

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05934

研究課題名(和文)温度による行動制御の基盤となる快・不快情動生成機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of neuronal mechanisms of pleasant/unpleasant emotion underlying behavior responses to temperature

研究代表者

南 雅文(MINAMI, Masabumi)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号：20243040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 114,900,000円

研究成果の概要(和文)：暑熱・寒冷環境により視床室傍核から側坐核、分界条床核、扁桃体中心核に投射する負情動神経回路が活性化することを明らかにし、視床室傍核神経活動のリアルタイム計測を行った。分界条床核活性化にノルアドレナリン神経情報伝達亢進も関与すること、分界条床核から扁桃体中心核への神経投射の活性化が負情動を惹起することを明らかにした。マウスの行動性体温調節の評価系を構築した。てんかん原性域で脳内温度が上昇していること、脳内温度を感知するTRPV4が温度上昇を感知することで、てんかん病態を増悪させることを明らかにした。脳スライス標本に温度感受性蛍光ポリマーを取り込ませ温度分布をモニタリングする方法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

行動性体温調節のメカニズム解析のための評価系を構築するとともに、行動性体温調節の基盤となる快・不快情動の暑熱・寒冷環境による惹起に関与すると考えられる脳部位および神経路を明らかにした。さらに、てんかん原性域で脳内温度が上昇していること、脳内温度を感知するセンサー分子TRPV4が温度上昇を感知することで、てんかん病態を増悪させることを明らかにした。これらの研究成果は、生体の恒常性維持に重要な行動性体温調節機構の一端を明らかにしただけでなく、てんかんの治療にも役立つ新しい知見を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：We found that hot and cold environments activate the neural circuits for negative emotion projecting from the paraventricular thalamic nucleus (PVT) to the nucleus accumbens, bed nucleus of the stria terminalis (BNST), and central amygdaloid nucleus (CeA). Real time measurement of neuronal activity was performed in the PVT. It was demonstrated that hot and cold environments enhanced noradrenergic neurotransmission in the BNST and that the activation of neuronal projections from the BNST to the CeA induced negative emotion. An evaluation system for behavioral thermoregulation in mice was developed. It was shown that local temperature is elevated in the epileptogenic brain region and that TRPV4, which senses brain temperature, senses the elevated temperature in the epileptogenic region and exacerbates epilepsy. We have established a method for monitoring the temperature distribution in brain slice preparations by injecting temperature-sensitive fluorescent polymers.

研究分野：神経薬理学

キーワード：温度 情動 行動性体温調節 脳内温度 TRPV4

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

環境温度選択行動は、多くの動物に共通してみられる体温調節機構であり、「行動性体温調節」と呼ばれるが、これには、温度により惹起される快・不快情動が重要であると考えられる。研究代表者の南は、侵害性温度受容センサーTRPV1などが関与する炎症性疼痛による不快情動生成における分界条床核の重要性を明らかにしてきた。さらに、不快情動生成に分界条床核を介した腹側被蓋野ドパミン神経活動抑制機構が関与している可能性も示してきた。しかしながら、日常生活において経験する寒暖、すなわち、0~40 の温度領域ではTRPV1などの侵害性温度受容センサーは機能せず、本温度領域において環境温度を感知して快・不快情動が生成するメカニズムは未だ明らかでなく、分界条床核や腹側被蓋野の関与も不明である。一方、領域代表者の富永と本計画研究の研究分担者の柴崎は、体温近辺の温度領域を感知するTRPV4が脳内温度により制御され神経細胞興奮性に影響を及ぼすことを報告しており、環境温度の影響による体温変化が直接的に脳内温度センサー分子を活性化し、脳機能を変化させる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、1)不快情動生成に関する分界条床核内神経情報伝達と、快情動生成に関する腹側被蓋野から側坐核への神経路に着目し、0~40 の温度環境での快・不快情動生成の神経機構を明らかにすること、さらには、2)領域内での共同研究を密に進めることにより、TRPV4などのセンサー分子による局所温度センシングが脳・神経機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 暑熱・寒冷環境暴露による視床室傍核神経路の活性化

