

## 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・神経薬理学  
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、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進めるとともに、学内外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

痛みによって誘発される負情動の生成および増強機構を解明するために、慢性神経障害性疼痛モデル動物において、脊髄後角疼痛特異的ニューロン由来腕傍核經由入力線維と扁桃体中心核ニューロン間シナプス伝達を評価した。単一求心線維に発生する1活動電位によって生じるシナプス前からの放出総小胞数の増加がシナプス増強の分子機構である事実を証明し、これを裏付けるシナプス形態の変化（シナプス後肥厚面積の増大と形状の複雑化）が生じている事実を突き止めた（科学研究費補助金・特定領域（代表研究者・加藤）および同・基盤研究B（代表研究者・加藤）の補助を受けた。生理学研究所重本隆一教授らおよび整形外科科学講座と共同研究を進めた）。

#### II. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経機構の解明

情動依存的学習の形成と消去は、トラウマによる恐怖体験からの回復や治療法の開発などに直結することが期待され、近年活発に研究が進められている。扁桃体局所神経回路におけるそ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を立ち上げ、条件付け動物における扁桃体機能の変化を評価する系を確立した（科学研究費補助金・基盤研究C（代表研究者・渡部）および科学技術振興機構 JST さきがけ研究（代表研究者・渡部）による補助を受けた）。

#### III. シナプス前神経伝達物質放出関連分子の機能解明

シナプス前からの神経伝達物質放出は脳機能の重要な基礎要素過程である。シナプス前終末に発現す

る伝達物質放出関連分子群の機能解明を可能とする実験系として確立した *in vivo* 頸部節状神経節ニューロン RNA 干渉法を応用し、グリア・ニューロン連関のインターフェース分子候補である脳内シナプス前 P2X 受容体 P2X3 サブユニットをノックダウンした影響を評価した。一次求心ニューロンと孤束核2次ニューロン間シナプス伝達におけるシナプス前 P2X 受容体の役割を変化させることに成功した（科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究の補助を受けた）。

#### IV. 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

アストロサイトはニューロンに対するエネルギー供給源であると考えられているがその分子実体は十分解明されていない。アストロサイトで生成された乳酸をニューロンに輸送するモノカルボン酸トランスポーターの機能的役割を解析した。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、シナプス後性の機構を介して興奮性シナプス伝達の維持に寄与する事実を明らかにした（厚生労働省科学研究費政策創薬総合研究事業の補助を受けた）。

#### V. 運動ニューロン選択的脆弱性に関する研究

化学的低酸素が舌下神経ニューロンに対するグリシン放出を増強する事実をすでに報告したが、他の運動ニューロン、特に、運動ニューロン疾患において固有のさまざまな脆弱性を示す顔面神経および動眼神経ニューロンにおいてこの現象の再現を試みた。驚くべきことに、運動ニューロン疾患において高い細胞死抵抗性を示す動眼神経ニューロンにおいては、グリシンではなく GABA の放出促進が誘発されるという事実を見出した（科学研究費補助金・若手Cの補助を受け、神経内科との共同研究として進めた）。

#### VI. 内臓感覚受容神経回路における頻度依存性情報の受容・変換・統合分子機構の解明

迷走神経求心線維と延髄スライス中の孤束核および迷走神経背側運動核の2次ニューロンとの間のシナプス伝達においてそれぞれ  $\text{Ca}^{2+}$  依存性の異なる短期可塑性機構が存在し、発火頻度依存性情報選別機構の中核をなしている事実を見出した（文部科学省科学研究費補助金・特定領域「統合脳」の補助を受けた）。

## Ⅶ. 消化管 TRPV1 チャンネル活性化による熱産生反応亢進神経回路の証明

消化管で速やかに代謝分解される特異的作動薬 capsiate を用いて、消化管 TRPV1 チャンネルの選択的活性化が迷走神経求心路を介して褐色脂肪細胞支配交感神経を活性化する事実を証明した（株式会社味の素との共同研究）。

