

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：72696  
研究種目：若手研究  
研究期間：2018～2019  
課題番号：18K16495  
研究課題名(和文) 視床下部A11における下行性疼痛抑制系の研究

研究課題名(英文) Histological examination at A11

研究代表者

小澤 継史(Ozawa, Hidechika)

(財) 冲中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：60725654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：A11はドーパミンを下肢に投射路を持つ唯一の細胞群であり、機能障害がRestless legs 症候群(RLS)の原因の一つと考えられている。A11の異常は三叉神経痛の原因ともなり得るとの報告もあり、RLSが痛みの表現系の一つと考えればドーパミン異常が全身の痛みを引き起こすと考えられる。我々は、そのドーパミン細胞群の細胞調節機構と推測されるものの一部を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミン細胞群はRLSのみならず舌痛症や会陰部痛など人体正中線上の痛みに関与しているのではないかと考えられる。今後、さらなる実験でドーパミン調節機構を解明すれば機能異常が原因とされる疾患の解明につながるのではないかと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The A11 dopaminergic (DA) cell group is the only group that includes neurons innervating the spinal cord among the A8-A16 dopaminergic cell groups and a functional disorder of A11 dopaminergic system is thought to contribute to the pathogenesis of restless legs syndrome. However, little is known regarding the neuronal composition, distributions, neurocircuitries of the A11 region. Revealing these histochemical properties of A11 neurons is being expected to elucidate the mechanisms of regulating the spinal dopaminergic system. The A11 region is composed of a variety of neurons that are distinct in their neurochemical properties, and suggest that the diencephalospinal dopamine system may be regulated at the A11 region by Calb-IR, PV-IR, DBH-IR, and CRF-IR processes, and at the terminal region of the spinal cord by Calb-IR processes derived from the A11 region.

研究分野：神経解剖

キーワード：ドーパミン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

ドーパミン (DA) 作動性ニューロンである視床下部 A11 領域の機能異常は、レストレスレッグス症候群 (RLS) などの下肢の慢性疼痛を生じ得る疾患の原因となるが、A11 領域の機能異常によって RLS の症状が出現する詳細な機序については十分に解明されておらず、A11 領域が脊髄に及ぼす影響とその機序を解明することが治療困難な機能性疼痛疾患の病態解明に基づく新たな治療法の確立に繋がると考えられる。

## 2. 研究の目的

視床下部の A11 領域機能異常に由来する RLS やその他の疼痛疾患の病態解明を目的とする。

## 3. 研究の方法

A11 における細胞調節メカニズムの解明のため、ドーパミン細胞以外の細胞の検出を試みた。古典的な神経細胞マーカーである Tyrosine hydroxylase (TH) や calcium binding protein である calbindin および parvalbumin を免疫化学的手法で検討した。さらに、ドーパミン細胞以外の細胞が検出されたのでそれらの細胞の特性を調べるために性ホルモンや神経伝達物質の受容体の発現を調べ、細胞特性を検討した。

## 4. 研究成果

当初の計画に対しての研究成果を記載する。

- 1) 視床下部 A11 領域を起始核とする DA 細胞の脊髄への詳細な投射部位について、順行性トレーサーと逆行性トレーサー、免疫染色、in situ hybridization 法などの手法を用いて更に神経解剖学的に解明を進める。

A11 は脊髄に投射する唯一のドーパミン細胞群であり、様々な神経化学的特性を有した細胞群で構成されていることがわかった。また、A11 内で細胞調節に関与しているであろう細胞群と脊髄へ投射する細胞群では神経化学的特性が違っていた。

特に、性ホルモンの受容体の発現や分布に特異性が見られ、何らかの細胞調節機構の存在が示唆された。

- 2) A11 の DA 細胞の細胞調節機序を解明するため、非 DA 細胞の検討を in situ hybridization 法を用いて検討する。

逆行性トレーサーを用いて脊髄への投射をする細胞、脊髄への投射を分類した。それらの細胞を in situ hybridization 法を用いて細胞特性を調べた。発表前であるため、詳細は割愛する。

- 3) 疫学的に男女差がある疾患の解明を目的とするため、雌雄のラットを用いた性差について検討する。

時間的余裕がなく、継続研究のテーマである。

- 4) 幼若ラットと成体ラットの差や、雌卵巢摘出モデルまたは雄精巢摘出モデルによる性ホルモン欠落動物モデルでも同様の検討を行い、比較する。

時間的余裕がなく、継続研究のテーマである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山口剛、小澤継史、上田秀一
2. 発表標題 Neurochemical characterizations of A11 neurons and innervation of A11 neurons.
3. 学会等名 神経化学・神経科学合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidechika Ozawa, Tsuyoshi Yamaguchi, Shinsuke Hamaguchi, Shigeki Yamaguchi and Shuichi Ueda
2. 発表標題 Histological examination of rat A11 region
3. 学会等名 Society For Neuroscience annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----