

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はほかならない。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。脊髄後角由来の腕傍核-扁桃体中心核投射は終末にカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を豊富に含む。急性脳スライスを用い、CGRPが同シナプス伝達のNMDA受容体成分を Mg^{2+} 依存性の整流特性の修飾に依存しない機構で増強する事実を見出した。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(生理学研究所重本隆一教授ら、整形外科学講座、星薬科大学、薬物治療学との共同研究として基盤研究Bおよび生理学研究所一般共同研究の補助を受けて進めた)。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、機能的コネクティクス解析を進めることを目指した基礎研究を進めた(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を用いて恐怖記憶形成後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(研究者代表・渡部)および科学技術振興機構JST さきがけ研究(研究者代表・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(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を検証した。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(神経内科との共同研究として進めた)。

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、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。本年度から高橋由香里助教が採用され、特に疼痛評価、免疫組織化学、電気生理学的計測などの研究推進、ならびに、学部～大学院学生教育の補助において多大な成果を挙げている。

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(理化学研究所脳研究センター Joshua Johansen チーム・リーダー; 2012年1月)。

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。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。名古屋市立大学大学院にて講義を行った。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思われ、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) Yasui Y, Masaki E, Kato F. Esmolol modulates inhibitory neurotransmission in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus of the rat. *BMC Anesthesiol* 2011; 11: 15.
- 2) Nomoto M¹⁾, Takeda Y¹⁾, Uchida S¹⁾, Mitsuda K¹⁾, Enomoto H¹⁾, Saito K¹⁾, Choi T, Watabe AM, Kobayashi S²⁾, Masushige S¹⁾, Manabe T²⁾ (²University of Tokyo), Kida S¹⁾ (¹Tokyo University of Agriculture). Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity. *Mol Brain* 2012; 5: 8.
- 3) Arima-Yoshida, F¹⁾, Watabe AM, Manabe T¹⁾ (¹University of Tokyo). The mechanisms of the strong inhibitory modulation of long-term potentiation in the rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2011; 33(9): 1637-46.
- 4) Aoyama R, Okada Y, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Spatiotemporal and anatomical analyses of P2X receptor-mediated neuronal and glial processing of sensory signals in the rat dorsal horn. *Pain* 2011; 152(9): 2085-97.

II. 総説

- 1) 加藤総夫, 高橋由香里. 痛みはなぜ苦痛なのか? - 慢性痛による扁桃体シナプス可塑性から考える - . *Journal of Neurosciences for Pain Research* 2011; 13: 1-7.
- 2) 加藤総夫, 高橋由香里. 痛みと負情動 「有害事象に対する応答システムとしての痛み情動」試論. *ペインクリニック* 2012; 33(3): 387-94.
- 3) 加藤総夫, 繁富英治. アストロサイトによるシナプス伝達調節. *日薬理誌* 2011; 138(4): 161-5.

III. 学会発表

- 1) 奥津裕也, 池田 亮, 高橋由香里, 加藤総夫, 丸毛啓史. マウス侵害受容性扁桃体におけるNMDA受容体シナプス伝達のCGRPによる増強. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10月. [日整会誌 2011; 85(8): S1194]
- 2) 奥津裕也, 高橋由香里, 池田 亮, 渡部文子, 丸毛啓史, 加藤総夫. マウス侵害受容性扁桃体におけるNMDA受容体シナプス伝達のCGRPによる増強. 第128回成医会. 東京, 10月.

- 3) 奥津裕也, 池田 亮, 高橋由香里, 加藤総夫, 丸毛啓史. マウス侵害受容性扁桃体シナプス伝達NMDA受容体成分のCGRPによる増強. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e324]
- 4) Nagase M, Watabe AM, Kato F. Maintenance of synaptic transmission depends more on monocarboxylate transport at a higher frequency. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 5) Ochiai T, Takahashi Y, Asato M, Watabe AM, Oh-sawa M, Kamei J, Kato F. Presynaptic mechanisms underlie synaptic potentiation in the nociceptive amygdala in diabetes-linked neuropathic pain. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 6) 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 (Potentiated synaptic transmission in the nociceptive amygdala of diabetic mice with neuropathic pain). 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e220]
- 7) 永瀬将志, 渡部文子, 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依存性エネルギーの役割 (Synapse type-dependent contributions of MCT-dependent energy supply to the maintenance of transmission in the rat brain). 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e329]
- 8) 高橋由香里, 永瀬将志, 落合敏平, 安井 豊, 中尾彩乃, 渡部文子, 高木 聡, 佐藤 優, 奥津裕也, 守口 徹, 佐藤 薫, 加藤総夫. 胎生～新生期における化学暴露が扁桃体神経興奮性に及ぼす影響の多面的評価法 (Multiple parameter evaluation of the altered neuronal excitability in the central amygdala of the rats with perinatal administration of ethanol, nicotine and valproate). 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e400]
- 9) 加藤総夫. (シンポジウム: 本能・情動行動の統合・調節メカニズム【神経生理学研究の挑戦: 動物の情動行動の謎をとく】) 侵害受容による有害性警告機構の生物学的基盤. 第153回日本獣医学大会学術集会. さいたま, 3月.
- 10) 加藤総夫. (シンポジウム) 疼痛による不快情動と扁桃体. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 11) 加藤総夫. (シンポジウム8: 緩和医療における精神医学的アプローチの基礎と臨床) からだの痛みがこころの痛みを生み出す神経機構. 第5回日本緩和医療薬学会年会. 千葉, 9月.
- 12) 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. 神経障害性疼痛を示す糖尿病マウスにおける扁桃体シナプス伝達増強. 第85回日本薬理学会年会. 京都, 3月. [J Pharmacol Sci 2012; 118(Suppl.1): 110P]
- 13) Okutsu Y, Takahashi Y, Ikeda R, Noguchi J, Marumo K, Kato F. Potentiation by cactinin gene-related peptide of NMDA receptor-mediated components in the presence and absence of extracellular Mg^{2+} in the mouse nociceptive amygdala. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 14) Okada Y, Aoyama R, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Astrocytes and neurons together process sensory information via P2X receptors in the dorsal horn of the spinal cord: voltage imaging and immunohistological analyses. 10th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease. Prague, Sep.
- 15) Kato F. Chronic pain-induced morphofunctional plasticity in the nociceptive amygdala. Gordon Research Conference: Amygdala in Health & Disease. Waterville, July.
- 16) Kato F. (Session IV: Central Mechanisms of Pathological Pain) Morphofunctionally consolidated synaptic potentiation in the nociceptive amygdala in chronic neuropathic pain. 4th Asian Pain Symposium (APS 2011). Shanghai, May.
- 17) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. シナプス伝達のモノカルボン酸輸送依存性に影響する因子. 生理学研究所研究会: シナプス伝達概念指向型研究. 岡崎, 12月.
- 18) Nagase M, Watabe AM, Kato F. Maintenance of synaptic transmission depends more on monocarboxylate transport at a higher frequency. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 19) 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伝達維持. 第16回グリア研究会. 名古屋, 10月.
- 20) 高橋由香里, 永瀬将志, 落合敏平, 安井 豊, 中尾彩乃, 渡部文子, 高木 聡, 佐藤 優, 奥津裕也, 守口 徹, 佐藤 薫, 加藤総夫. 胎生～新生期における化学暴露が扁桃体神経興奮性に及ぼす影響の多面的評価法. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月.