

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293136

研究課題名(和文) 脊髄 - 腕傍核 - 扁桃体路による痛み情動生成機構の解明

研究課題名(英文) Identification of the role of spino-parabrachio-amygdaloid pathway in the pain-associated emotion

研究代表者

加藤 総夫 (Kato, Fusao)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：20169519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,300,000円

研究成果の概要(和文)：痛みが苦痛情動を引き起こす脳機構として、脊髄 - 腕傍核 - 扁桃体路に着目し、下記を明らかにした。(1) 光遺伝学を用いた腕傍核 - 扁桃体路の選択的活性化は、侵害受容なしに恐怖・脅威学習を成立させる。(2) 同経路の活性化は、扁桃体中心核ネットワークの単シナプス性、および、多シナプス性のネットワーク活動を惹起し、その影響は、炎症性疼痛モデルで増大する。(3) 化学遺伝学的手法による扁桃体中心核ニューロンの活動抑制は炎症性疼痛モデルにおける痛覚過敏応答を抑制し、同活性化は健常動物に痛覚過敏を引き起こす。以上より、同経路が脳に有害性を伝達する経路であり、その活性化は疼痛応答行動の変容をもたらす事実をつきとめた。

研究成果の概要(英文)：To clarify the mechanism underlying the link between pain and negative emotion (suffering), we focused on the spino-parabrachio-amygdaloid pathway: 1) Optogenetic activation of the parabrachial-central amygdala pathway alone functions as unconditioned stimulus in Pavlovian and operant conditional learning. 2) This evoked mono- and polysynaptic network-driven activities in the central amygdala neurons, which was potentiated in the persistent inflammatory pain model. And 3) chemogenetic inhibition of GABAergic neurons in the central amygdala in the inflammatory pain model mitigated hypersensitivity and chemogenetic activation of these gave rise to the hypersensitivity in normal rats. These results indicate that this pathway is the primary route for the aversive nociceptive information to activate the limbic system leading to not only the negative emotion but also the elevated sensitivity to potentially harmful events.

研究分野：神経生理学・疼痛学

キーワード：扁桃体 腕傍核 慢性痛 恐怖・脅威学習 情動 光遺伝学 化学遺伝学 痛み

1. 研究開始当初の背景

(1) 「警告信号」としての「痛み」の重要かつ本質的な生物学的意義は、生体に危害が及んでいることを「無条件」かつ優先的に伝え、そこからの回避を促すように行動・内環境プログラムを最適化する機能にある。そのような機構を獲得した生物が進化上有利に生存することができたことは想像に難くない。生体に及ぶ危機を伝え行動を最適化するという生得的機能こそが、痛みと「苦痛」を不可分なものにしている。慢性痛などの原因の明確ではない痛みがなぜ本質的に「苦痛」を伴うのか、という問題に生物学的に答えるには、このような「警告信号としての痛み」の脳内神経機構の理解が必須である。

(2) 脊髄 層投射ニューロンの 95% は橋外側腕傍核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) に投射する。LPB の主要な投射先は、大脳辺縁系の扁桃体中心核であり、特にその亜核である外側外包部 (CeC) は、その 78% のニューロンが侵害刺激により興奮し、さらに、急性炎症痛モデルで特異的かつ選択的な ERK リン酸化が生じることなどから、「侵害受容扁桃体 nociceptive amygdala」と呼ばれている。この経路の LPB-CeC 間興奮性シナプス伝達は、さまざまな急性～慢性痛モデル動物で著明に増強する。申請者は、神経障害性疼痛モデルにおいて、著明な LPB-CeC シナプス増強が生じ、この増強が末梢 C 線維の脱失によって消失する事実を報告している。これらは、脊髄後角第 層侵害受容特異的ニューロンの最も重要な中枢内標的が、情動にかかわる扁桃体神経回路である可能性を示している。

(3) 一方、扁桃体は、情動、特に、無条件に誘発される有害情報の判定に主要な役割を担う中枢であり、侵害受容によって誘発される情動学習「恐怖条件付け」の責任部位としての研究が広く進められている。侵害受容と恐怖学習の両システム間には扁桃体を軸足とした強い相互連関がある可能性がある。恐怖条件付けにおける「無条件刺激」としての侵害刺激が、なぜ、無条件に、負の情動を生み出し、個体の行動に影響を及ぼすのか。この問題に答えることによって「痛みはなぜ苦痛なのか」という疼痛学の核心問題に答えることができると考え、本計画を立案した。

2. 研究の目的

脊髄後角 - 腕傍核 - 扁桃体路を介して伝えられる侵害受容情報が、痛みの「警告信号」としての本態であることを証明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ChR2 発現ベクターの注入

