

な変動と変調による平準化. 第40回日本脳卒中学会
総会. 広島. 3月.

IV. 著 書

- 1) 白石貢一. 第2章: マイクロ/ナノカプセルの評価・解析 14節: 薬物キャリアシステムとしての高分子ミセルの構造解析の意義. 田崎裕人企画編集. マイクロ/ナノカプセルの調整, 徐放性制御と応用. 東京: 技術情報協会, 2014. p.201-6.

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

総合医科学研究センター神経科学研究部神経生理学研究室は, 2013年4月1日に, 総合医科学研究センター神経科学研究部に改組・改称された。

教育・研究概要

1. 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する脳機能に関する研究, 2. 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, 3. シナプスにおけるグリアーニューロン連関の細胞機構に関する研究, 4. 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, および, 5. 記憶痕跡の形成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と, 炎症性疼痛における痛みの慢性化に関する脳機能の解明

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. 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, および, この単シナプス興奮性シナプス伝達が炎症性疼痛モデルで増強する事実を証明した。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。

2. 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) カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 欠損マウスにおいて, ホルマリン足底注射による炎症性疼痛が, 腕傍核-扁桃体シナプス伝達の増強を誘発しない事実を明らかにした。炎症性疼痛による

腕傍核-扁桃体シナプス伝達の増強に同投射線維終末から放出される CGRP が関与している可能性が考えられる。

2) 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。

3) 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、数日間持続する事実を見出した。同様の現象は、一側下肢に炎症を生じさせた標本でも対側下肢の触覚性疼痛過敏として観察された。この現象を「generalized sensitization」と名付け、その発現に関与する脳機構の解明を進めた。また、この現象を示す動物を用いて、自由行動下に異なる温度の領域を自由選択させる行動課題を開発し、口唇部の炎症が、四肢の触れる床面の温度嗜好性に影響を及ぼす事実を見出した。

4) 本学実験動物研究施設に設置されている 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った。右扁桃体に引き続き、左右扁桃体、海馬歯状回などの神経核の早期活性化が観察された（厚生労働科学研究費・慢性の痛み解明研究事業による補助）。

5) 扁桃体中心核シナプス伝達に及ぼすノルアドレナリンの影響をスライス・パッチクランプ法を用いて評価したところ、炎症性疼痛モデルで、抑制性シナプス伝達の著明な亢進が認められた（筑波大学麻酔科学との共同研究）。

3. 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. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経可塑性機構の解明

心的外傷ストレス症候群の発症機構の解明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（恐怖・脅威）学習を成立させるうえで脊髄後角-腕傍核-扁桃体系の活動が必要にして十分である事実を下記の2つの実験成績によって証明した。1. 恐怖・脅威学習獲得時、両側腕傍核への GABA_A 受容体作動薬注入は連合学習を抑制する、2. 腕傍核-扁桃体路の光遺伝学による刺激と、聴性条件刺激の連合によって、音刺激誘

発すくみ行動が有意に延長する。本成果は、脊髄後角-腕傍核-扁桃体系を介した侵害受容情報が、視床経路を介さずに恐怖情動形成に関与する事実を初めて実証したきわめて重要な所見であり、国際的にも注目された。

III. その他の研究テーマ

1. 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

2013年度に、延髄孤束核シナプスにおいてモノカルボン酸トランスポーターによるラクテート輸送がシナプス伝達維持に必須である事実を報告したが、これが脳内の他のシナプスにおいても成立する共通原理であることを、海馬、扁桃体、小脳のシナプスで証明した。

2. 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

妊娠期ベタメサゾン処置新生時 NMDA 処置によって生じる點頭てんかんモデル動物の成熟後シナプス伝達を海馬 CA1 で評価した。興奮性シナプス伝達の亢進が認められた。

3. 光遺伝学的手法を用いた記憶痕跡の人工的の形成に関する研究

場所記憶時に興奮する神経細胞と、恐怖記憶時に興奮する神経細胞において、興奮特異的にチャンネルロドプシンを発現するように操作したマウスを用い、これらの神経細胞の人工的な光刺激による同時活性化によって、人工的な記憶の連合が生じ、動物の行動を変化させることが示された。この光刺激の有効性・実効性を証明した（富山大学医学部との共同研究）。

「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も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（Min Zhuo 教授（ト

ロント大学, 9月6日), 池田 亮博士(整形外科, 9月8日), Suchinda Malaivijitnond 教授(チュロンコロン大学, 11月19日), Gerald W. Zamponi 教授(カルガリー大, 12月16日), 古賀浩平博士(トロント大, 2月3日))。

部長・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, 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

I. 原著論文

- 1) Sato M, Ito M, Nagase M, Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice. *Mol Brain* 2015; 8: 22.
- 2) 永瀬将志, 加藤総夫. ニューロサイエンスの最新情報 興奮性シナプス伝達のエネルギーはどのように供給されているか. *Clin Neurosci* 2014; 32(11): 1310-1.
- 3) 加藤総夫. 【扁桃体-up to date】扁桃体と感覚情報処理 痛みと扁桃体. *Clin Neurosci* 2014; 32(6): 637-8.

II. 総説

- 1) 永瀬将志, 加藤総夫. 【脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究】(第2章) 神経・非神経細胞ネットワークと脳内環境 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. 遺伝子医MOOK 2014; 26: 163-5.
- 2) 加藤総夫. 【痛みのマネジメント update 基礎知識から緩和ケアまで】痛みの基礎知識 痛みの発生のメカニズム 非視床性疼痛機構. *日医師会誌* 2014; 143(特別1): S44-5.