雄性 Sprague-Dawley ラットの側坐核、分界条床核、扁桃体中心核に逆行性神経トレーサーを局所注入した。1週間の待機期間の後、動物を恒温装置に移し、室温環境(温度 28、湿度 50%)、暑熱環境(温度 38、湿度 50%)、寒冷環境(温度 8、湿度 50%)に150分間曝露した。曝露終了直後に、ペントバルビタール麻酔下で経心灌流固定を行った。後固定、スクロース置換の後、脳を凍結し、クライオスタットを用いて脳冠状切片(40 μm厚)を作製し、c-Fos タンパク質の蛍光免疫組織染色を行った。

(2) 暑熱・寒冷環境における視床室傍核神経活性化のリアルタイム計測

雄性 C57BL/6J マウスの視床室傍核ニューロンから *in vivo* カルシウムイメージングを行うため、蛍光カルシウムセンサー-GCaMP6s を発現させるアデノ随伴ウイルスベクター(AAVDJ-CaMKIIa-GCaMP6s)を視床室傍核に注入し、その上部にGRINレンズを埋め込んだ。頭部搭載型の小型顕微鏡を介して、視床室傍核ニューロンのカルシウム活動を測定した。

(3) 暑熱・寒冷環境暴露による分界条床核でのノルアドレナリン遊離

雄性 Sprague-Dawley ラットを暑熱(38)あるいは寒冷(8)に曝露した際の分界条床核内のノルアドレナリン遊離変化を、インビボマイクロダイアリシス法を用いて検討した。

(4) 負情動生成における分界条床核-扁桃体中心核神経路の役割

分界条床核から扁桃体中心核への神経投射が機能的なシナプスを形成するかを検討するため光遺伝学的手法を利用した。アデノ随伴ウイルス(AAV5-hSyn-ChR2-eYFP)を雄性 Sprague-Dawley ラットの分界条床核内神経細胞に感染させ、光感受性カチオンチャネルであるチャンネルロドプシン2を発現させた。このラットから扁桃体中心核を含む脳切片を作製し、分界条床核から扁桃体中心核に投射する神経終末を青色光刺激によって活性化された際の扁桃体中心核内神経細胞でのシナプス応答を記録した。この神経投射が負情動生成に関与するか否かを行動学的解析により検討した。AAV5-hSyn-ChR2-eYFPをラットの分界条床核内神経細胞に感染させ、光ファイバーを扁桃体中心核上部に埋め込むことで、*in vivo* で分界条床核から扁桃体中心核に投射する神経終末を光照射により活性化した。不安様行動解析には高架式十字迷路試験を用いた。

(5) 行動性体温調節機構解析のための評価系構築

C57BL/6J マウスを用いて実験を行った。暑熱環境における行動性体温調節の評価系構築のため、独立して温度設定できる隣り合った2つの温度プレート(床面)を恒温装置内に設置し、恒温装置(気相)の温度設定を室温環境あるいは暑熱環境に設定した各々の場合に、より長く滞在する床面が異なる床面温度と恒温装置(気相)温度の組み合わせを検討し、得られた温度設定を用いて、床面温度の選択行動が体温に及ぼす影響を調べた。

(6) 局所温度センシングが脳・神経機能に及ぼす影響の解明

野生型とTRPV4KO マウスにおいて、海馬内の埋め込み電極を介したキンドリング刺激(閾値以下の弱い電気刺激)を毎日与え、神経傷害を伴わない部分でてんかん発作を誘発した。てんかん原性域に脳内温度制御用プローブ(民間との共同開発)脳波電極、脳内温度測定用サーミスターを埋め込み、頸部に筋電電極を埋め込んだ。脳波と筋電図によりてんかん発作をモニターしながら、てんかんが誘発された際に脳内温度制御装置で病態部位の温度をTRPV4の活性化温度域値であ