Wistar 系雄性ラットの両側腕傍核 AAV2/5.hSynap.hChR2(H134R)-EYFP.WPRE.hGH (Penn Vector Core, Pennsylvania, USA) 溶液を微量注入した。

(2) DREADD 受容体 (Designers receptor

exclusively activated by designers drug) 発現

GABA 作動性 VGAT-Cre ラットを作製した (W-Tg(Slc32a1-cre)3_5Fusa (NBRP Rat No. 0839))。同ラット扁桃体中心核 (両側もしくは片側) に、興奮性および抑制性 DREADD (それぞれ AAV-hSyn-DIO-hM3D-mCherry および AAV-hSyn-DIO-hM4D-mCherry) もしくは、対照として AAV-hSyn-DIO-mCherry) を注入した。DREADD 受容体アゴニスト clozapine-N-oxide を腹腔内投与してこれらを活性化した。

(3) 脳スライスの作製

AAV ベクター微量注入の 5-7 週間後、扁桃体もしくは腕傍核を含む厚さ 300 μm の冠状断スライスまたは水平断スライスを作製した。灌流用人工脳脊髄液によって維持した。

(4) 電気生理記録

扁桃体中心核外包部 CeC、扁桃体中心核内側部 CeM および腕傍核ニューロンから、ホールセルパッチクランプ法を用いて膜電流または膜電位を記録した。LED 光源 (465 nm) を用いて、光刺激によって誘発される誘発シナプス後電流もしくは後電位を記録した。膜電流固定下、電流を注入し発火パターンを同定した。

(5) 炎症性疼痛モデルの作製

ラットの左足底に 5% ホルマリンまたは生理食塩水 50 μl を投与し、50 分間ビデオ撮影して急性疼痛行動を観察評価した。投与から 24 時間後に断頭して扁桃体を含む急性脳スライス標本作製した。また、口唇部皮下に同ホルマリン溶液を注入し三叉神経炎症性疼痛モデルを作製した。

(6) 異所性痛覚過敏の評価

Von Frey filaments を用いて下肢挙上反射閾値を推定した。

4. 研究成果

(1) 【マウス腕傍核 - 扁桃体路の薬理的抑制は恐怖学習を抑制する】聴覚刺激を条件刺激、四肢への電気ショックを無条件刺激とした恐怖学習において、学習時に薬理的に腕傍核の神経活動を抑制したところ、24 時間後の想起実験におけるすくみ時間が有意に短縮した。

(2) 【マウス腕傍核 - 扁桃体路の光遺伝学的活性化は恐怖学習を成立させる】腕傍核に channelrhodospin (ChR2) 発現アデノ随伴ウイルスベクターを感染させ、両側扁桃体中心核に LED を光源とする小型光ファイバーを装着し、無条件刺激の代わりに光刺激を行って恐怖学習課題を行ったところ、想起時のすくみ時間が有意に延長した。

(3) 【腕傍核 ChR2 発現ラットの扁桃体スライスにおける光刺激誘発シナプス後電流は、単シナプス性興奮性応答に加え、多シナプス性フィードフォワード抑制を扁桃体中心核ニューロンに生じさせる】光刺激によって、扁桃体中心核ニューロンに TTX 感受性単シナプス性興奮性応答が誘発された。さらに、

興奮性応答に続いて、GABA_A 受容体を介した抑制性応答が誘発され、腕傍核 - 扁桃体中心核投射は、フィードフォワード回路を形成する事実が判明した。単シナプス性興奮性応答の振幅は下肢足底ホルマリン皮下注射の24時間後、A電流を発現する遅延興奮型ニューロンにおいてのみ有意に増加した。

(4)【ラット炎症性疼痛は扁桃体中心核シナプス伝達増強と全身性痛覚過敏を生じる】ラット口唇部皮下へのホルマリン注入によって三叉神経炎症性疼痛モデルを作製した。炎症の左右にかかわらず、3時間後における両側腕傍核における Fos 分子発現細胞数の増加および右扁桃体中心核における Fos 分子発現細胞数の増加、6時間後における右腕傍核 - 扁桃体中心核シナプス伝達増強が、また、3 - 48時間後に機械性アロディニアが両下肢に生じた。この「異所性痛覚過敏」は、右扁桃体中心核への CGRP 受容体アンタゴニスト微量適用、および右扁桃体中心核 GABA 作動性ニューロンに抑制性 DREADD (designers receptor exclusively activated by designers drug) を発現させた動物への clozapine-N-oxide 全身投与によって有意かつ一過性に減弱した。さらに、驚くべきことに、右扁桃体中心核 GABA 作動性ニューロンに興奮性 DREADD を発現させた健常動物への clozapine-N-oxide 全身投与によって、下肢に痛覚過敏が生じた。

