16 回循環器再生医療研究会．東京，11 月．
2）横尾　隆．心腎連関をふまえた治療戦略．Innovation Diagnosis Therapy（IDT）Conference. 東京，4 月．
3）横尾　隆．（シンポジウム：再生医療の現状と展望）臨床応用に向けた腎臓再生医療の現状と展望．第 129 回成医会．東京，10 月．
4）横尾　隆．成体幹細胞の Cell Biology と Therapeutic utility．東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所セミナー．東京，10 月．
5）横尾　隆．発生プログラムを利用した臓器再生法の開発－ CKD 治療の抜本的改革をめざして－．山梨腎再生医学研究会．山梨，10 月．

神経科学研究部・神経生理学研究室

教　授：加藤　総夫　　神経生理学
講　師：渡部　文子　　神経生理学

教育・研究概要

当研究室の独自の研究テーマである①情動形成神経ネットワークにおけるシナプス可塑性機構に関する研究，および，②グリア－ニューロン連関の細胞機構に関する研究を中心に進めるとともに，学内外の他講座などとの共同研究を進め，以下の成果を挙げた。

Ⅰ．慢性痛における情動障害の脳機能の解明

痛みの苦痛は進化的に早期に獲得された根源的生物機能である。痛みが臨床医学的に重要な問題であるのは，それが患者を苦しめるからにほかならない。痛みの苦痛がどのような脳内機構によって成立しているのか，という問題に神経生理学からこたえるべく研究を進めている。

有痛性糖尿病神経障害モデルにおける負情動の生成および増強機構を解明するために，ストレプトゾシン誘発慢性神経障害性疼痛モデル動物を作成し，扁桃体シナプス伝達を評価したところ，腕傍核－扁桃体中心核シナプスのみに特異的な増強が生じる事実が明らかになった（星薬科大学・薬物治療学との共同研究）。また，同糖尿病モデル動物では，ノルアドレナリン・トランスポーター，および，ドーパミン β 水酸化酵素の発現が亢進し，DSP-4 を用いたノルアドレナリン神経の選択的破壊によってこれらが大部分消失する事実を確認した。有痛性糖尿病性神経障害の治療薬として承認され近年第 1 選択薬として用いられているセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の作用機序がこの過剰発現したノルアドレナリン・トランスポーターの機能阻害によるノルアドレナリン濃度制御破綻の改善にある可能性を証明した（糖尿病・代謝・内分泌内科学との共同研究）。大学院生木下　淳による同内容の発表は日本生理学会第 90 回大会で佐川喜一賞を獲得した。また，この腕傍核－扁桃体中心核シナプスの選択的かつ特異的活性化を行うために光遺伝学的手法を導入して，起始核へのチャネルロドプシン導入と終止核での光刺激によるシナプス伝達光活性化技術を開発した。また，遺伝子組換え動物あるいは遺伝子導入動物において，十分な発現時間を設け，成熟

下での行動評価を行う上で，成熟動物から摘出した脳スライスでの電気生理学・光生理学的手法を用いた活性化と記録は必須であり，このための必須基盤技術である成熟動物脳摘出法を新たに開発した（科学研究費挑戦的萌芽研究および公益財団法人光科学技術研究振興財団の補助を受けて推進した）。

Ⅱ．恐怖情動の形成・消去に関わる神経機構の解明

心的外傷ストレス症候群の発症機構や治療法の開発には，情動学習の形成と消去の神経機構の理解が必須である。情動学習の責任部位である扁桃体局所神経回路の可塑性の基盤機構を解明するため，情動記憶の形成と消去の基盤となる扁桃体シナプス伝達の解析を進めるとともに，情動依存的学習行動における生理的意義を検討するため，恐怖条件付け学習行動解析システムにおいて条件付け動物における扁桃体機能の変化を評価した。恐怖条件付けによって扁桃体に直接投射する侵害受容経路である腕傍核・扁桃体中心核路のシナプス増強が生じる事実を世界で初めて示した（科学技術振興機構 JST さきがけ研究（代表研究者・渡部）による補助を受けた）。

