

- 8) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病性末梢神経障害における接着性因子と Rho/Rho kinase 系シグナルとの連関. 第 21 回日本末梢神経学会学術集会, 仙台, 9月.
- 9) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病性の末梢神経における Rho/Rho kinase 系シグナルの亢進による接着因子の変化. 第 25 回日本糖尿病合併症学会, 大津, 10月.
- 10) 石澤 将, 藤ヶ崎純子, 金澤 康, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. Sphingosine1-phosphate 刺激に伴う ROCK を介した腎尿管細胞への影響. 第 22 回日本糖尿病性腎症研究会, 東京, 12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・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, 脊髄神経結紮ならび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, 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そのシナプス伝達増強機構を解明した(科学研究費補助金・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, 整形外科講座, 星薬科大学・薬物治療学との共同研究)。また, 脊髄後角シナプス伝達の可塑性における P2X 受容体ならびにグリア細胞の意義を明らかにした(慶応義塾大学・医・整形外科・内科学との共同研究)。さらに, 神経障害性疼痛モデルにおける腕傍核-扁桃体シナプス伝達増強の固定化に, TRPV1 チャネル発現末梢 C 線維が必須である事実を突き止めた。

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라우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用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(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. 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、主に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および内藤財団の補助を受けた）。

Ⅳ. 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）。

Ⅴ. 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（株式会社味の素ライフサイエンス研究所との共同研究）。

Ⅵ. 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、広汎性発達障害、アスペルガー障害、学習障害、注意欠陥・多動性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、その効率のかつ統合的評価法を開発した（内閣府食品安全委員会の委託研

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も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」として開催した（ボルドー大学 Cyril Herry 博士；ブランダイス大学 Donald Katz 博士）。

室長・加藤は、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、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。第 88 回日本生理学会大会プログラム委員長を務めた（大会長：栗原敏学長）。日本生理学会選挙管理委員会委員長、同日本医学会評議員、同学術研究委員、日本神経化学会出版広報委員、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 Editorial Board を務めた。加藤、渡部とともに、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。

以上、本研究室員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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ono K, Tsukamoto-Yasui M, Hara-Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Nagashima K, Kato F. Intra-gastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers

thermogenic sympathetic responses. *J Appl Physiol* 2011; 110(3): 789-98.

- 2) Moody TD, Watabe AM, Indersmitten T, Komiyama NH, Grant SG, O' Dell TJ. Beta-adrenergic receptor activation rescues theta frequency stimulation-induced LTP deficits in mice expressing C-terminally truncated NMDA receptor GluN2A subunits. *Learn Mem* 2011; 18(2): 118-27.
- 3) Yamamoto K, Noguchi J, Yamada C, Watabe AM, Kato F. Distinct target cell-dependent forms of short-term plasticity of the central visceral afferent synapses of the rat. *BMC Neurosci* 2010; 11: 134.

II. 総 説

- 1) 加藤総夫. 【シナプス 形態・機能・病態】シナプスの機能 シナプス伝達とアストロサイト. *Clin Neurosci* 2010; 28(8): 876-81.
- 2) 荒田晶子, 加藤総夫. QOLに影響を及ぼす諸感覚情報を統合するNPB. *日薬理誌* 2010; 135(6): 261-2.

III. 学会発表

- 1) 落合敏平, 高橋由香里, 朝戸めぐみ, 渡部文子, 大澤匡弘, 亀井淳三, 加藤総夫. 神経障害性疼痛を伴う糖尿病マウスにおける侵害受容性扁桃体のシナプス伝達増強. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 2) 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乳酸輸送によるシナプス伝達の維持. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 3) Nagase M, Kato F. Functional role lactate transport through monocarboxylate transporter in maintaining synaptic transmission. The 29th Naito Conference on the Glia World. Hayama, Oct.
- 4) 高木 聡, 河野 優, 持尾聡一郎, 加藤総夫. 運動ニューロンの選択的脆弱性に関するシナプス機構. 第127回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 高橋由香里, 三角香世, 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グルタミン酸受容体構成の変化. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会. 神戸, 9月.
- 6) 高木 聡, 永瀬将志, 河野 優, 加藤総夫. 舌下神経運動ニューロン活動におけるモノカルボン酸輸送の役割. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会.

神戸, 9月.

- 7) 永瀬将志, 加藤総夫. シナプス活動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乳酸輸送の役割. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会. 神戸, 9月.
- 8) Takahashi Y, Nakao-Iwase A, Watabe AM, Kato F. Altered characteristics of vesicular release at the potentiated synapses in the nociceptive amygdala of neuropathic rats. The 7th Forum of Federation of European Neuroscience. Amsterdam, July.
- 9) 高橋由香里, 三角香世, 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. 第87回日本生理学会大会. 盛岡, 5月.
- 10) 加藤総夫. 内臓知覚求心神経発現分子の生理機能解析法. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 11) 高橋由香里, 加藤総夫. 侵害受容性扁桃体における特異的シナプス増強機構. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 12) Kato F. Chronic pain-triggered consolidation of synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. 2010年度生理学研究所シナプス研究会: 記憶学習行動の基盤としてのシナプス可塑性. 岡崎, 12月.
- 13) Kato F. Morphofunctional synaptic plasticity in the central amygdala of rats with persistent neuropathic pain. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会. 神戸, 9月.
- 14) 安井 豊. 導入及び覚醒時興奮のメカニズムを求めて—セボフルレンによる青斑核ニューロンの興奮. 日本麻酔科学会第57回学術集會. 福岡, 6月.
- 15) 加藤総夫. 痛みの苦痛の生物学的起源を求めて—侵害受容扁桃体が「有害性警告」機能. 第3回痛みを考える会. 東京, 3月.
- 16) 加藤総夫. (特別講演2) シナプス可塑性から慢性痛の苦痛に迫る—成立機構解明と治療法の開発を目指して. 星薬科大学・文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業平成22年度研究成果報告会. 東京, 3月.
- 17) Kato F. Astroglial regulation of synaptic transmission—ATP matters at both sides now. The 29th Naito Conference on Glia World. Hayama, Oct.
- 18) 加藤総夫. 痛みの生物学的役割から考える慢性痛の意味. 日本麻酔科学会関東甲信越東京支部第50回合同学術集會. 東京, 9月.
- 19) 加藤総夫. 痛みはなぜ生物にとって苦痛なのか?—慢性痛による扁桃体シナプス可塑性から考える—.

第15回痛みの神経科学研究会. 東京, 5月.

20) 加藤総夫. 侵害受容性扁桃体におけるシナプス可塑性. 第17回 PharmaScience フォーラム (北海道大学大学院薬学研究院). 札幌, 5月.

21) 加藤総夫. 原始感覚と心を結ぶ扁桃体神経回路. 第3回日本不安障害学会学術大会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 1部: 慢性疼痛の発現機序と薬物治療 2章: 神経因性疼痛 10節: 慢性痛と情動. 佐藤章弘企画編集. 慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発. 東京: 技術情報協会, 2010. p.119-22.

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, 生物工学, 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。本年度は, 変形性膝関節症の患者の歩行時の膝関節モーメント, および足底での荷重中心の軌跡を計測することで診断や治療結果の評価を行なえるシステムの開発を行なった。本研究は本学各講座ほか, 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) や, 腹壁に小さな貫通孔を設けて腹腔内での手術手技を行なう Single Port Surgery (SPS) 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, 昨年試作して自由度を増したロボットアームを改良して, より複雑な作業を可能とするとともに, ロボットの眼となるカメラを独立して動かせるようにすることで, より人の上肢に似た動作が可能になった。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