

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
准教授：渡部 文子 神経生理学

教育・研究概要

1) 侵害受容などの有害性情報による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, 2) グリア-ニューロン連関の細胞機構に関する研究, および, 3) 年齢依存性てんかん症候群の成熟後高次脳機能に及ぼす影響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はほかならない。痛み,特に慢性痛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た。

1. 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て扁桃体シナプス伝達を評価した。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を明らかにした(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ている事実,そして,近年,有痛性糖尿病性神経障害に対する第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・トランスポーターを機能阻害することによってノルアドレナリン濃度制御破綻を改善し除痛をもたらす可能性を証明し論文報告した。また,三叉神経由来侵害受容入力による扁桃体神経回路可塑性を検討するため,口唇部炎症モデルを開発し,扁桃体シナプス増強および自発的行動の変化を評価した(科学研究費基盤研究B(研究代表者:加藤)の補助を受けて糖尿病・代謝・内分泌内科学との共同研究として推進した)。

2. 光遺伝学的手法による機能的コネクティクスの一環として,起始核へのチャン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。同技術を応用し腕傍核-扁桃体中心核間に単シナプス興奮性結合に加えて極めて強い複シナプス性フィードフォワード抑制結合がある事実を証明した。これらは,従来までの電気刺激法では解明不可能であった事実であり,本神経結合の生理学的意義の再考を迫る重要な所見である(科学研究費基盤研究B(研究代表者:加藤),若手研究B(研究代表者:高橋)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。情動学習における脊髄後角-腕傍核-扁桃体系の意義を同定するため,恐怖学習の獲得時における腕傍核GABA_A受容体活性化(興奮性の抑制)の影響を検討した。両側腕傍核にGABA_A受容体作動薬を注入したときのみ,恐怖学習の指標である音刺激誘発すくみ行動の有意な抑制が生じる事実を突き止めた。脊髄後角-腕傍核-扁桃体系を介した侵害受容情報が恐怖情動形成に関与する事実を初めて実証した重要な所見である(科学研究費基盤研究C(研究代表者:渡部)の補助を受けて推進した)。

III. シナプス伝達維持におけるグリア細胞からのモノカルボン酸輸送の意義の解明

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。モノカルボン酸トランスポーターによって輸送されるラクテートが,シナプス前小胞内グルタミン酸含有量の維持,ならびに,シナプス後応答の維持に主要な役割を担うことによって興奮性シナプス伝達を維持する事実を明らかにし,高インパクト誌に公表した(科学研究費新学術領域(研究代表者:加藤)の補助を受けて推進した)。

IV. 点頭てんかんの成長後遠隔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における成長期の学習・行動異常の神経機構を解明することを目的として,近年開発された同症候群モデル動物を用い,幼弱時に発作を示した個体は成熟後海馬シナプス伝達長期増強の異常を示す事実を明らかにした。

「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（小山隆太（東京大学薬学系研究科）（5月22日）、ミニ国際シンポジウム「情動脳科学の最前線」- 演者：野村 洋（東京大学薬学系研究科）、渡部文子（当研究室）、Andreas Lüthi 教授（バーゼル大学）（7月8日）、Swen Hülsmann 教授（ゲッティンゲン大学）（7月18日）、Angela Roberts 教授（ケンブリッジ大学）（10月2日）、Denis Le Bihan 博士（フランス原子力庁 NeuroSpin）（11月20日））。

学内選考を経て申請した文部科学省私立大学戦略的基盤形成支援事業「痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳医科学研究拠点の形成」（平成25～29年度）が採択された。痛み脳科学研究の研究基盤を本学に設けることによって患者の病苦からの解放を目指す本学ならではの基礎・臨床融合型の痛み研究を開始した。大学のご支援を感謝したい。

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）、日本自律神経学会理事を務めた。今年度も厚生労働省薬事審議会第一部会委員を務めた。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。Molecular Pain 誌編集長次席に就任した。講師・渡部は8月から准教授に昇格した。12年間のUCLA、11年間の東京大学での経験を基盤に本研究室の研究・教育推進にさらに貢献することが期待される。加藤が担当する大学院細目・細胞統合神経科学から3名が学位を取得した。

以上、本研究室は学外の活動に貢献するとともに、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た。本学の神経科学の推進にさらに貢献することが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chin Y¹⁾, Kishi M¹⁾, Sekino M¹⁾, Nakajo F¹⁾, Abe Y¹⁾, Terazono Y¹⁾, Hiroyuki O¹⁾, Kato F, Koizumi S (Univ of Yamanashi), Gachet C (Université de Strasbourg), Hisatsune T¹⁾ (¹Univ of Tokyo). Involvement of glial P2Y1 receptors in cognitive deficit after focal cerebral stroke in a rodent model. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 95.
- 2) Kinoshita J, Takahashi Y, Watabe AM, Utsunomiya K, Kato F. Impaired noradrenaline homeostasis in rats with painful diabetic neuropathy as a target of duloxetine analgesia. *Mol Pain* 2013; 9: 59.
- 3) Nagase M, Takahashi Y, Watabe AM, Kubo Y (National Institute for Physiological Sciences), Kato F. On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission. *J Neurosci* 2014; 34(7): 2605-17.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. 【痛みと脳-慢性疼痛の解明に向けて-】痛みと負情動 痛みの苦痛と優先的「割り込み」仮説. *ペインクリニック* 2013; 34(8): 1059-67.