Ⅲ．虚血・低酸素時におけるニューロン間シナプス伝達維持におけるグリア細胞の意義の解明

ニューロン活動を支えるエネルギー供給源としてのアストロサイトからのモノカルボン酸輸送系のシナプス伝達における意義の解明を進めた。低酸素脆弱性の低い延髄孤束核から膜電位およびシナプス電流を記録し，モノカルボン酸トランスポーター阻害薬の影響を観察した。アストロサイトからの乳酸供給は膜電位の維持にはほとんど寄与せず，シナプス後応答の維持，ならびに，シナプス前小胞内グルタミン酸含有量の維持に寄与することによって興奮性シナプス伝達の維持を担う，という事実を明らかにした（科学研究費補助金新学術領域「脳内環境」の補助を受けた）。

Ⅳ．点頭てんかんの成長後遠隔期脳機能に及ぼす影響の細胞機構に関する研究

点頭てんかんなどの乳幼児時期発症の年齢依存性てんかん症候群は，発作抑制が得られても成長期の学習・行動異常と関連する。近年開発された点頭てんかんモデル動物を用いて，成熟後遠隔期の高次脳機能の異常を神経生理学および形態学的手法によって明らかにすることを目的とし，母胎ステロイド処置および生後約 2 週齢での NMDA 処理による点頭てんかんモデルを作製し，成熟後 8 〜10 週齢で海馬を摘出し，細胞外記録法によって長期増強を評価したところ，モデル群において長期増強の形成異常が見出された。

Ⅴ．情緒社会性に影響を及ぼす食品中化学物質の影響評価に関する神経機能毒性学的研究

自閉症スペクトラム障害などの発達障害には環境因子も関与している。食品などから摂取される化学物質が情緒社会性に及ぼす影響を評価する方法を開発するための基盤知見を確立するため，幼弱時もしくは妊娠中に化学物質暴露された動物の脳を摘出し，ヒトおよび実験動物において情緒社会性の発現に関与することが報告されている扁桃体ニューロンの興奮性を記録・解析し，その細胞興奮性に及ぼす影響の網羅的な評価法「neuroexcitome」解析手法を開発した（内閣府食品安全委員会の委託研究として進めた）。

「点検・評価」

本年度も高水準の国際的活動を続け，国際的に高い評価を受けた。ユニット中枢神経系における神経生理学の講義，研究室配属，選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育，および，派遣大学院生，臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生の研究指導においても十分な成果を上げた。研究室配属で配属された学生はその後も高度な実験を放課後などに進め成果を上げた。名実ともに本学の神経科学研究および教育の中心として高水準の活動が続いている。

昨年度に引き続き，本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として,「神経機能研究の最前線」セミナーを「医学研究の基礎を語り合う集い」として開催した（5 月 11 日繁冨英治博士（山梨大学），5 月 29 日 Olivier Pascual 博士（仏 INSERM），2 月 25 日釣木澤朋和博士（味の素㈱イノベーション研究所））。

室長・加藤は，一般社団法人日本生理学会副理事長（学術研究担当）に就任した。今年度も厚生労働省薬事審議会第 1 部会委員，文部科学省科学研究費専門委員を務めた。本学動物実験委員会委員長およびホームページ委員会副委員長を務めた。生理学研究所国際ワークショップ「感覚と情動を結ぶ神経機構の可塑性」を主催した（9 月 13〜15 日，岡崎カンファレンスホール）。日本自律神経学会第 65 回総会プログラム委員長を務めた。国際脳科学機構アジア神経科学スクールの招聘講師を務めた（5 月 17〜24 日テヘラン市）日本生理学会日本医学会評議員，