以上より、腕傍核 - 扁桃体路が痛みの全身化を伴う慢性痛の成立と恐怖学習および情動性行動に必要な十分な役割を担う事実、さらに、炎症性疼痛によって引き起こされる扁桃体中心核の活性化は、炎症の有無・炎症部位とは無関係に痛覚過敏症状を引き起こし、また、その抑制的介入は痛覚過敏症状を軽減させるという驚くべき新事実が明らかにされた。これらの新知見は、従来、有害性情報による情動形成の場としてのみとらえられてきた扁桃体、特に、扁桃体中心核が、侵害受容の状況に応じて活性化し、末梢の痛覚閾値を能動的に修飾する事実を示しており、脳、特に、痛みによって生じる情動がさらに痛みを増悪する神経機構を示すものである。難治性の慢性疼痛の新たな治療法の開発において非常に重要な知見である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

1) Yokose J, Okubo-Suzuki R, Nomoto M, Ohkawa N, Nishizono H, Suzuki A, Matsuo M, Tsujimura S, Takahashi Y, Nagase M, Watabe AM, Sasahara M, Kato F, Inokuchi K. Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories. *Science*. 2017; 355(6323):398-403.[査読有] doi: 10.1126/science.aal2690

2) Takagi S, Kono Y, Nagase M, Mochio S, Kato F. Facilitation of distinct inhibitory synaptic inputs by chemical anoxia in neurons in the

oculomotor, facial and hypoglossal motor nuclei of the rat. *Exp Neurol*. 2017; 290:95-105. [査読有] doi: 10.1016/j.expneurol.2017.01.007

3) 加藤総夫. 痛み脳科学に基づく痛みの制御を目指して. *医薬品医療機器レギュラトリサイエンス* 48:154-162, 2017. [査読無].

4) Tsurugizawa T, Takahashi Y, Kato F. Distinct effects of isoflurane on basal BOLD signals in tissue/vascular microstructures in rats. *Sci Rep*. 2016; 6:38977. [査読有] doi: 10.1038/srep38977

5) Nomoto M, Ohkawa N, Nishizono H, Yokose J, Suzuki A, Matsuo M, Tsujimura S, Takahashi Y, Nagase M, Watabe AM, Kato F, Inokuchi K. Cellular tagging as a neural network mechanism for behavioural tagging. *Nat Commun*. 2016; 7:12319. [査読有] doi: 10.1038/ncomms12319

6) Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Synaptic and network consequences of monosynaptic nociceptive inputs of parabrachial nucleus origin in the central amygdala, *J Neurophysiol*. 2016; 115: 2721-39. [査読有] doi: 10.1152/jn.00946.2015

7) Tsuji M, Takahashi M, Watabe AM, Kato F; Enhanced long-term potentiation in mature rats in a model of epileptic spasms with betamethasone-priming and postnatal N-methyl-D-aspartate administration, *Epilepsia*, 2016; 57(3):495-505. [査読有] doi: 10.1111/epi.13315

8) Watabe AM, Nagase M, Hagiwara A, Hida Y, Tsuji M, Ochiai T, Kato F, Ohtsuka T. SAD-B kinase regulates pre-synaptic vesicular dynamics at hippocampal Schaffer collateral synapses and affects contextual fear memory. *J Neurochem*. 2016; 136(1):36-47. [査読有] doi: 10.1111/jnc.13379

9) 加藤総夫, Mechanisms underlying the essential pain chronification, *Practice of Pain Management*, 6: 145-7.[査読無]

10) 高橋由香里, 加藤総夫. 扁桃体と痛み, *ペインクリニック*, 37: 723-730, 2016.[査読無]

11) Nagano Y, Kaneda K, Maruyama C, Ide S, Kato F, Minami M. 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. [査読有] doi: 10.1016/j.neulet.2015.05.059

12) Ohkawa N, Saitoh N, Suzuki A, Tsujimura S, Murayama E, Kosugi, Nishizono H, Matsuo M, Takahashi Y, Nagase M, Sugimura YK, Watabe AM, Kato F, Inokuchi K. Artificial association of pre-stored information to generate a qualitatively new memory, *Cell Reports*. 2015; 11: 1-9. [査読有] doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.017

