

先端医学推進拠点群

痛み脳科学センター

- 教授：加藤 総夫 神経生理学
(神経科学研究部)
- 教授：大橋 十也 遺伝子治療
(遺伝子治療研究部)
- 教授：上園 晶一 麻酔科学
(麻酔科学講座)
- 教授：安保 雅博
(リハビリテーション医学講座)
- 教授：井口 保之
(内科学講座(神経内科))
- 教授：宇都宮 一典
(内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))
- 教授：岡本 愛光
(産婦人科学講座)
- 教授：岡野ジェイムズ洋尚
(再生医学研究部)
- 教授：下山 直人
(麻酔科学講座)
- 教授：嘉糠 洋陸
(実験動物研究施設)
- 教授：河合 良訓
(解剖学講座(肉眼・神経))
- 教授：丸毛 啓史
(整形外科科学講座)
- 教授：村山 雄一
(脳神経外科学講座)
- 教授：中川 秀己
(皮膚科学講座)
- 教授：初山 俊彦
(薬理学講座)
- 准教授：近藤 一郎
(麻酔科学講座)
- 准教授：渡部 文子
(神経科学研究部)
- 准教授：北原 雅樹
(麻酔科学講座)
- 講師：池田 亮
(整形外科講座)

教育・研究概要

本学先端医学推進拠点の第1号である痛み脳科学センターは、文部科学省「痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳医科学研究拠点の形成」(S1311009:2013~2017年度)の支援の下に行われる研究を推進する拠点組織として2014年4月に発足した。

外来患者の主訴の第一位は痛みである。痛みの訴えはあらゆる臨床科と関係している。傷害や炎症は強い急性痛を引き起こし、警告信号として機能するが、慢性化した痛みは、警告信号としての役割を果

たさないにもかかわらずその苦痛によって患者を苦しめ続ける。主な先進諸国で国民の20%以上が何らかの慢性的な痛みを訴える。近年の研究から、この苦痛は、脳の神経回路のはたらきによって生み出されていることが明らかになっている。慢性痛は、痛みの苦痛がその本態で、警告信号としての意義に乏しく、治療にも難渋する。本センターは、このような痛みの苦しみが生み出される脳機構を解明し、臨床におけるその緩和方法の開発を目指している。さらに、そこで得られた痛み脳科学の研究成果を、本学教職員および拠点で研究を進める研究者で共有することにより、基礎から臨床に至るまで「痛みのわかる慈恵」を実現し、痛みで苦しむ患者さんに還元することを目指している。

I. センター構成の概略

センター長：加藤総夫（「戦略的痛み研究拠点形成事業」代表：神経科学研究部）

研究コア・リーダー：加藤総夫（神経科学研究部）・大橋十也（遺伝子治療研究部）・上園晶一（麻酔科学講座）

ステアリング・ボード：嘉糠洋陸（実験動物研究施設）・北原雅樹（麻酔科学講座）・下山直人（麻酔科学講座）・近藤一郎（麻酔科学講座）・安保雅博（リハビリテーション医学講座）・池田亮（整形外科科学講座）・岡野ジェイムズ洋尚（再生医学研究部）

アドバイザー・ボード：初山俊彦（薬理学講座）・河合良訓（解剖学講座(肉眼・神経))・丸毛啓史（整形外科科学講座）・宇都宮一典（内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))・井口保之（内科学講座(神経内科))・村山雄一（脳神経外科学講座）・中川秀己（皮膚科学講座）・岡本愛光（産婦人科学講座）

推進本部：渡部文子（神経科学研究部）・高橋由香里（神経科学研究部）

II. 3つの研究コア

以下の3つの研究コアを中核として痛みの苦しみの機構解明とその緩和を目指した医学研究推進を目指して臨床ならびに基礎医学研究を進めた。1. 痛み脳機構研究コア（リーダー：加藤総夫）、2. 特定疾患疼痛研究コア（リーダー：大橋十也）、3. 臨床疼痛学研究コア（リーダー：上園晶一）。