同学術研究委員会委員長，国際プリン学会組織委員を務めた。NeuroReport 誌および Molecular Pain 誌 Editorial Board を務めた。加藤，渡部ともに，本年度も神経生理学関連一流国際誌の論文査読を数多く務めた。

以上，本研究室は学外の重要な委員会や各学会の活動に貢献従事するとともに，多くの競争的研究費を獲得して研究活動を活発に進めていることに加え，医学科講義，大学院教育，および，各種委員会活動など学内の教育研究活動にも大いに貢献している。神経機能に興味を持つ学生数の増加もあいまって，これらの活動が今後増えこそすれ減ることはないと予想されるので，その中で論文執筆の効率化をいかにして図るか，また，すでに飽和状態に達している限られた研究室面積をどうやって有効活用していくかが今後の喫緊の課題である。さらに，本学の神経科学教育・研究の場としての研究室，および，神経科学研究部の発展的なあり方の展望を立てることが戦略的に必要な時期に来ている。

研　究　業　績

Ⅰ．原著論文

1）Nakao A, Takahashi Y, Nagase M, Ikeda R, Kato F. Role of capsaicin-sensitive C-fiber afferents in neuropathic pain-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. Mol Pain 2012 ; 8 : 51.

2）Watabe AM, Ochiai T, Nagase M, Takahashi Y, Sato M, and Kato F. Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice. Mol Brain 2013 ; 6 : 11.

Ⅱ．総　　説

1）高橋由香里，加藤総夫.【慢性疼痛の up to date】(Part1) 慢性疼痛の基礎的研究　非視床性疼痛機構における慢性疼痛関連可塑性　慢性疼痛と扁桃体. Bone Joint Nerve 2012 ; 2(2) : 249-52.

2）池田　亮, 加藤総夫.【慢性疼痛の up to date】(Part1) 慢性疼痛の基礎的研究　序説：慢性疼痛の形成機序に関する最新の研究動向. Bone Joint Nerve 2012 ; 2(2) : 209-15.

Ⅲ．学会発表

1）Kato F, Imura T. Opto-physiological approach in revealing spatiotemporal dynamics of presynaptic P2X receptor activation and subsequent transmitter release in *ex-vivo* brain slices. Purine 2012. Fukuoka, May.

2）Takahashi Y, Katayama A, Nagase M, Moriguchi T, Sato K, Kato F. Electrophysiological and transcriptomic identification of the remote influence in the central amygdala following single postnatal administration of valproate in rats. 8th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Barcelona, July. [FENS Forum Abstracts 2012 ; 938]

3）Nagase M, Takagi S, Watabe AM, Kato F. Regional difference in monocarboxylate transport-dependence of neuronal and synaptic activities in the rat brain. 8th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Barcelona, July. [FENS Forum Abstracts 2012 ; 2543]

4）Nagase M, Takagi S, Watabe AM, Kato F. Regional difference in monocarboxylate transport-dependence of neuronal and synaptic activities. Multidisciplinary Approaches to Quantify Astrocyte Neuron Signaling (a satellite event of 8th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience). Barcelona, July.

5）永瀬将志，高木　聡，渡部文子，加藤総夫．神経活動維持のモノカルボン酸輸送依存性の部位差．2012年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ．仙台，7月．

6）Takahashi Y, Nakao A, Nagase M, Ikeda R, Kato F. Neuropathic pain-linked synaptic potentiation in nociceptive amygdala requires C fiber afferents. NIPS (National Institute for Physiological Sciences) International Workshop 2012 : Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link. Okazaki, Sept.

7）Ochiai T, Takahashi Y, Asato M[1)], Watabe AM, Ohsawa M (Nagoya City Univ), Kamei J[1)] ([1]Hoshi Univ), Kato F. Selective potentiation of the parabrachial-amygdaloid synaptic transmission in the streptozotocin model of diabetes mellitus in the mice. NIPS (National Institute for Physiological Sciences) International Workshop 2012 : Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link. Okazaki, Sept.