13) Sato M, Ito M, Nagase M, Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice, *Mol Brain*. 2015; 8:22. [査読有]

doi: 10.1186/s13041-015-0108-z

- 14) 加藤総夫. 痛みを生み出す脳機構 - 痛みの進化生理学試論 -, **理学療法学**, 42(8):665-666, 2015. [査読無]
- 15) 加藤総夫. 脳はどのように痛みの慢性化を知るのか: 慢性痛の生物学的理解を目指して, **日本運動器疼痛学会誌**, 6:52-57, 2014. [査読無]
- 16) Jun Kinoshita, Yukari Takahashi, Ayako M Watabe, Kazunori Utsunomiya and Fusao Kato., Impaired noradrenaline homeostasis in rats with painful diabetic neuropathy as a target of duloxetine analgesia, **Mol Pain**, 9: 59, 2013. [査読有] doi: 10.1186/1744-8069-9-59.
- 17) 加藤総夫, 痛みと負情動 - 痛みの苦痛と優先的「割り込み」仮説, **ペインクリニック**, 34(8):1059-1067, 2013. [査読無]
- 18) 加藤総夫, 高橋由香里, 痛みと負情動 - 「有害事象に対する応答システムとしての痛み情動」試論 -, **ペインクリニック**, 33(3):387-394, 2013. [査読無]

[学会発表](計 62 件)

- 1) 高橋由香里, 杉本真理子, 宮沢祐太, 杉村弥恵, 篠原恵, 渡部文子, 加藤総夫. 侵害受容と痛み情動-痛みの慢性化における扁桃体の役割, 第 94 回日本生理学会大会 (浜松, 3 月), 2017.
- 2) 杉本真理子, 杉村弥恵, 宮沢祐太, 高橋由香里, 渡部文子, 加藤総夫. ラット炎症性疼痛モデル異所性アロディニアへの扁桃体中心核の関与, 第 94 回日本生理学会大会 (浜松, 3 月), 2017.
- 3) 加藤総夫. 創薬を目指した非臨床慢性痛評価の新潮流 慢性痛関連症候を視る・測る・操作する, 第 90 回日本薬理学会年会 (長崎, 3 月), 2017.
- 4) 杉本真理子, 高橋由香里, 加藤総夫. 下肢アロディニア成立における扁桃体中心核の役割, 生理研研究会『痛みの理解を目指した先端的アプローチ』(岡崎, 1 月), 2017 月.
- 5) 加藤総夫. 脳科学から痛みをとらえなおす 生物学的意味とその実現化機構, 第 14 回宮城県痛みを考える会 (宮城県, 1 月), 2017.
- 6) Sugimura Y. K., Ghasemi Z., Takahashi Y., Yanagawa Y., Kaneko R., Watabe A. M., Kato F. Optogenetic dissection of the amygdala-mediated control of the descending pain modulation, Society for Neuroscience Annual Meeting 2016 (San Diego, 11 月), 2016.
- 7) 杉本真理子, 杉村弥恵, 宮沢祐太, 高橋由香里, 渡部文子, 加藤総夫. 炎症性疼痛モデル持続性異所性痛覚過敏成立における扁桃体中心核の役割, 第 9 回日本運動器疼痛学会 (東京, 11 月), 2016.
- 8) 加藤総夫. 痛みの慢性化に伴う脳内情動疼痛回路のアロスタシスの障害, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (福岡, 10 月), 2016.
- 9) Sugimoto Y., Takahashi Y., Miyazawa Y., Watabe A., Kato F. Non-amino acid neuromodulators regulate inflammation-induced generalized sensitization and voluntary choice of preferred environment, The 16th World Congress on Pain (Yokohama, 9 月), 2016.
- 10) Kato F. Fearing the pain: the parabrachio-amygdaloid pathway in aversive memory and pain chronification, The 16th World congress on pain (Yokohama, 9 月), 2016.
- 11) Yamamoto S., Takahashi Y., Watabe A.M., Kato F. Pathway-Dependent differential effects of pregabalin on the excitatory inputs to the nociceptive amygdala in mice with inflammatory pain, The 16th World Congress on Pain (Yokohama, 9 月), 2016.
- 12) Kato F. Plasticity in the parabrachial-amygdala circuit and its consequence in pain chronification, Brain and New Pain Mechanisms, Satellite Symposium of 16th World Congress of Pain (Tokyo, 9 月), 2016.
- 13) 加藤総夫. 慢性腰痛と扁桃体可塑性, 第 24 回日本腰痛学会 (甲府, 9 月), 2016.
- 14) 加藤総夫. ホルマリン炎症遷延性疼痛モデルを用いた脳内慢性化過程の解析, 第 36 回鎮痛薬オピオイドペプチドシンポジウム (札幌, 8 月), 2016.
- 15) 高橋由香里, Ghasemi Z, 杉村弥恵, 篠原恵, 加藤総夫. 炎症性疼痛モデルラットにおける扁桃体-中脳水道周囲灰白質シナプス伝達, 第 36 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム (札幌, 8 月), 2016.
- 16) Nagase M., Watabe AM, Kato F. Dendritic integration of excitatory inputs of distinct origins to distinct dendrite compartments in the central amygdala, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Yokohama, 7 月), 2016.
- 17) Takahashi Y., Miyazawa Y., Sugimura Y. K., Sugimoto M., Shinohara K., Ghasemi Z., Watabe A.M., Kato F. Role of the amygdala in early phase of the central pain chronification, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Yokohama, 7 月), 2016.
- 18) Ito M., Nagase M., Sugimura Y., Takahashi Y., Watabe A., Kato F. Neural circuits underlying flight-or-freeze behavior triggered by an environmental threat, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Yokohama, 7 月), 2016.
- 19) Sugimoto M., Miyazawa Y., Takahashi Y., Kato F. Amygdala CGRP receptors affect ectopic mechanical hypersensitivity of hindpaws in the orofacial inflammatory pain model, The 10th FENS Forum of Neuroscience (Copenhagen, 7 月), 2016.
- 20) 加藤総夫. Pain changes the brain, the brain changes the pain -痛みをうみだす脳機能-, 第 11 回青森神経科学談話会 (弘前, 7 月),

