波適用後約7分)にほぼ一致してさらなる蛍光強度の増加を認めた(図10d-f)。図10iおよび10jはLISW適用60 min後の画像とその拡大像を示す。動脈血管壁に明瞭なNO由来蛍光が確認される。一方、

静脈血管壁には蛍光がほとんど見られず、この違いは動脈と静脈の血管平滑筋細胞の構造や機能の違いによると推察している。

各時刻の血管の蛍光のラインプロファイルを解析し、時間順に並べて疑似カラー表示した結果を図11a-dに示す¹⁸⁾。Group 2 (CSDあり) では、衝撃波によるCSD発生後、NO産生とともに血管収縮が起きる様子が観察された(図11b)。Group 3 (L-NAME投与) では、蛍光の増加が抑えられ血管収縮も見られない(図11c)。Group 4 (CSDなし) では衝撃波適用直後から動脈血管壁におけるNOの産生増大が認められた(図11d)。全ラットについて複数の動脈血管を対象に同様の解析を行い、血管壁における蛍光強度の時間変化を求め、各群で平均した結果を図11e-hに示す¹⁸⁾。Group 2における蛍光強度の増加率は、衝撃波適用後40分で最大15%に達した。この蛍光増加はL-NAME投与により顕著に抑制され(図11g), 衝撃波によるNO産生にNO合成酵素が関与していることが示された。CSDが発生しなかったGroup 4では、蛍光の増加率が最大10%を越え、衝撃波単独でもNOの産生が増加することを示している。以上の結果は、衝撃波によるNOの産生には衝撃波単独およびCSDの両方が関与していることを示唆しており、著者らのNO仮説を支持している。衝撃波によるNO産生は、血行動態異常を来すのみならず、脳血管に傷害を与え血液脳関門の破綻

² L-NAME (*L*^ω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride) は、NO合成酵素を非選択的に阻害する薬剤であり、仮説にあるNO産生の関与を検証する目的で使用した。