る 34 以下にまで低下させた。冷却処置を施したマウスと無処置マウスのでんかん原性域から脳スライスを作製し、ホールセルパッチクランプ法によりシナプス電流や膜電位を測定した。

4. 研究成果

(1) 暑熱・寒冷環境暴露による視床室傍核神経路の活性化

視床室傍核 (PVT) から側坐核 (NAC)、分界条床核 (BNST)、扁桃体中心核 (CeA) に投射する神経細胞活動における暑熱・寒冷環境暴露の影響を神経細胞活性化マーカーである c-Fos タンパク質の発現を指標として検討した。NAC に投射する神経細胞のうち、c-Fos 陽性である神経細胞の割合は、暑熱環境 (13.4%) あるいは寒冷環境 (5.5%) の曝露により室温環境 (1.5%) に比べて有意に増加していた (図 1 A)。BNST に投射する神経細胞のうち、c-Fos 陽性である神経細胞の割合は、暑熱環境 (9.2%) あるいは寒冷環境 (5.6%) の曝露により室温環境 (2.0%) に比べて有意に増加していた (図 1 B)。CeA に投射する神経細胞のうち、c-Fos 陽性である神経細胞の割合は暑熱環境 (10.9%) あるいは寒冷環境 (6.9%) の曝露により室温環境 (1.9%) に比べて有意に増加していた (図 1 C)。

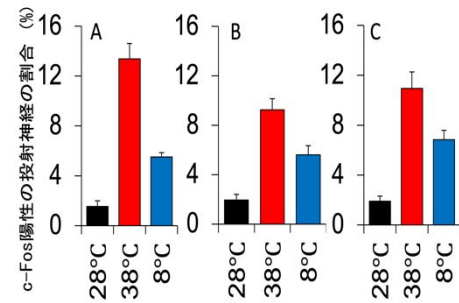


図 1. 視床室傍核から側坐核(A)、分界条床核(B)、扁桃体中心核(C)に投射する神経細胞のうち暑熱環境暴露により活性化される細胞の割合

これらの結果から、PVT から NAC、BNST、CeA に投射する神経細胞は、暑熱・寒冷環境曝露により活性化することが明らかとなった。これらの脳領域あるいは神経路は不快情動生成への役割が示唆されているため、行動性体温調節に関わる快・不快情動の生成に関与している可能性が考えられる。また、暑熱・寒冷環境曝露群において c-Fos 陽性であった PVT の神経細胞のうち、NAC、BNST、CeA に投射する神経細胞の割合を比較したところ、暑熱環境曝露群では、NAC で 54.9%、BNST で 50.7%、CeA で 24.1%、寒冷環境曝露群では、NAC で 52.3%、BNST で 56.9%、CeA で 32.9% であった。暑熱・寒冷環境への応答において、PVT-NAC および PVT-BNST 経路の関与が大きく、次いで PVT-CeA 経路が関与していることが考えられる。暑熱・寒冷環境曝露で活性化した PVT 神経細胞の 3 領域への投射の割合を合計すると 100% を超える。PVT から NAC、BNST、CeA に投射する神経細胞の軸索が枝分かれし複数の領域に投射していることが報告されており、そのため、3 領域への投射の割合の合計が 100% を超えたものと考えられる。

