

## 神経科学研究部

教授：加藤 総夫 神経科学・神経生理学  
准教授：渡部 文子 神経科学・神経生理学

### 教育・研究概要

I. 慢性痛における情動障害ならびに炎症性疼痛における痛みの慢性化に関与する脳機能に関する研究, II. 小動物超高磁場 MRI を用いた慢性痛関連脳活動の可視化に関する研究, III. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経可塑性機構に関する研究, IV. シナプスにおけるグリアニューロン関連の細胞機構に関する研究, および, V. 運動ニューロン脆弱性の部位差に関する研究など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と、炎症性疼痛における痛みの慢性化に関与する脳機能の解明

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答えるべく研究を進めた。

1. さまざまな疼痛モデルはマウスよりも作成や評価の容易なラットで開発されている。ラットに対する分子介入を可能にするため、dopamine- $\beta$ -hydroxylase (DBH) プロモーター、および vesicular GABA transporter (VGAT) プロモーターの制御下に cre リコンビナーゼを発現するラット 2 系統を作製し、ナショナルバイオリソースプロジェクト repository に寄託した。同動物における化学遺伝学を用いた扁桃体中心核ニューロンの人工薬理学的抑制と興奮が、それぞれ、痛覚過敏の緩和と増悪を引き起こす事実を証明した。また、同動物における光遺伝学を用いて扁桃体中心核から中脳水道周囲灰白質への抑制性シナプス伝達の特性を解析し報告した。

2. 慢性痛は痛みに関与する脳の可塑的变化を背景とする事実が明らかになっている。慢性痛が成立する過程を司る脳内機構を解明するために、炎症性疼痛モデルを作成し、下記の解析を行い、新事実を見出した。1) 口唇顔面部の炎症性疼痛が、腕傍核-扁桃体シナプス伝達を増強する。しかも、この増強は、顔面の左右いずれに炎症が生じていても右側

の扁桃体にのみ生じる。2) 口唇顔面部炎症性疼痛による初期急性痛応答の消褪数時間後、両側の下肢に触覚性疼痛過敏が生じ、数日間持続する。この現象を「generalized sensitization」と名付け、その発現に扁桃体中心核の活動が関与している事実を証明した。

3. 炎症性疼痛モデル扁桃体中心核シナプス伝達増強に及ぼすギャバベンチノイドの影響をスライス・パッチクランプ法を用いて評価した。ギャバベンチノイドは炎症性疼痛モデルにおいて扁桃体外側基底核-中心核シナプス伝達を選択的に抑制した(筑波大学麻酔科学との共同研究)。

4. 本研究部が中心となって推進している私立大学戦略的基盤形成支援事業・先端医学推進拠点「痛み脳科学センター」に登録されている学内研究者・研究チーム(整形外科学講座、麻酔科学講座、内科学講座(リウマチ・膠原病内科)、産婦人科学講座など)との共同研究を推進した(本年報・痛み脳科学センターの項に詳細)。

#### II. 小動物超高磁場 MRI を用いた慢性痛関連脳活動の可視化に関する研究

本学実験動物研究施設 9.4T 小動物用 MRI 装置を用い、炎症性疼痛モデルにおいてマンガン造影 MRI 法を用いた自発痛関連脳活動の可視化を行い、右扁桃体、左右扁桃体、海馬歯状回などの神経核の早期活性化を証明した(AMED 慢性の痛み解明研究事業の補助を受けた)。また、同装置を用いた機能的 MRI 画像化の基盤技術として機能画像に及ぼす麻酔の種類および深度の影響を評価し成果を論文公表した(フランス原子力庁 NeuroSpin との共同研究)。

#### III. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経可塑性機構に関する研究

1. 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。マウスに光遺伝学を適用し、腕傍核-扁桃体系の人工的活動のみによって場所依存的オペラント条件付けが成立する事実を証明した。

2. 味覚嫌悪学習と音恐怖条件付けという 2 つの連合記憶を同時に活性化させた際の扁桃体ニューロン集団の活動の光遺伝学による実験的抑制が 2 つの連合記憶同士の間を抑制する事実を見出し論文公表した(富山大学医学部との共同研究)。

#### IV. 運動ニューロンの代謝ストレス脆弱性の部位差に関する研究

筋委縮性側索硬化症などの運動ニューロン変性疾患においては運動ニューロンの脆弱性が支配筋ごとに異なる。その差をもたらす機構を解明するため脆弱性の高い舌下神経核および顔面神経核、そして、抵抗性の高い動眼神経核のニューロンの代謝ストレスによるシナプス入力の変化を解析した。脆弱性の高い神経核においては glycine の、抵抗性の高い神経核においては GABA の抑制性入力亢進が選択的に生じる事実を証明し論文公表した(内科学講座(神経内科)およびリハビリテーション医学講座との共同研究)。

#### 〔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、留学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。本学の神経関係の研究を進める基礎系部局の合同勉強会 NeuroClub の活動を推進した。私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳医学研究拠点の形成」(研究代表者：加藤)を継続し研究進捗状況報告書を文部科学省に提出したところ、変更なく事業継続との高評価を得た。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(八坂敏一博士(鹿児島大学), 11月28日)。

部長・加藤は、日本生理学会監事、日本自律神経学会理事、日本疼痛学会理事、日本学術会議連携会員、厚生労働省薬事審議会第1部会委員、Molecular Pain 誌編集長次席を務めた。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。

以上、本研究部は学外の活動に貢献従事するとともに、「痛み脳科学センター」の拠点としての活動を推進し、また、多くの競争的研究費(文科省科研費・厚労科研費)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大いに貢献していると評価する。

#### 研究業績

ホームページ (<http://www.jikei-neuroscience.com/website/files/2016.pdf>) に全業績(原著論文6編、総説5編、学会発表44件、著書1冊)のリストを掲載した。