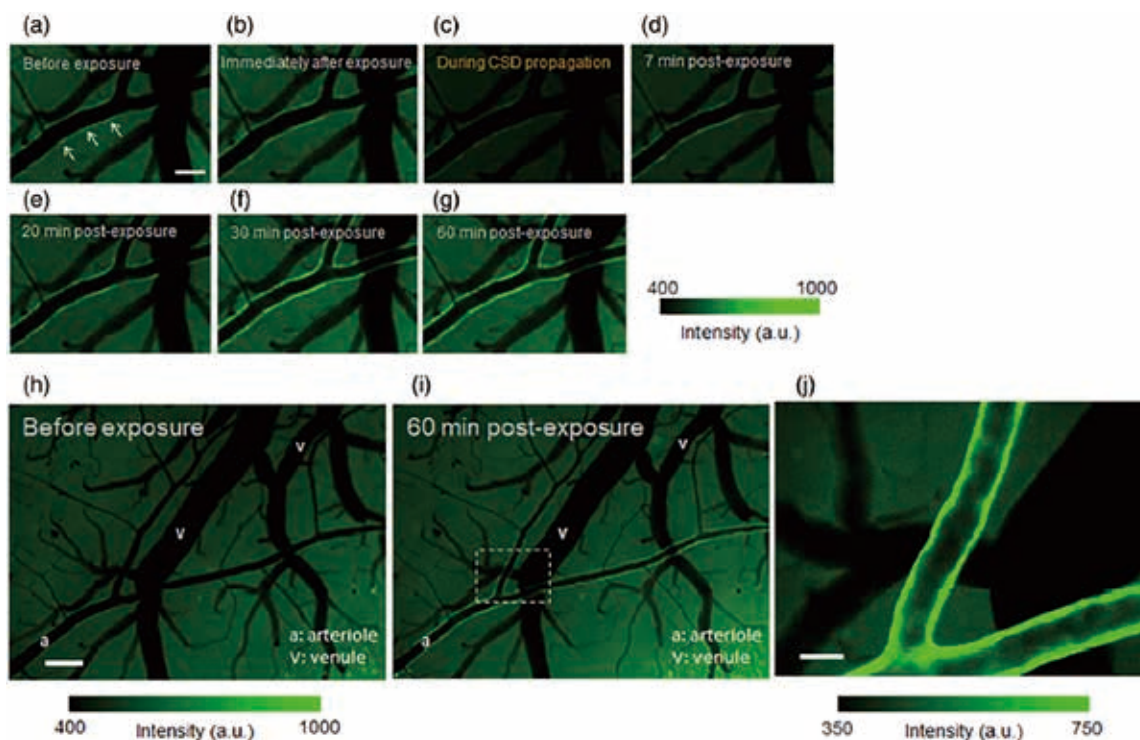


図10. LISWを適用したラット脳の *in vivo* NO イメージングの結果¹⁵⁾。a から g, および h と i は, 記載する各時刻の画像で緑色蛍光が NO の産生を表す。j は i の破線部分の拡大像。スケールバーはそれぞれ 100 μm (a), 200 μm (h), 50 μm (j) を表す。h および i 中の a は細動脈, v は細静脈を示す。文献 15) より転載。Kawauchi S, Inaba M, Muramatsu Y, et al., *J Neurosci Res.*, 2023, © Kawauchi S, Inaba M, Muramatsu Y, et al., CC BY 4.0.

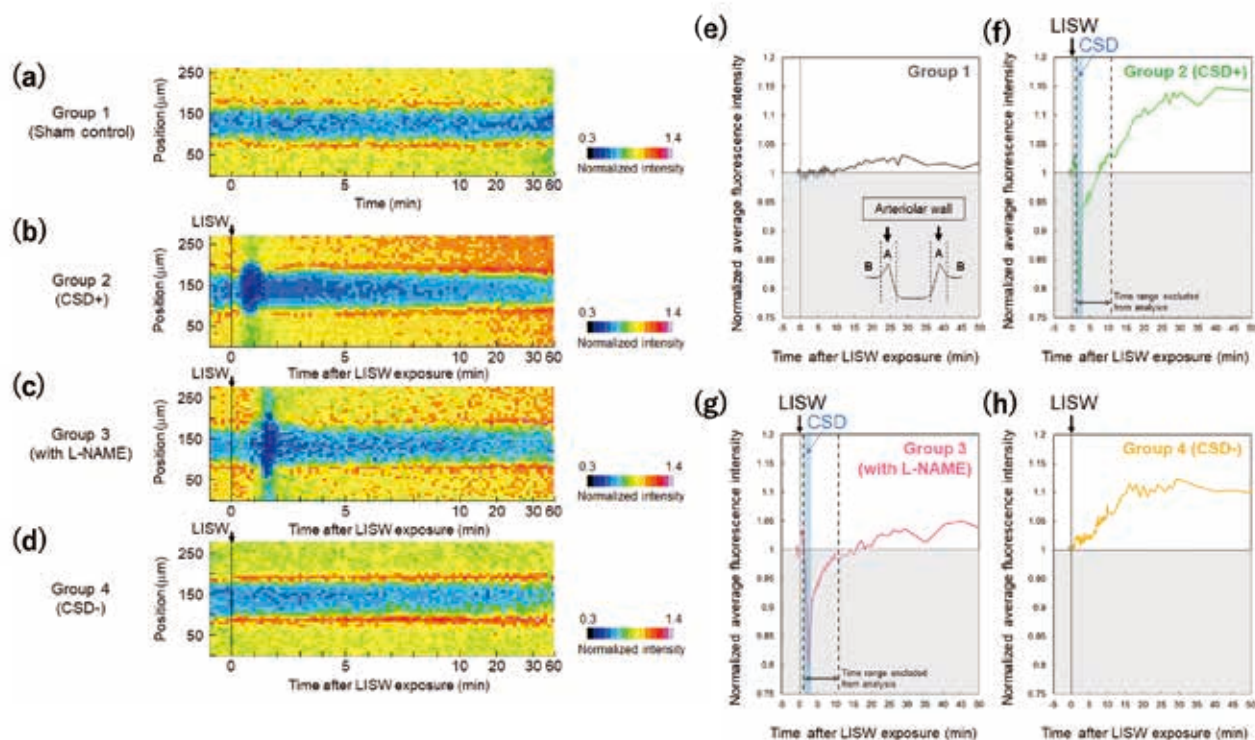


図11. LISWを適用したラット脳の動脈血管壁におけるNO由来蛍光のラインプロファイルの解析結果¹⁵⁾。各群の蛍光ラインプロファイルの時間変化の代表例 (a-d) と血管壁における蛍光強度の平均 ($n=4$) の時間変化 (e-h)。文献15) より転載。Kawauchi S, Inaba M, Muramatsu Y, et al., *J Neurosci Res.*, 2023, © Kawauchi S, Inaba M, Muramatsu Y, et al., CC BY 4.0.