(2) 暑熱・寒冷環境における視床室傍核神経活動のリアルタイム計測

c-Fos タンパク質発現を指標とした免疫組織学的解析では時間分解能が低く、神経細胞活性化の時間経過を詳細に解析することができない。また、暑熱環境曝露と寒冷環境曝露で同じ神経細胞が活性化するのか、あるいは、刺激により異なった神経細胞が活性化するのかについても明らかにすることができない。そこで、インビボ Ca^{2+} イメージング法を用いて、1つ1つの神経細胞の活動を経時的に観察し、暑熱・寒冷環境曝露時の視床室傍核神経細胞の活動を解析した。暑熱環境曝露によって約 1 割の視床室傍核神経細胞が活性化し、約 1 割の視床室傍核神経細胞が抑制された (図 2 A)。また、曝露を繰り返した場合、類似した細胞集団が活性化、抑制された (図 2 B)。さらに、暑熱・寒冷環境曝露によって活動が変化する細胞が、環境選択的に活動するか調べるため、同一個体に対して異なる環境曝露を複数回繰り返した。1 回目の暑熱環境曝露で活動が上昇した神経細胞は、3 日後の暑熱環境曝露でも活動が上昇し、一方、寒冷環境での活動変化と暑熱環境での活動変化は相関しなかったことから、暑熱環境と寒冷環境では、異なる視床室傍核神経細胞が活性化されると考えられる。

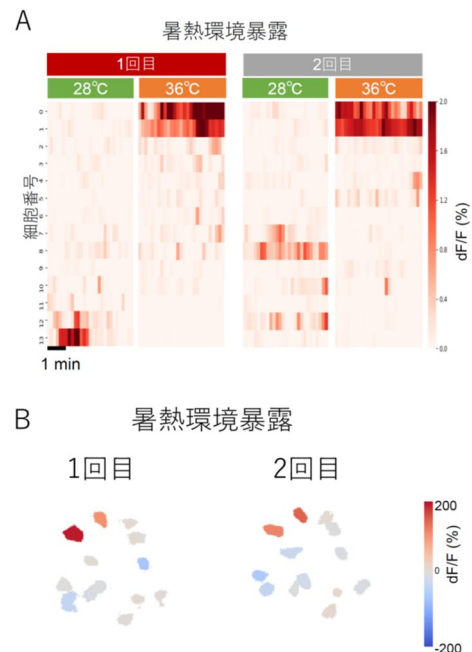


図 2. A) 暑熱環境曝露により、視床室傍核の約 1 割の神経細胞が活性化あるいは抑制される。B) 曝露を繰り返した場合、類似した細胞集団が活性化、抑制される。

(3) 暑熱・寒冷環境曝露による分界条床核でのノルアドレナリン遊離

室温群 (気温 28 / 湿度 50%) に比較し、暑熱環境曝露群 (38 / 30, 50, 85%) および寒冷環境曝露群 (8 / 50%) において、分界条床核内のノルアドレナリンレベルが有意に上昇した。高温群において湿度による有意な差は観察されなかった。研究代表者の南は、分界条床核内へのノルアドレナリン受容体作動薬投与により不快情動が惹起されることを報告しており、暑熱・寒冷環境曝露により分界条床核内で遊離されるノルアドレナリンが不快情動生成に関与している可能性が考えられる。

(4) 負情動生成における分界条床核-扁桃体中心核神経路の役割
分界条床核から扁桃体中心核に投射する神経の終末を光照射により刺激すると(図3A)、扁桃体中心核の神経細胞では抑制性シナプス後電流が検出された(44細胞中22細胞)。一方、興奮性シナプス後電流はほとんど検出されなかった(44細胞中2細胞)。検出された抑制性シナプス後電流はグルタミン酸受容体拮抗薬であるCNQXとAP-5の処置では消失せず、GABA_A受容体の拮抗薬であるpicrotoxinによって消失した。以上より、分界条床核が扁桃体中心核内の神経細胞に対して単シナプス性のGABA作動性神経投射を送っていることが示された。この神経路を光遺伝学的手法により活性化することにより高架式十字迷路試験において、オープンアーム滞在時間が有意に減少したことから(図3B)、分界条床核-扁桃体中心核神経路の活性化は負情動生成に関与していることが示された。

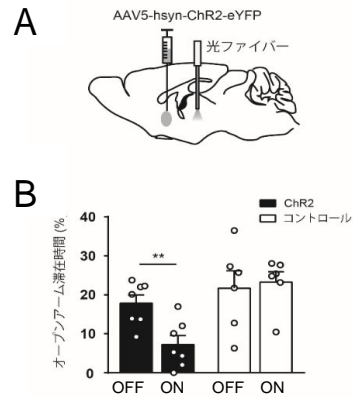


図3. 分界条床核-扁桃体中心核神経路活性化(A)による負情動惹起(B)

