

および学術論文を発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saito O, Wang Z, Mitsumura H, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. Substantial fluctuation of acoustic intensity transmittance through a bone-phantom plate and its equalization by modulation of ultrasound frequency. *Ultrasonics* 2015; 59: 94-101.
- 2) Nakata N, Ohta T, Nishioka M, Takeyama H, Toriumi Y, Kato K, Nogi H, Kamio M, Fukuda K. Optimization of region of interest drawing for quantitative analysis differentiation between benign and malignant breast lesions on contrast-enhanced sonography. *J Ultrasound Med* 2015; 34(11): 1969-76.
- 3) Ohta T, Nakata N, Nishioka M, Igarashi T, Kuni-hiko H. Quantitative differentiation of benign and malignant mammographic circumscribed masses using intensity histograms. *Jpn J Radiol* 2015; 33(9): 559-65.

III. 学会発表

- 1) 王 作軍, 廣瀬秀夫, 齋藤 理, 小川武希, 小松鉄平, 三村秀毅, 井口保之, 横山昌幸. 超音波血栓溶解促進能の新規 in vitro 測定法. STROKE2015 (第40回日本脳卒中学会総会・第44回脳卒中の外科学会学術集会・第31回スパズム・シンポジウム). 広島, 2015年3月.
- 2) 王 作軍, 齋藤 理, 三村秀毅, 小松鉄平, 井口保之, 小川武希, 横山昌幸. (一般口演) 工学基礎: 治療・生体作用) 経頭蓋超音波透過率の平準化-安全で有効な超音波血栓溶解促進療法を目指して. 日本超音波医学会第88回学術集会. 東京, 5月.
- 3) 王 作軍, 中田典生, 横山昌幸. (一般口演) マイクロバブル併用中周波数超音波血栓溶解増強効果の定量的 in vitro 研究. 第14回日本超音波治療研究会 (JSTU2015)・第3回超音波分子診断治療研究会. 高知, 11月.
- 4) 澤口能一 (日本薬科大), 王 作軍, 中田典生. (一般演題⑥: 基礎) 超音波による血管再開塞二次予防法の開発. 第18回日本栓子検出と治療学会学術集会. 宇都宮, 9月.
- 5) 中田典生. (教育講演) 画像診断医にとっての2045年問題: Deep Learningを用いた画像診断についての検討. 第34回日本医用画像工学会大会. 金沢, 7月.

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と, 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. 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, III. 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, IV. 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, V. 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昨年度開発した。今年度は, 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, 論文公表した。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) 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。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、この現象の発現に扁桃体中心核の活動が関与している事実を見出した。

3) 光遺伝学を用いて、扁桃体中心核抑制ニューロンから中脳水道周囲灰白質への抑制性単シナプス伝達が生じる事実を証明した。

4) 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(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-扁桃体経路の活性化が必要にして十分である事実を下記の二つの実験成績によって証明し、論文公表した。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-ニューロン連関の細胞機構に関する研究

平成25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

妊娠期バタメサゾン処置新生時NMDA処置によって生じる点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。長期増強の亢進を認め、論文公表した。

3. 光遺伝学的手法を用いた記憶痕跡の人工的形成に関する研究

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・実効性を証明し論文公表した(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、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。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(Hu Hailan 博士(中国科学院神経科学研究所)5月13日、林田健一郎博士(Wake Forest University School of Medicine)6月29日(痛み脳科学センター・教育セミナーを兼ねる)、井ノ口馨教授(富山大学)8月28日、Mumeko Tsuda 博士(NIMH)1月6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、日本学術会議特任連携会員、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) Nagano Y¹⁾, Kaneda K¹⁾, Maruyama C¹⁾, Ide S¹⁾, Kato F, Minami M¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Corticotropin-releasing factor enhances inhibitory synaptic transmission to type III neurons in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neurosci Lett* 2015; 600: 56-61.
- 2) Ohkawa N¹⁾, Saitoh N¹⁾, Suzuki A¹⁾, Tsujimura S¹⁾, Murayama E¹⁾, Kosugi S¹⁾, Nishizono H¹⁾, Matsuo M¹⁾, Takahashi Y, Nagase M, Sugimura YK, Watabe AM, Kato F, Inokuchi K¹⁾ (¹Univ Toyama). Artificial association of pre-stored information to generate a qualitatively new memory. *Cell Rep* 2015; 11(2): 261-9.
- 3) 加藤総夫. 痛みを生みだす脳機構 痛みの進化生理学試論. *理学療法学* 2015; 42(8): 665-6
- 4) 加藤総夫. 痛みと扁桃体. *日ペインクリニック会誌* 2015; 22(3): 252-3.
- 5) 加藤総夫. 痛みの慢性化 基礎医学的視点. *Pract Pain Manag* 2015; 6(3): 144-7.

III. 学会発表

- 1) 加藤総夫. (特別講演) 痛みの慢性化と扁桃体神経可塑性. 平成 27 年度生理学研究所研究会「痛みの理解を目指した先端のアプローチ」. 岡崎, 12 月.
- 2) Kato F. Roles of parabrachial-amygdala projection in inflammatory pain chronification. 6th Asian Pain Symposium (APS 2015). Suzhou. Nov.
- 3) 加藤総夫. (シンポジウムⅡ: リアルタイム分子生理学-病態を探る-) 痛みのネットワークを探る-光遺伝学から超高磁場 MRI 画像解析まで-. 第 246 回生理学東京談話会「リアルタイムの分子生理学-基礎から臨床への架け橋-」. 東京, 9 月.
- 4) 加藤総夫. (招請講演) 痛みと扁桃体. 日本ペインクリニック学会第 49 回大会. 大阪, 7 月.

薬物治療学研究部

- 教授: 景山 茂 臨床薬理学, 糖尿病, 高血圧, レギュラトリサイエンス
- 教授: 大西 明弘 臨床薬理学, 消化器・肝臓病学, 臨床検査医学

教育・研究概要

当研究部は 1995 年 7 月に発足した。研究室の名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学というと新薬開発のための臨床試験、すなわち治験を中心に扱う分野であるという認識が一部にある。当研究部では、治験に特に重点を置くのではなく、薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

I. スタチン類の有害事象を検討するケース・コホート研究

スタチン類 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) は高脂血症治療薬として広く使用されているが、横紋筋融解症等の筋障害や肝障害、腎障害などの副作用を有する。そこで、各種スタチンの日本人における筋・肝・腎に関する有害事象の発生割合と血清脂質への効果を明らかにし、これらを異なるスタチン間で比較することを目的としている。本研究では、対象患者集団 (コホート) のうち、有害事象の有無については対象患者全員について情報を得るが、これ以外の詳細な情報についてはイベントのあったケースとランダムに抽出された一部の非ケース (対象集団の約 5 % からなるサブコホート) から得るケース・コホート研究のデザインを採用した。

スタチン使用者を 68 施設から約 7,000 人の登録を得て大規模な調査を行い、論文発表した。

II. 臨床試験セミナーの開催

総合医科学研究センター薬物治療学研究部は、学内の臨床研究に関するリテラシーを向上させるために 2014 年 2 月より「臨床試験セミナー」を開催している。4 月以降は当研究部と臨床研究支援センターが協力して引き続き「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は、10 月に「優越性試験と非劣性試験」(臨床研究支援センター 西川正子), 11 月「同等性試験」(臨床検査医学講座 大西明弘, 臨床研究支援センター 西川正子), 2016 年 1 月