

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：岡野ジェイムス洋尚
(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：渡部 文子
(臨床医学研究所)
- 教授：初山 俊彦
(薬理学講座)
- 准教授：近藤 一郎
(麻酔科学講座)
- 講師：池田 亮
(整形外科学講座)

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1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（整形外科学講座）・岡野ジェイムス洋尚（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（臨床医学研究所）・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」に向けた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目標が達成された。

1. 「痛み脳科学センター」の設置

本研究プロジェクトを実施遂行する上で様々な領域の総力を結集するための拠点としてセンターを設立し、研究代表者がセンター長に就任した。このセンターはこのような先端的研究課題の推進拠点として設立された本学初の組織であり、効率的かつ重点的研究推進を可能としうる組織のあり方の検討から始め、大学直属の「先端医学推進拠点群」の一つとして設立され、研究体制向上に貢献した。なお、痛みを脳科学の研究課題として集学的・学際的に立ち向かう研究センターは、本邦初かつ唯一のものであり、本学が我が国のこの研究分野をリードしていく基盤が形成された。

2. 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 (TMS) システムは、研究に従事する臨床医・大学院生の確保が成功せず、症例数の不足 (ヒト患者) および刺激パラメーターの確立 (小動物) に難渋し、十分な成果が上げられなかった。

3. 研究成果報告会と痛み脳科学セミナー開催

2018年3月23日に研究成果報告会を催した。登録研究者から11の研究発表があった。また、「医学研究の基礎を語り合う集い」との共催として、痛み脳科学センター・教育セミナー・シリーズを5回催した。Yehezkel Ben-Ari 博士 (INMED, INSERM)

(4月7日)。Constance Hammond 博士 (INSERM) (4月7日)。A. Vania Apkarian 教授 (Northwestern 大学 Feinberg School of Medicine) (6月15日)。本庄 賢博士 (筑波大学生命環境系) (9月14日)。Michel Barrot 教授 (Strasbourg 大学) (9月25日)。文部科学省科学研究費新学術領域「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」との共催で、痛み脳科学センター共催ミニシンポジウム Pain, Emotion and Plasticity を催した (2018年3月7日)。演者: 宮田真理子 (東京女子医科大学生理学講座), 加藤総夫, および, Ipek Yalcin-Christmann (Strasbourg 大学生命科学学部)。

4. 各コア参加チームのオリジナルな研究成果

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。

5. 各コアの主な研究成果の概要

コア1では、1) 侵害受容入力が見床大脳皮質を介さずに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) ラットおよびマウス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、生活障害程度評価、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 TMS と集中的作業療法を組み合わせた結果、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。同手法の慢性痛緩和効果が期待される。

〔点検・評価〕

2018年3月で本事業は終了した。文部科学省に最終報告書を提出する予定である。一方、先進医学推進拠点群の規程に従い、2018年度以降も本センターとしての活動を継続し、すでに確立した痛み脳科学研究拠点としての国内外の評価と地位に応えるべく、研究活動を推進する。

研究業績

文部科学省に提出した最終成果報告書は下記 URL で公開されている。

http://www.jikei-neuroscience.com/jcnp/files/Jikei_Center_for_Neuroscience_of_Pain_final_report_2018.pdf

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. 共生細菌ボルバキアによるヤブカ内 RNA ウィルス抑制の分子機構

節足動物に広く感染する細胞内共生細菌ボルバキアは、宿主の細胞質で増殖し、雌生殖細胞に感染することにより垂直伝播する。ボルバキアは効率よく集団内で感染を拡大するために宿主に雌化、雄殺し、細胞質不和合性といった生殖攪乱を引き起こす。加えて比較的近年、特に他宿主よりボルバキアを移植した系統ではプラス鎖 RNA ウィルスの増殖が抑制されることが明らかとなった。この性質を利用して、人為的にボルバキアを導入したヤブカを放飼しデングウイルスやジカウイルスなど感染症の伝播を阻止する試みが世界各地で実践されている。一方、その増殖抑制機構については不明な点が多い。ボルバキアによる増殖抑制が見られるのはプラス鎖 RNA ゲノムを持つウィルスのみで、マイナス鎖 RNA、DNA ウィルスには作用しない。この現象はボルバキア感染個体のみならず、培養細胞でも観察される。これまでに我々は、キイロショウジョウバエ生殖細胞の細胞質にて、ボルバキアが RNA と相互作用し、その翻訳を制御することを明らかにした。この RNA の翻訳制御がボルバキアによる宿主操作の基盤となっている可能性を検証するため、デングウイルス RNA の挙動の変化やボルバキアとの相互作用を解析した。ボルバキア感染ヤブカ培養細胞 (RML-12 細胞) を用い、一分子蛍光 in situ hybridization 法によりデングウイルス RNA を可視化したところ、ボルバキアとの共局在が観察された。また、デングウイルス単回感染性粒子の増殖が抑制されたこと、ボルバキア感染細胞にて顕著にウイルスが減少していたことから、ボルバキアが細胞自律的にウイルスの複製を阻害している可能性が示唆された。また、ボルバキアゲノムがコードする RNA を標的とするタンパク質について、ヤブカ培養細胞にて強制発現し、ウイルス RNA との相互作用について解析したところ、ウイルスの増殖抑制効果が示唆された。