(5) 行動性体温調節機構解析のための評価系構築

恒温装置(気相)の温度を28(室温環境)あるいは40(暑熱環境)に、床面の温度を25(Coolプレート)と35(Warmプレート)に設定することにより、室温環境と暑熱環境の各々の場合に、より長く滞在する床面が異なることが明らかとなった。すなわち、1)室温環境ではWarmプレートでの滞在時間がより長い、2)暑熱環境ではCoolプレートでの滞在時間が長くなった(図4)。そこで、暑熱環境における床面温度選択行動が体温に及ぼす影響を検討したところ、3)暑熱環境曝露開始と同時に体温は上昇し、その後、Coolプレート滞在時間が増加するにつれて体温が徐々に下降した(図5)。4)両方のプレートを35(Warmプレート)に設定した場合、暑熱環境曝露開始とともに上昇した体温は低下せず、体温はより高くなった。以上の1)~4)の結果より、暑熱環境では、マウスがCoolプレート上に滞在することで体温調節をしている可能性が示され、本実験系を用いることで暑熱環境に対する行動性体温調節行動のメカニズムを解析できるものと考えられた。

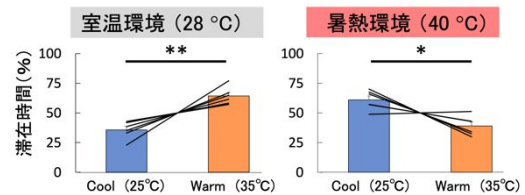


図4. 環境温度変化による床面温度選択行動変化

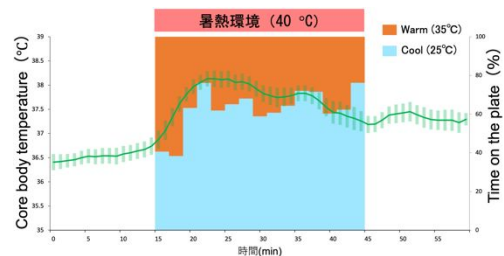


図5. 2つの床面温度滞在割合と体温の経時変化

(6) 局所温度センシングが脳・神経機能に及ぼす影響の解明

脳局所温度制御のため脳内温度制御装置を開発した。脳内温度制御プローブをマウス海馬に埋め込み、自由行動下の海馬温度を冷却・加温するシステムを完成させた。野生型マウス海馬の温度をTRPV4の活性化温度閾値である34以下に低下させると神経興奮性が有意に低下した。一方、TRPV4KOマウス海馬の温度を34以下に低下した場合にはそのような変化は認められなかった。TRPV4は海馬において温度エネルギーを電気信号に変換し、神経興奮に寄与していることが示唆された。そこで、部分てんかんモデルマウスのてんかん原性域に脳内温度制御プローブを埋め込み、てんかん発作中の脳冷却を行った。その結果、脳内温度をTRPV4の活性化温度閾値である34以下に低下させると、てんかん放電の有意な低下が引き起こされた。TRPV4KOマウスを用いて行った場合にも、冷却によりてんかん放電の低下が引き起こされたが、野生型マウスの方が放電抑制効果が大いことから、冷却によるてんかん放電抑制作用の大部分は通常の脳内温度で恒常的に活性化しているTRPV4を抑制することによると考えられた。さらに、脳スライス標本を用いて脳浮腫のメカニズムの解析を行った。神経細胞に蛍光温度感受性プローブを導入して細胞ごとの温度分布を調べる手法をA01班の東京大学薬学系研究科・岡部博士と共同で確立し、虚血性脳浮腫の影響を検討したところ、脳浮腫標本では2-3の発熱が起っていることを明らかにした。この発熱がTRPV4を異常活性化することで脳浮腫病態を悪化させていることも明らかにした。これらの結果より、てんかんや脳浮腫の治療標的としてTRPV4が有用であることが示された。また、網膜剥離後の視細胞死はミュラーグリア浮腫に伴うTRPV4異常活性化により生じることも明らかにした。すなわち、マウス網膜下にヒアルロン酸注射して網膜剥離を惹起し、視細胞死のピークである24時間後にミュラーグリアの形態変化を解析したところ、正常網膜群と比較し、網膜剥離群で有意なミュラーグリアの浮腫を認めた。TRPV4は細胞膜上の伸展刺激を感知するセンサー機能を有するため、この細胞浮腫が細胞膜を伸展させ、TRPV4を活性化している可能性が考えられた。そこで、マウス網膜からミュラーグリアを急性単離し、コンピューター制御下に10mmHgごとのステップ陽圧刺激を負荷し、ホールセルパッチクランプ法にて、その電流応答を調べた。その結果、ミュラーグリアのTRPV4は10mmHgの陽圧刺激により活性化し、機械刺激が増強するにつれてその活性化が増大すること、ミュラーグリアTRPV4活性化に伴いサイトカイン放出が起こり、これが視細胞死を引き起こしていることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hosoi N, Shibasaki K, Hosono M, Konno A, Shinoda Y, Kiyonari K, Muramatsu S-I, Ishizaki Y, Hirai H, Furuichi T, Sadakata T	4. 巻 39
2. 論文標題 Deletion of class II ARFs in mice causes tremor by the Nav1.6 loss in cerebellar Purkinje cell axon initial segments.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2002-2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2002-18.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibasaki K	4. 巻 100
2. 論文標題 TRPV4 activation by thermal and mechanical stimuli in disease progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 218-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0362-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibasaki K, Yamada K, Miwa H, Yanagawa Y, Suzuki M, Tominaga M, Ishizaki Y	4. 巻 100
2. 論文標題 Temperature elevation in epileptogenic foci exacerbates epileptic discharge through TRPV4 activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 274-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0335-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda M, Yamamoto H, Matsumoto H, Ishizaki Y, Shibasaki K	4. 巻 100