### 「点検・評価」

本年度も高水準の国際的活動を続け、高い評価を受けた。年度前半は教員1名で3種目の科学研究費補助金を研究代表者として、1種目の厚生労働科学研究費補助金を分担研究者として取得し研究を進めた。特に、わが国最大級の脳研究プロジェクトである特定領域「統合脳」の神経回路領域班員として神経研究推進の重要拠点としての活動を展開した。9月には東京大学医科学研究所から渡部文子博士が講師として赴任した。渡部博士は科学技術振興機構さがきけ研究員との兼任であり、同研究費により、新規に情動関連行動および神経機能の解析システムを導入し研究を進めた。さらに、疼痛行動評価装置の拡張、*in vivo* 実験設備の充実化、老朽化した電気生理システムの刷新、飼養保管設備の充実化などを図るとともに、渡部講師の赴任とさがきけ研究採択に伴い、動物恐怖情動評価・画像化システム、分子解析システム、細胞外活動記録システム、および、新規脳スライスパッチクランプシステムなどを新たに追加し、さらなる最先端かつ高水準の研究を推進する基盤を確立した。

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・専攻生の学位論文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、成果を上げ学会発表した。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」の枠の中で4回開催した（演者：東京大学・眞鍋俊也教授（4月8日）；名古屋市立大学・田辺光男准教授（6月2日）；東京都精神医学総合研究所・池田和隆博士（1月19日）；シカゴ大学・Dong Erbo 教授）。ブラジル・サンパウロ大学リベロンプレト校医学部生理学講座より Carlos-

Eduardo Lopes-Almado 氏が共同研究のため来日・滞在した（8月1日～10月10日）。

室長・加藤は、今年度より厚生労働省薬事審議会第1部会委員に就任した。本学動物実験委員会初代委員長、ホームページ委員会副委員長、およびITあり方検討委員会委員を務めた。日本生理学会学術研究委員、同将来計画委員、日本神経化学会出版広報委員、自律神経生理研究会世話人幹事ならびに日本プリンクラブ（ATP アデノシン研究会）幹事を務めた。NeuroReport 誌 Section Editor に就任した。加藤、渡部ともに、本年度も Journal of Neuroscience, Journal of Physiology (London), European Journal of Neuroscience, Neuroscience をはじめとする神経生理学関連の一流国際誌の論文査読を数多く務めた。また、7月に催された国際生理科学会議 IUPS2009 という日本の生理学会の一大事業において、加藤はトラベル委員長および同財務委員という立場から副会長栗原敏学長を補助支援し学会の成功に尽力した。

以上、本研究室員は学外的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。9月に渡部講師が赴任するまでは、教員1名、研究補助員1名という体制で、これだけの対外的対内的活動を展開してきたが、カルファオルニア大学ロサンゼルス校および東京大学医科学研究所で最先端の神経研究を展開してきた渡部講師が加わることで、研究面でも、そして、社会貢献面でもトップレベルの活動が期待できる人的基盤とさらなる活動拡大のポテンシャルが伴った。さらに、能力ある研究者が研究活動に集中できる体制を整えることによって研究業績の公表の頻度を上げて、大型の研究拠点形成の基盤となることが大いに期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 高橋由香里, 池田 亮, 加藤総夫. 痛みモデル依存の扁桃体中心核シナプス増強機構の差異. PAIN RES 2009; 24(3): 137-46.

### II. 総 説

- 1) Inoue K, Kato F, Tsuda M. The modulation of synaptic transmission by the glial purinergic system. Open Neurosci J 2010; 4: 84-92.
- 2) 加藤総夫. 痛みの本質は何か? 慢性痛における痛

み誘発負情動亢進メカニズムから考える. 麻酔 2009; 58 (増刊): S47-58.