III. 学会発表

- 1) 宮沢祐太, 杉本真理子, 高橋由香里, 加藤総夫. ホルマリン誘発炎症痛モデルにおける疼痛行動と侵害受容扁桃体シナプス増強の時間的乖離 (Mechanism underlying synaptic potentiation of nociceptive amygdala in formalin-induced inflammatory pain model of rats). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 2) Takahashi Y, Ochiai T, Watabe AM, Kato F. Synaptic plasticity in the central amygdala of streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain model. *Neural Circuits underlying Nociception and Pain and their Plasticity*. Heidelberg, Oct.
- 3) 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). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 4) 山本純偉, 高橋由香里, 渡部文子, 田中 誠 (筑波大), 加藤総夫. (ポスター発表: 情報伝達とその調節) ノルアドレナリンはβ受容体を介して扁桃体中心核内側亜核への抑制性入力を増強させる (Noradrenaline dramatically increases GABAergic inputs through beta adrenoceptor activation in medial division of the central nucleus of amygdala). *Neuro2013*. 京都, 6月.

- 5) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. 神経活動維持のモノカルボン酸トランスポーター依存性の部位差 (Regional difference in dependence of neuronal and synaptic activities on monocarboxylate transporters). Neuro2013. 京都, 6月.
- 6) Nagase M, Noguchi J, Watabe AM, Kato F. Functional roles of monocarboxylate transporters in maintenance of neuronal functions in the cerebellum. Neuroscience 2013. San Diego, Nov.
- 7) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. (シンポジウム 53: 脳はどのように内臓の状態を知るのか-「心身相関」研究最前線) 内臓情報伝達シナプスの energetics (Energetics of the synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract). 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 8) 渡部文子, 加藤総夫. (シンポジウム: 空間・恐怖記憶回路の生物学的基盤) 恐怖記憶形成により誘導される扁桃体中心核シナプス増強 (Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice). Neuro2013. 京都, 6月.
- 9) Watabe AM. (Hot Topic) Involvement of nociceptive amygdala in fear learning. Gordon Research Conference: Amygdala in Health & Disease. Boston, July.
- 10) 渡部文子. (シンポジウム 5: シナプトロジストは神経回路機能をどこまで解明できるか?) 恐怖記憶形成における扁桃体神経回路制御 (Nociceptive amygdala is actively involved in fear learning). 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 11) 杉本真理子, 宮沢祐太, 高橋由香里, 加藤総夫. 温度嗜好性自由行動試験を用いた自発性疼痛の評価 (Thermal preference test in rat orofacial formalin model). 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 12) 辻 恵, 加藤総夫. 点頭てんかん動物モデルにおける成熟後海馬可塑性. 第55回日本小児神経学会学術集会. 大分, 5月.
- 13) Tsuji M, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Hippocampal synaptic plasticity after development in a rat model of cryptogenic infantile spasms. Neuroscience 2013. San Diego, Nov.
- 14) 加藤総夫. (特別講演) 痛みの苦痛の生物学的意義-侵害受容扁桃体と慢性痛におけるその可塑性. 第44回日本ペインクリニック学会関西支部学術集会. 大阪, 5月.
- 15) Kato F. The central amygdala - where pain meets fear. 8th International Conference for Neurons and Brain Diseases. Singapore, July.
- 16) Kato F. Synaptic potentiation in the central amygdala of painful diabetic neuropathy model. Gordon Research Conference: Amygdala in Health & Disease. Boston, July.
- 17) 加藤総夫. (シンポジウム II: 痛みの脳内メカニズム) 脳はどのように痛みの慢性化を知るのか? 第6回日本運動器疼痛学会. 神戸, 12月.
- 18) 加藤総夫. シナプス伝達維持におけるアストロサイト・ニューロン間エネルギー共生機構の解明. 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「脳内環境」平成25年度冬の班会議. 東京, 1月.
- 19) Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Optogenetic activation of parabrachio-amygdaloid pathway. Neural Circuits underlying Nociception and Pain and their Plasticity. Heidelberg, July.
- 20) 加藤総夫. (シンポジウム 36: 感覚と自律機能の調節機構: 橋結合腕傍核の機能と役割) 侵害受容情報と痛み情動記憶を結ぶ腕傍核 (The parabrachial nucleus as a bridge linking nociception and emotional memory). 第91回生理学会大会. 鹿児島, 3月.