2. 論文標題 TRPC5 regulates axonal outgrowth in developing retinal ganglion cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 297-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0347-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Yamauchi, Daiki Takahashi, Yae K. Sugimura, Fusao Kato, Taiju Amano, Masabumi Minami	4. 巻 48
2. 論文標題 Activation of the neural pathway from the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis to the central amygdala induces anxiety-like behaviors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 3052-3061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.14165.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saki Minami, Hiroshi Nomura, Masabumi Minami	4. 巻 38
2. 論文標題 Exposure to hot and cold environments increases noradrenaline release in the bed nucleus of the stria terminalis in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 214-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiroya Shimauchi-Ohtaki, Masashi Kurachi, Masae Naruse, Koji Shibasaki, Shouta Sugio, Ken Matsumoto, Masatsugu Ema, Yuhei Yoshimoto, Yasuki Ishizaki	4. 巻 692
2. 論文標題 The dynamics of revascularization after white matter infarction monitored in Flt1-tdsRed and Flk1-GFP mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 70-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.10.057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hidetaka Matsumoto, Shouta Sugio, Francois Seghers, David Krizaj, Hideo Akiyama, Yasuki Ishizaki, Philippe Gailly, Koji Shibasaki	4. 巻 38
2. 論文標題 Retinal Detachment-Induced Muller Glial Cell Swelling Activates TRPV4 Ion Channels and Triggers Photoreceptor Death at Body Temperature	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8745-8758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0897-18.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yutaka Hoshi, Kohki Okabe, Koji Shibasaki, Takashi Funatsu, Norio Matsuki, Yuji Ikegaya, Ryuta Koyama	4. 巻 38
2. 論文標題 Ischemic Brain Injury Leads to Brain Edema via Hyperthermia-Induced TRPV4 Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5700-5709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2888-17.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kana Ohashi, Ayane Deyashiki, Takahito Miyake, Kazuki Nagayasu, Koji Shibasaki, Hisashi Shirakawa, Shuji Kaneko	4. 巻 470
2. 論文標題 TRPV4 is functionally expressed in oligodendrocyte precursor cells and increases their proliferation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 705-716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2130-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takanori Fujita, Yu Liu, Hiroaki Higashitsuji, Katsuhiko Itoh, Koji Shibasaki, Jun Fujita, Hiroyuki Nishiyama	4. 巻 495
2. 論文標題 Involvement of TRPV3 and TRPM8 ion channel proteins in induction of mammalian cold-inducible proteins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 935-940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.11.136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko T, Kaneda K, Ohno A, Takahashi D, Hara T, Amano T, Ide S, Yoshioka M, Minami M	4. 巻 44