や炎症に関与する可能性があり²⁷⁾、関連する反応を抑制することが病態の制御に重要と考えられる。

結 語

LISWの特性を活かし、衝撃波に曝露したラット脳のリアルタイム観察を行い、拡張性脱分極の発生と脳の血行動態異常（低酸素血症）を観察するとともに、この現象にNOの産生増大が関与する可能性について示した。衝撃波によるNOの発生は、bTBIの病態への関与がこれまでも報告されていたが²⁷⁾、本研究は衝撃波によるNOの産生を初めて可視化したものであり、LISWならではの成果といえる。衝撃波が引き起こす最初の現象は、その後の病理の進展を理解する上で極めて重要であり、LISWがbTBIの病態・メカニズムの解明に今後さらに威力を発揮することが期待される。

謝 辞

本研究は、防衛医学先端研究（平成27年度～令和元年度、爆傷・衝撃波損傷研究、オーガナイザー 齋藤大蔵教授）および防衛医学基盤研究A（令和2年度～5年度、頭部爆傷のメカニズム解明・モデル化と医学対処法に関する国際共同研究、主任研究者 佐藤俊一教授）の一環として行われた。本稿で紹介した研究で、共同研究者として特にお世話になった苗代弘氏（所沢中央病院）、西館泉氏（東京農工大学）、Ibolja Cernak教授（Thomas F. Frist, Jr. College of Medicine, Belmont University）、足立健教授（防衛医科大学校内科学講座循環器内科）に深甚なる感謝の意を表します。

利 益 相 反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) <https://www.health.mil/Military-Health-Topics/Centers-of-Excellence/Traumatic-Brain-Injury-Center-of-Excellence/DOD-TBI-Worldwide-Numbers> (accessed 2024-07-19)
- 2) Mac Donald CL, Johnson AM, Cooper D, et al.: Detection of blast-related traumatic brain injury in U.S. military personnel. *N Engl J Med.* 364: 2091-2100, 2011.

- 3) Couch JR, Stewart KE.: Headache Prevalence at 4-11 Years After Deployment-Related Traumatic Brain Injury in Veterans of Iraq and Afghanistan Wars and Comparison to Controls: A Matched Case-Controlled Study. *Headache.* 56: 1004-1021, 2016.
- 4) Good CH, Brager AJ, Capaldi VF, et al.: Sleep in the United States Military. *Neuropsychopharmacology.* 45: 176-191, 2020.
- 5) Mac Donald CL, Barber J, Jordan M, et al.: Early Clinical Predictors of 5-Year Outcome After Concussive Blast Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol.* 74: 821-829, 2017.
- 6) DePalma RG, Burris DG, Champion HR, et al.: Blast injuries. *N Engl J Med.* 352: 1335-1342, 2005.
- 7) Kazmirchuk A, Yarmoliuk Y, Lurin I, et al.: Ukraine's Experience with Management of Combat Casualties Using NATO's Four-Tier "Changing as Needed" Healthcare System. *World J Surg.* 46: 2858-2862, 2022.
- 8) Zhang JK, Botterbush KS, Bagdady K, et al.: Blast-Related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermobaric Explosives: Implications for the War in Ukraine. *World Neurosurg.* 167: 176-183, 2022.
- 9) Carr W, Stone JR, Walilko T, et al.: Repeated Low-Level Blast Exposure: A Descriptive Human Subjects Study. *Mil Med.* 181: 28-39, 2016.
- 10) Cernak I, Stein DG, Elder GA, et al.: Preclinical modelling of militarily relevant traumatic brain injuries: Challenges and recommendations for future directions. *Brain Inj.* 31: 1168-1176, 2017.
- 11) Readnower RD, Chavko M, Adeeb S, et al.: Increase in blood-brain barrier permeability, oxidative stress, and activated microglia in a rat model of blast-induced traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 88: 3530-3539, 2010.
- 12) Yeoh S, Bell ED, Monson KL.: Distribution of blood-brain barrier disruption in primary blast injury. *Ann Biomed Eng.* 41: 2206-2214, 2013.
- 13) Garman RH, Jenkins LW, Switzer RC 3rd, et al.: Blast exposure in rats with body shielding is characterized primarily by diffuse axonal injury. *J Neurotrauma.* 28: 947-959, 2011.
- 14) Sato S, Kawauchi S, Okuda W, et al.: Real-time optical diagnosis of the rat brain exposed to a laser-induced shock wave: observation of spreading depolarization, vasoconstriction and hypoxemia-oligemia. *PLoS One.* 9: e82891, 2014.
- 15) Kawauchi S, Okuda W, Nawashiro H, et al.: Multispectral imaging of cortical vascular and hemodynamic responses to a shock wave: observation of spreading depolarization and oxygen supply-demand mismatch. *J Biomed Opt.* 24: 1-17, 2019.
- 16) Jitsu M, Niwa K, Suzuki G, et al.: Behavioral and Histopathological Impairments Caused by Topical Exposure of the Rat Brain to Mild-Impulse Laser-Induced Shock Waves: Impulse Dependency. *Front Neurol.* 12: 621546, 2021.
- 17) Kawauchi S, Yoshida K, Osawa T, et al.: Effects of Isolated and Combined Exposure of the Brain and Lungs to a Laser-Induced Shock Wave(s) on Physiological and Neurological Responses in Rats. *J*