- 3) 加藤総夫. 【疼痛】痛みの生物学的意義と扁桃体の役割. Brain Med 2009; 21(3): 243-9.
- 4) 加藤総夫. 【原始感覚と情動 生体防御系としての情動機構とその破綻】痛み誘発負情動から考える“心”の起源. 医のあゆみ 2010; 232(1): 14-20.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 加藤総夫, 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮. (シンポジウム: 脳の可塑性と痛みの治療・リハビリ) 痛み情動記憶固定化のシナプス機構. 日本ペインクリニック学会第43回大会. 名古屋, 7月. [日ペインクリニック会誌 2009; 16(3): 621]
- 2) 中尾(岩瀬)彩乃, 高橋由香里, 池田 亮, 加藤総夫. 神経因性疼痛モデル脊髄および脳内神経回路の可塑的变化におけるC線維脱失の関与の検討. 日本ペインクリニック学会第43回大会. 名古屋, 7月. [日ペインクリニック会誌 2009; 16(3): 376]
- 3) Kato F. From synapse to behavior: New technologies and integrated physiology. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July.
- 4) Tamura T, Yamada C, Imura T, Shigetomi E, Kato F. Conversion of pharmacological phenotype of the presynaptic heteromeric P2X receptors by in-vivo gene silencing. Fukuoka Purine 2009. Fukuoka, July.
- 5) Nagase M, Kato F. Dependence of synaptic activity on monocarboxylate transport in the nucleus of the solitary tract of the rat. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 198]
- 6) Kato F. Presynaptic P2X receptors as astrocyte-neuron interface. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 73]
- 7) Takahashi Y, Hara M, Nakao-Iwase A, Ikeda R, Kato F. Pre- and postsynaptic characteristics of the potentiated synaptic transmission in nociceptive amygdala in neuropathic rat. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 423]
- 8) Nakao-Iwase A, Takahashi Y, Ikeda R, Kato F. Synchronous multivesicular release underlies potentiated postsynaptic currents in parabrachio-amygdaloid synapse in neuropathic rat. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 423]
- 9) Ono K, Yasui M, Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Kato F. Visualization of vagal afferent neurons involved in energy expenditure control by activation of TRPV1 in digestive tract. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 474]
- 10) Yasui M, Ono K, Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Nagashima K, Kato F. Gastrointestinal TRPV1 activation enhances sympathetic outflow to brown adipose tissue. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 383]
- 11) Kimura Y, Yasui M, Ono K, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Kato F. Gastrointestinal TRPV1 activation increases vagal afferent discharge. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 474]
- 12) 加藤総夫. (招待講演) 痛みの本質は何か? -慢性痛における痛み誘発不情動亢進メカニズムから考える. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸, 8月.
- 13) 加藤総夫. 光によるアゴニスト投与と内因性リガンド可視化を用いた脳内ブリン作動性シグナリング機構の解析. 生理学研究所研究会「光を用いた神経活動の操作-操作法開発から神経回路研究への応用-」. 岡崎, 9月.
- 14) Tazuke C<sup>1)</sup>, Miwa H (Gunma Univ), Matsui M (Chiba Inst Sci), Watabe AM<sup>1, 2)</sup>, Manabe T<sup>1, 2)</sup> (<sup>1</sup>Univ of Tokyo, <sup>2</sup>CREST). Cholinergic suppression of synaptic transmission in the lateral amygdala. 第32回日本神経科学学会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S137]
- 15) 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮, 加藤総夫. 神経因性疼痛モデルラット脳傍核-扁桃体中心核シナプス増強の量子的放出解析 (Properties of quantal excitatory events in the central amygdala in neuropathic rats). 第32回日本神経科学学会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S83]
- 16) 永瀬将志, 鈴木岳之, 加藤総夫. 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 (Physiological role of monocarboxylate transporter in the nucleus of the solitary tract). 第32回日本神経科学学会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S87]
- 17) Kato F. (Invited Lecture) Chronic neuropathic pain

consolidates synaptic potentiation in the central nucleus of the amygdala. The University of Texas Medical Branch, Anesthesia & Neuroscience Combined Conference, Galveston, Oct.