Ⅲ. 研究拠点形成に関する全般的進捗

研究プロジェクトの目的である「患者の苦痛緩和のための臨床基礎融合型・集学的脳科学研究拠点を形成する」に向けて、研究体制の構築および基礎および臨床医学研究の推進において下記のごとく順調に進捗している。

1. 3研究コアごとの体制整備と研究推進

各コアを研究推進の基本単位として、それぞれについて研究計画を提出し独自の研究を進める体制を整えた。これらの選定・指導のためステアリング・ボードおよびアドバイザー・ボードを設け、研究を進めた。研究技術、研究のアプローチなど、コア・リーダーのリーダーシップのもと、各分担研究者および分担チームごとの研究の連携を図るとともに、研究報告会を1～2回/年催し、お互いの新知見を共有する機会を設けた。特に、痛み行動評価、痛み脳機能イメージング、情動行動記録解析システムなど、多くの研究手法や資産を共有して参画研究者の横断的な研究推進力増強に貢献し、痛みと情動の連関に関する国際的な研究成果を上げることができた。コア1～3のそれぞれにおいて、目標に応じた研究成果が順調に上がっている。一方、臨床と非臨床に共通のトランスレーショナルな治療介入系として導入した経頭蓋磁気刺激システムは、症例数の不足(ヒト患者)および刺激パラメーターの確立に難渋(小動物)という問題を現在克服中である。

2. 各コア参加チームのオリジナルな研究成果

それぞれのコアに属する参画研究者がセンターの支援を受けてオリジナルな研究課題に基づく研究を推進した。その中には国際学術誌に掲載されたものも、投稿準備中の成果もある。なお、これらの論文未公表成果は、成果報告会およびシンポジウムにおける口頭もしくはポスター発表でその進捗状況を把握しており、学会発表も行われている。

3. それぞれのコアの主な研究成果

コア1では、1) 侵害受容入力が見床大脳皮質を介さず恐怖記憶の形成に必要にして十分であることを光遺伝学を用いて証明した。2) 侵害受容情報と情動に関係する神経回路(扁桃体中心核)を結ぶ経路が単シナプス性の直接経路で、そのシナプス結合が炎症性疼痛で増大する事実を示した。3) 炎症性疼痛は炎症部位とは異なる部位での異所性痛覚過敏を引き起こし、その制御には情動の座である扁桃体が関与している事実を見出した。4) 炎症性疼痛モデル動物で炎症発症の2～6時間後に右扁桃体、側坐核などの情動関連領域の活動亢進が生じることを脳機能イメージング法で示した。5) 化学療法惹

起性神経障害性疼痛に対して睡眠関連ペプチドオレキシンの鎮痛効果を世界で初めて証明した、などが重要である。その他、6) 感覚情報に対する小脳の役割に関して新知見を得た。7) 皮膚メルケル小体における機械受容の分子機構を解明した。8) 顔面部痛の冷温感受性ニューロンの機能におけるカリウムチャンネルの意義を解明した。9) 内臓痛に関与する神経核間の投射様式に関する新知見、10) アトピー皮膚炎モデル動物の自発的痒みに関与する脳活動の可視化、ならびに、11) ラットおよびマーモセットを用いた新規筋虚血誘発疼痛モデルの作製とそれらの脳活動画像化など、多くの新知見や新規技術の開発などの意義のある成果が得られた。

コア2では、1) 遺伝子疾患ファブリー病患者が示す強烈な耐え難い痛みと同様と考えられる痛覚過敏を示す α ガラクトシダーゼ(GLA)欠損ファブリー病モデルマウスにおいて、ウイルスを用いた酵素遺伝子導入を試み、腰髄後根神経節内でのGLA活性を上昇させることに成功した、2) 新規変形性膝関節症モデルにおける炎症所見と疼痛行動の連関を証明した、3) 糖尿病性神経障害の発症におけるrhoキナーゼの役割に関する新知見を得た、4) 新規消化器がん性疼痛モデルの開発に成功した、などの今後の重要な発見と応用につながる成果が得られた。