- Neurotrauma*. 39: 1533-1546, 2022.
- 18) Kawauchi S, Inaba M, Muramatsu Y, et al.: In vivo imaging of nitric oxide in the male rat brain exposed to a shock wave. *J Neurosci Res*. 101: 976-989, 2023.
 - 19) Kawauchi S, Kono A, Muramatsu Y, et al.: Meningeal Damage and Interface Astroglial Scarring in the Rat Brain Exposed to a Laser-Induced Shock Wave(s). *J Neurotrauma*. Published online May 8, 2024.
 - 20) Cernak I, Noble-Haeusslein LJ.: Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 30: 255-266, 2010.
 - 21) Needham CE, Ritzel D, Rule GT, et al.: Blast Testing Issues and TBI: Experimental Models That Lead to Wrong Conclusions. *Front Neurol*. 6: 72, 2015.
 - 22) Kuriakose M, Skotak M, Misistia A, et al.: Tailoring the Blast Exposure Conditions in the Shock Tube for Generating Pure, Primary Shock Waves: The End Plate Facilitates Elimination of Secondary Loading of the Specimen. *PLoS One*. 11: e0161597, 2016.
 - 23) Rosenfeld JV, McFarlane AC, Bragge P, et al.: Blast-related traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 12: 882-893, 2013.
 - 24) Nakagawa A, Manley GT, Gean AD, et al.: Mechanisms of primary blast-induced traumatic brain injury: insights from shock-wave research. *J Neurotrauma*. 28: 1101-1119, 2011.
 - 25) Ayata C, Lauritzen M.: Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev*. 95: 953-993, 2015.
 - 26) Kawauchi S, Nishidate I, Uozumi Y, et al.: Diffuse light reflectance signals as potential indicators of loss of viability in brain tissue due to hypoxia: charge-coupled-device-based imaging and fiber-based measurement. *J Biomed Opt*. 18: 15003, 2013.
 - 27) Logsdon AF, Schindler AG, Meabon JS, et al.: Nitric oxide synthase mediates cerebellar dysfunction in mice exposed to repetitive blast-induced mild traumatic brain injury. *Sci Rep*. 10: 9420, 2020.

Study of blast-induced traumatic brain injury using laser-induced shock wave: Real-time observation of the rat brain exposed to a shock wave

Satoko KAWAUCHI¹ and Shunichi SATO²

J. Natl. Def. Med. Coll. (2026) 51 (3) : 79 – 89

Abstract: Most patients suffering from blast-induced traumatic brain injury (bTBI) have been diagnosed as having mild bTBI in the acute phase, but many of them show chronic symptoms such as higher brain dysfunction, migraine, depression and anxiety. However, its neuropathology and mechanisms remain unclear. We have been using a laser-induced shock wave(s) (LISW[s]) for investigating bTBI. An LISW is a pure shock wave without a wind, and its spatially confined nature enables targeted exposure and real-time monitoring of the tissue. We performed real-time diffuse reflectance spectroscopy and DC potential measurements for the rat brain exposed to an LISW and observed the occurrence of cortical spreading depolarization, which was followed by long-lasting hypoxemia. The evaluation of oxygen extraction fraction revealed inadequate oxygen supply and/or excessive oxygen consumption in the brain. We hypothesized that nitric oxide (NO) was involved in such hemodynamic abnormalities. To validate this, we performed in vivo imaging of NO using an NO-sensitive fluorescent probe and observed significant increases in the NO-originating fluorescence mainly along arterioles, which coincided with the onset of hemodynamic abnormality. The application of an NO synthase inhibitor suppressed NO production, suggesting that shock wave-induced hemodynamic abnormalities can be mitigated by controlling NO-related reactions.

Key words: blast-induced traumatic brain injury / shock wave / laser-induced shock wave / cortical spreading depolarization / long-lasting hypoxemia / diffuse reflectance spectroscopy / nitric oxide / in vivo imaging