2. 論文標題 Activation of adenylyl cyclase-cyclic AMP-protein kinase A signaling by corticotropin-releasing factor within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis is involved in pain-induced aversion.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Eur. J. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 2914-2924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13419.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibasaki K	4. 巻 66
2. 論文標題 Physiological significance of TRPV2 as a mechanosensor, thermosensor and lipidsensor.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Physiol. Sci.	6. 最初と最後の頁 359-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-016-0434-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibasaki K	4. 巻 30
2. 論文標題 TRPV4 ion channel as important cell sensors.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Anesth.	6. 最初と最後の頁 1014-1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-016-2225-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibasaki K, Hosoi N, Kaneko R, Ishizaki Y, Yamada K	4. 巻 140
2. 論文標題 Glycine release from astrocytes via functional reversal of GlyT1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Neurochem.	6. 最初と最後の頁 395-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.13741.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugio S, Nagasawa M, Kojima I, Ishizaki Y, Shibasaki K	4. 巻 31
2. 論文標題 TRPV2 activation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 1368-1381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201600686RR.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 山内直紀、野村洋、天野大樹、南雅文
2. 発表標題 Neuronal plasticity in an extended amygdala circuit induced by chronic pain causes maladaptive anxiety
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井みなみ、上伊澤涼太、人羅菜津子、野村洋、南雅文
2. 発表標題 Immunohistochemical analyses of neural pathways activated by hot and cold environments
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内直紀、野村洋、天野大樹、南雅文
2. 発表標題 慢性痛による拡張扁桃体神経回路の可塑的变化は不安を惹起する
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Yamauchi, Hiroshi Nomura, Taiju Amano, Masabumi Minami
2. 発表標題 Chronic pain-induced plastic change in the extended amygdala neural circuit causes maladaptive anxiety
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内直紀、野村洋、天野大樹、南雅文
2. 発表標題 Chronic pain-induced plastic change in the extended amygdala neural circuit causes maladaptive anxiety
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shibasaki K, Matsumoto H, Sugio S, Krizaj D, Akiyama H, Ishizaki Y, Gailly P
2. 発表標題 Retinal detachment-induced Muller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature.
3. 学会等名 GLIA2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴崎貢志、杉尾翔太、Francois Seghers、David Krizaj、Philippe Gailly、石崎泰樹、松本英孝
2. 発表標題 Glial swelling evokes neuronal cell death through a temperature and mechano-sensor ion channel, TRPV4.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 織田麻衣、杉尾翔太、岡部弘基、岩田裕子、小野勝彦、石崎泰樹、柴崎貢志
2. 発表標題 High temperature regions in growth cone enhance TRPV2-mechanosensor activity and axonal outgrowth.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴崎貢志
2. 発表標題 脳内温度と神経活動の機能相関; TRPV4による調節
3. 学会等名 Thermal Biology Workshop