コア3では、1) 慢性痛及び難治性疼痛患者に対する集学的治療の有効性を簡易疼痛調査、生活障害度評価、心理的ストレス評価など5種の評価指標を用いて総合的かつ多面的に評価し、その有効性を科学的かつ客観的に証明し、「痛み」という主観的な陳述を客観的に評価した上で治療法の有効性を評価できる重要な知見が得られた。2) 手術後疼痛に対して、術中末梢神経ブロック、経静脈自己調節鎮痛、および、術後アセトアミノフェン投与の組み合わせによる多角的疼痛が除痛及び副作用軽減において有効であることが示され、今後の手術後疼痛管理を大きく変えていく展望が開かれた。3) 脊髄空洞症後に上肢感覚障害と疼痛を示す患者に対し、患側感覚野に対する経頭蓋磁気刺激(TMS)と集中的作業療法を組み合わせさせた結果、主観的痛みの若干の低下と上肢機能の改善が認められた(投稿準備中)。同手法の慢性痛緩和効果が期待される。

「点検・評価」

5月に文部科学省に研究進捗状況報告書を提出した。報告書はWEB公開されている(http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/shinkou/07021403/002/002/1376965.htm)。本年度より本事業の中間

評価は示されないこととなったが、計画に変更なく継続、サイト・ビジットによる評価不要、との評価となり、研究成果は高く評価された。今後も研究を推進し、本学における痛み神経科学研究の拠点センターとして、安定した活動を継続していく。

論文発表および研究発表については文部科学省から公開されている上記 URL の研究進捗状況報告書に記載されている。

衛生動物学研究センター

教授：嘉糠 洋陸 衛生動物学・寄生虫学
准教授：石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫
講師：櫻井 達也 原虫学

教育・研究概要

I. ネットアイシマカでの共生細菌ボルバキアの (*Wolbachia pipiens*) 感染様式

ボルバキアはグラム陰性の偏性細胞内共生細菌であり、地球上の半数以上の昆虫種に感染している。雌の生殖細胞に感染し子へと伝わるボルバキアは、宿主の性、生殖を操作することにより集団内での自己の感染を拡大する。加えて、ボルバキア感染宿主細胞ではプラス鎖 RNA ウイルスの増殖が抑制されることが知られ、複数のボルバキア感染ヤブカ系統において感染症ウイルスが増殖できず、媒介能が著しく低下することが明らかとなった。このヤブカ体内でのウイルス増殖抑制機構の仕組みについては、個体、組織レベルでの定量的な解析に留まっており、細胞、分子レベルでの理解は進んでいない。ヤブカのウイルス伝播能低下に深く関与する、ボルバキアが標的とする細胞、分子を同定することは、生物が進化の過程で獲得した能力を応用する、効率的に感染症の伝播を阻止する戦略の開発に繋がることが期待される。そこで、ヤブカでのウイルス増殖抑制を担う主要な細胞の同定を目指し、ボルバキア感染細胞を免疫組織学的手法を用いて特定した。自然界ではボルバキアに感染していないネットアイシマカに、キロシヨウジョウバエに感染するボルバキア wMel を移植した系統では、吸血によって取り込まれた Dengue ウイルス、ジカウイルスの増殖が抑制される。この蚊系統体内でのボルバキアの分布をボルバキアタンパク質 FtsZ に対する抗体を用いて観察した。その結果、吸血後の雌では、ウイルスの初期感染組織と考えられる中腸ではボルバキア感染は顕著ではなかった。一方、脂肪体では多くの細胞がボルバキアに感染し、マルピーギ管の主要な細胞 (Principal cells) や生殖細胞はすべてが多数のボルバキアに感染していた。また、脳にもボルバキアは感染し、特定の細胞への局在が観察された。

II. Dengue ウイルス媒介蚊における宿主認識メカニズムの解析

ヤブカやハマダラカなどの病原体媒介蚊は、Dengue 熱やジカ熱、マラリアなど重篤な感染症を引き起