- 18) Takagi S, Kono Y, Kato F. Electrophysiological characterization of synaptic responses to chemical anoxia in different cranial motor nuclei in juvenile rats. Neuroscience 2009 (Society for Neuroscience Annual Meeting). Chicago, Oct.
- 19) Takahashi Y, Nakao-Iwase A, Dong YL, Ikeda R, Shigemoto R, Kato F. Morphofunctional evidence for consolidated synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following neuropathic pain. Neuroscience 2009 (Society for Neuroscience Annual Meeting). Chicago, Oct.
- 20) Nagase M, Noguchi J, Suzuki T, Kato F. Functional role of monocarboxylate transporter in maintaining synaptic transmission in the presence of glucose supply in the nucleus of the solitary tract. Neuroscience 2009 (Society for Neuroscience Annual Meeting). Chicago, Oct.
- 21) 三角香世, 高橋由香里, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデル扁桃体中心核シナプスにおける NMDA 受容体成分の増強. 第 126 回成医会. 東京, 10 月.
- 22) 加藤総夫, 永瀬将志. 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伝達の維持. 生理学研究所研究会「シナプス伝達概念指向型研究」. 岡崎, 11 月.
- 23) 池田 亮, 高橋由香里, 岩瀬 (中尾) 彩乃, 加藤総夫, 丸毛啓史. 慢性痛における扁桃体内シナプス伝達増強機構の解明. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 11 月. [日整会誌 2009; 83(8): S1083]
- 24) 加藤総夫. 脳科学の進歩によって脳の理解は深まるか?—心の唯物論的擁護を目指して. 多次元ブレインストーミング「物質と情報をつなぐ 20 年後の脳科学」. 岡崎, 12 月.
- 25) 加藤総夫, 永瀬将志. シナプス伝達維持におけるアストロサイト由来乳酸の役割. 第 37 回自律神経生理研究会. 東京, 12 月.
- 26) 加藤総夫, 永瀬将志. 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伝達の維持. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 3 月.

## 高次元医用画像工学研究所

教 授: 鈴木 直樹 医用生体工学, 医用画像工学,  
医用高次元画像, 医用バー  
チャルリアリティ, 生物学,  
生物学

准教授: 服部 麻木 医用生体工学, 医用画像工学,  
医用高次元画像, 医用バー  
チャルリアリティ

### 教育・研究概要

#### I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

X 線 CT や MRI 等の画像診断装置から得られる, 生体の機能, および形態データを用いた高次元医用画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では, X 線 CT データセットから再構築した骨格および骨格筋モデルをモーションキャプチャによって得られた動作データにより駆動する, ヒトの運動時の下肢や下顎の四次元動作解析システムの開発等を行なっている。本研究は本学各講座ほか, 九州大学, 大阪大学, 鶴見大学, 北米メイヨークリニックなどとの共同研究として進められている。

#### II. 内視鏡型経口式手術ロボットシステムの開発

経口的に腹腔内に到達し, 腹腔内臓器に対して手術手技を実施する Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) が可能な内視鏡型手術ロボットシステムの開発を行っている。本年度は, これまでのロボットアームの自由度 (上下, 左右, 鉗子の開閉) に, 前後および回転を加え, より複雑な手技を実施可能なロボットアームの試作を行なった。またロボットアームを駆動するワイヤの牽引力を計測することにより, ロボットアームが把持した対象物の柔らかさを術者に呈示する機能の改良し, 後述する消化器外科用リアルタイム情報統合・呈示システムとの統合を行なった。本研究は九州大学医学部との共同研究として行なっている。

#### III. 内視鏡型経口式手術システム・シミュレータの開発

前項の手術ロボットを用いた手術は, 通常の手術手技とは操作方法が大きく異なるため, 事前のトレーニングが必須となる。そこで手術ロボットシステムと同様の機能を持ったシミュレータを構築し,