III. 学会発表

- 1) 加藤総夫. (日本自律神経学会・日本生理学会共催シンポジウム: 新たな自律神経研究への生理学的アプローチ) 内臓情報を伝えるシナプス機構の分子生理学

的解析. 第67回日本自律神経学会総会. さいたま, 10月. [日自律神経学会プログラム・抄集 2014; 67回: 45]

- 2) 篠原 恵, 奥津裕也, 池田 亮, 高橋由香里, 栗原裕基, 加藤総夫, 丸毛啓史. 痛みの慢性化におけるCGRPの役割 遺伝子欠損マウスを用いた扁桃体興奮性シナプス伝達の解析. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島, 10月. [日整会誌 2014; 88(8): S1642]
- 3) 渡部文子. 侵害受容扁桃体による恐怖記憶制御の神経回路機構. 個体内記憶回路の同定とその機能解析による学習記憶制御基盤の統合的理解(記憶回路研究会). 岡崎, 10月.
- 4) 高橋由香里. 炎症性疼痛における扁桃体シナプス伝達可塑性機構. 感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻. 岡崎, 10月.
- 5) Kato F. Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. 8th IGAKUKEN International Symposium on Pain Modulation and Opioid Functions. Tokyo, Sept.
- 6) Kato F. Parabrachial-amygdala projection in the inflammatory pain chronification. The First CiNet Conference: New Directions in Pain Neuroscience. Osaka, Dec.
- 7) 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56回日本小児神経学会学術集会. 浜松, 5月. [脳と発達 2014; 45(Suppl.): S378]
- 8) Yamamoto S, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Independent roles of distinct types of adrenoceptors in synaptic modulation of network activity in the central nucleus of amygdala. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 9) Sugimura Y, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Optogenetic stimulation of parabrachio-amygdaloid pathway modulates excitability of the nociceptive amygdala. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 10) Takahashi Y, Ochiai T, Asato M, Watabe AM, Oh-sawa M, Kamei J, Kato F. Insulin attenuates synaptic potentiation in the nociceptive amygdala in a rodent model of painful diabetic neuropathy. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 11) 篠原 恵, 池田 亮, 高橋由香里, 栗原裕基, 丸毛啓史, 加藤総夫. 炎症性疼痛誘発扁桃体シナプス増強におけるCGRPの役割. 第37回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 12) 釣木澤朋和, 北村明彦, 高橋由香里, 篠原 恵, 畝

- 山寿之（味の素），加藤総夫．セボフルラン麻酔によるラット一次体性感覚皮質のBOLD信号への影響．第37回日本神経科学大会．横浜，9月．
- 13) 山本純偉（筑波大），高橋由香里，渡部文子，加藤総夫．扁桃体中心核の神経伝達調節に2つの異なるタイプのアドレナリン受容体が関与している．第37回日本神経科学大会．横浜，9月．
- 14) Miyazawa Y, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Synaptic potentiation in the central amygdala in trigeminal inflammatory pain model of rats. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会．神戸，3月．
- 15) Sugimoto M, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Effects of neurotoxic destruction of noradrenergic fibers of the central nucleus of amygdala on rat inflammatory orofacial pain. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会．神戸，3月．
- 16) Tsuji M, Watabe M, Kato F. Cerebral developmental trace in a rat model of cryptogenic infantile spasms. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 17) 加藤総夫．（教育講演）生物進化から考える慢性痛の新たな治療戦略：マトリクスを超えて．第36回日本疼痛学会．大阪，6月．
- 18) 加藤総夫．痛みの慢性化と扁桃体神経可塑性．第29回日本整形外科学会基礎学術集会．鹿児島，10月．[日整会誌 2014；88(8)：S1356]
- 19) Kato F. On-site regulation of synaptic function by lactate transporters. Scandinavian Physiological Society's Annual Meeting. Stockholm, Aug.
- 20) 加藤総夫．（シンポジウム S3-F-3：脳での痛みのメカニズム）痛み情動の慢性化における炎症情報の意義．第37回日本神経科学大会．横浜，9月．
- 26年度厚生労働科学特別研究事業進捗管理班（難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究）成果報告会：難病制圧に向けて－アカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望－抄録集 2015；84-5.
- 3) 加藤総夫．キーパーソンインタビュー：慢性痛は脳が作り出す防御機構 気にならなくすることが治療のゴール．日経メディカル 2015；2月号：52-8.
- 4) 加藤総夫．「共感性」領域に期待すること．文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（領域提案型）」共感性の進化・神経基盤ニューズレター 2014；1：10.

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫．基礎編 D. 脳 11. 扁桃体，側坐核．川真田樹人（信州大）編．痛みの Science & Practice 5：痛み診療キーポイント．東京：文光堂，2014．p.70.

V. その他

- 1) 加藤総夫．げっ歯類慢性痛モデル動物の脳機能画像解析．厚生労働省科学研究委託費生活習慣病・難治性疾患克服実用化研究事業（慢性の痛み解明研究事業）診断・治療法の開発を目指した痛みの慢性化脳機能に関するトランスレーショナル研究平成26年度委託業務成果報告書 2015；4-6.
- 2) 加藤総夫．診断・治療法の開発を目指した痛みの慢性化脳機能に関するトランスレーショナル研究．平成