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shibasaki K, Matsumoto H, Sugio S, Krizaj D, Akiyama H, Ishizaki Y, Gailly P
2. 発表標題 Retinal detachment-induced Muller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature.
3. 学会等名 ARVO annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴崎貢志、杉尾翔太、岡部弘基、岩田裕子、小野勝彦、石崎泰樹
2. 発表標題 メカノセンサーTRPV2が軸索伸長を促す分子基盤
3. 学会等名 第41回日本神経科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉尾翔太、織田麻衣、石崎泰樹、柴崎貢志
2. 発表標題 グリア細胞においてはTRPV4活性化によりATP放出が惹起する
3. 学会等名 第41回日本神経科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 織田麻衣、杉尾翔太、岡部弘基、岩田裕子、小野勝彦、石崎泰樹、柴崎貢志
2. 発表標題 Mechanosensor function of TRPV2 is sensitized by high temperature region in growth cones, and promotes axonal outgrowth during development.
3. 学会等名 第61回日本神経化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴崎貢志
2. 発表標題 成長円錐内の高温部位がTRPV2活性化と軸索伸長を促進する
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shibasaki K, Matsumoto H, Sugio S, Krizaj D, Akiyama H, Ishizaki Y, Gailly P.
2. 発表標題 Retinal detachment-induced Muller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature.
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugio S, Oda M, Ishizaki Y, , Shibasaki K
2. 発表標題 TRPV4 activation triggers ATP release from Muller glial cells.
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橘大輝、井門愛理、野村洋、南雅文
2. 発表標題 Study on the neural mechanisms underlying the preference and aversion to environmental temperature
3. 学会等名 第60回日本神経化学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shibasaki K, Sugio S, Nagasawa M, Kojima I, Ishizaki Y
2. 発表標題 TRPV2 activation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility.
3. 学会等名 10th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴崎貢志、杉尾翔太、石崎泰樹、松本英孝
2. 発表標題 網膜剥離後の視細胞死にはミュラーグリアのTRPV4活性化が関与する
3. 学会等名 第59回日本神経化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 杉尾翔太、石崎泰樹、柴崎貢志
2. 発表標題 メカノセンサーTRPV2による神経回路形成の制御
3. 学会等名 第59回日本神経化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴崎貢志
2. 発表標題 脳内温度による神経活動の向上；温度センサーTRPV4の重要性
3. 学会等名 第94回日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮野矢耶、出山諭司、森さくら、井手聡一郎、吉岡充弘、金田勝幸、南雅文
2. 発表標題 Role of nitric oxide within the ventral bed nucleus of the stria terminalis in pain-induced aversion.
3. 学会等名 第38回日本神経科学大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 兼子朋之、原大樹、井手聡一郎、金田勝幸、南雅文
2. 発表標題 CRFによる背外側分界条床核II型神経細胞の興奮性亢進に關与する細胞内情報伝達
3. 学会等名 第58回日本神経化学会大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 長野雄介、金田勝幸、圓山智嘉史、井手聡一郎、加藤総、南雅文
2. 発表標題 CRFによる分界条床核 II型神経細胞での抑制性シナプス伝達促進
3. 学会等名 第45回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学 大学院薬学研究院 医療薬学部門 医療薬学分野 薬理学研究室
<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuri/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柴崎 貢志 (SHIBASAKI Koji) (20399554)	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授 (12301)	
研究協力者	天野 大樹 (AMANO Taiju)		
研究協力者	野村 洋 (NOMURA Hiroshi)		
研究協力者	人羅 菜津子 (HITORA Natsuko)		
研究協力者	井門 愛理 (IDO Airi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山内 直紀 (YAMAUCHI Naoki)		
研究協力者	上伊澤 涼太 (KAMIIZAWA Ryota)		
研究協力者	南 沙希 (MINAMI Saki)		
研究協力者	金井 みなみ (KANAI Minami)		
研究協力者	杉尾 翔太 (SUGIO Shouta)		
研究協力者	織田 麻衣 (ODA Mai)		
研究協力者	阿部 花央 (ABE Kao)		