8）Watabe AM. Fear-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. NIPS (National Institute for Physiological Sciences) International Workshop 2012 : Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link. Okazaki, Sept.

9）木下　淳，高橋由香里，渡部文子，宇都宮一典，加藤総夫．有痛性神経障害糖尿病ラットにおけるノルアドレナリン下行性疼痛制御系の機能不全．第35回日本神経科学大会．名古屋，9月．

10）永瀬将志，渡部文子，加藤総夫．モノカルボン酸トランスポーターを介したアストロサイトによるシナ

プス活動の維持. 第 14 回応用薬理シンポジウム. 甲府, 9 月.

11）永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. 小胞グルタミン酸量の維持におけるモノカルボン酸トランスポーターによるエネルギー供給の役割（Monocarboxylate transpoter-mediated energy supply is crucial in maintaining vesicular glutamate content in central synapses of the rat）. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 9 月.

12）Ochiai T, Takahashi Y, Asato M[1)], Watabe AM, Ohsawa M（Nagoya City Univ), Kamei J[1)]([1]Hoshi Univ）, Kato F. ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスにおける腕傍核－扁桃体シナプス伝達の選択的増強（Selective potentiation of the parabrachial-amygdaloid synaptic transmissionin the streptozotocin model of diabetes mellitus in the mice）. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 9 月.

13）木下　淳, 高橋由香里, 渡部文子, 宇都宮一典, 加藤総夫. 有痛性神経障害糖尿病ラットにおけるノルアドレナリン下行性疼痛制御系の機能不全. 第 129 回成医会総会. 東京, 10 月.

14）Kato F. Chronic pain-induced amygdala plasticity – Role of C fiber afferents –. International Conferences of Physiological Sciences 2012. Suzhou, Nov.

15）Takahashi Y, Nakao A, Nagase M, Kato F. Elimination of C fiber afferents with neonatal capsaicin treatment does not affect tactile allodynia but prevents central amygdala synaptic potentiation in the neuropathic pain models. Neuroscience 2012. New Orleans, Oct.

16）Ochiai T, Takahashi Y, Asato M[1)], Watabe AM, Ohsawa M（Nagoya City Univ）, Kamei J[1)]([1]Hoshi Univ), Kato F. Bilateral potentiation of parabrachial, but not basolateral amygdala inputs, to central capsular amygdala neurons in neuropathic diabetic mice. Neuroscience 2012. New Orleans, Oct.

17）加藤総夫. 情動と自律神経－痛みを切り口とした情動研究の新潮流. 第 65 回日本自律神経学会総会. 東京, 10 月.

18）木下　淳, 高橋由香里, 渡部文子, 宇都宮一典, 加藤総夫. 有痛性神経障害糖尿病ラットにおけるノルアドレナリン下行性疼痛制御系の機能不全（Dysfunction of the noradrenergic descending nociception regulatory system in rats with painful diabetic neuropathy）. 第 90 回日本生理学会大会. 東京, 3 月.

19）高橋由香里, 加藤総夫. 侵害受容性扁桃体シナプス増強における末梢 C 線維の役割（The role of C fiber afferents in the establishment of synaptic potentiation in the nociceptive amygdala）. 第 90 回日本生理学会大会. 東京, 3 月.

20）永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. 小脳プルキンエ細胞の膜電位とシナプス伝達維持におけるモノカルボン酸トランスポーターの役割（Functional roles of monocarboxylate transporters in maintenance of membrane potential and synaptic transmission in the cerebellum）. 第 90 回日本生理学会大会. 東京, 3 月. ［J Physiol Sci 2013 ; 63(S1) : S240］

Ⅳ. 著　書

1）加藤総夫. 痛みと情動. 久保木富房（東京大学), 久保千春（九州大学), 野村　忍（早稲田大学), 不安・抑うつ臨床研究会編. 心身相関医学の最新知識. 東京：日本評論社, 2012. p.100-10.