- 2016.
- 21) Kato F. Early chronification process in inflammatory pain; involvement of amygdala plasticity, Pain Mechanisms and Therapeutics Conference (Sicily, 6月), 2016.
- 22) 加藤総夫. 疼痛と情動の脳内機構, 第23回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会 (千葉, 4月), 2016.
- 23) 加藤総夫. 宮沢祐太, 杉本真理子, 渡部文子, 高橋由香里. 口唇部炎症性疼痛による痛覚過敏の全般化と扁桃体シナプス可塑性の片側性, 第93回日本生理学会大会 (札幌, 3月), 2015.
- 24) 加藤総夫. 痛みの慢性化と扁桃体神経可塑性, 平成27年度生理研究会 痛みの理解を目指した先端的アプローチ (岡崎, 12月), 2015.
- 25) Takahashi Y. Painful diabetic neuropathy with streptozotocin involves plastic changes in ascending and descending pain pathways, the 8th FAOPS 2015 Congress (Bangkok, 11月), 2015.
- 26) Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Role of parabrachial monosynaptic inputs in the central amygdala nucleus network, 8th FAOPS (Bangkok, 11月), 2015.
- 27) Kato F. Roles of parabrachial-amygdala projection in inflammatory pain chronification, the 6th Asian Pain Symposium (APS 2015) (Suzhou, 11月), 2015.
- 28) Miyazawa Y, Sugimoto M, Takahashi Y, Watabe A. M, Kato F. Right side specific potentiation of parabrachial-central amygdala transmission by trigeminal nerve-mediated inflammatory pain, Society for Neuroscience 2015. (Chicago, 10月), 2015.
- 29) 加藤総夫. 可塑性病としての慢性痛とその新たな治療標的, 第133回日本薬理学会関東部会 (千葉, 10月), 2015.
- 30) 加藤総夫. 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 (東京, 9月), 2015.
- 31) 杉村弥恵, 高橋由香里, 渡部文子, 加藤総夫. オプトジェネティクスを用いた侵害受容-情動回路の解析, 第37回日本疼痛学会 (熊本市, 7月), 2015.
- 32) 加藤総夫. 痛み情動と扁桃体, 第37回日本疼痛学会 (熊本市, 7月), 2015.
- 33) 加藤総夫. 痛みを生み出す脳機構, 第50回日本理学療法学術大会 (東京, 6月), 2015.
- 34) 加藤総夫. 痛みと鎮痛における情動の意味と意義, 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会 第92回日本生理学会大会 合同大会 (神戸, 3月), 2015.
- 35) Sugimoto M, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Effects of neurotoxic destruction of noradrenergic fibers of the central nucleus of amygdala on rat inflammatory orofacial pain, 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会 第92回日本生理学会大会 合同大会 (神戸, 3月), 2015.
- 36) Miyazawa Y, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Synaptic potentiation in the central amygdala in trigeminal inflammatory pain model of rats, 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会 第92回日本生理学会大会 合同大会 (神戸, 3月), 2015.
- 37) 加藤総夫. Role of the amygdala in the pain chronification, 第14回痛みの研究会 (福岡, 3月), 2015.
- 38) 加藤総夫. 痛みの慢性化の脳メカニズム-扁桃体の新たな役割-, 第9回新・痛みの研究会 (名古屋, 2月), 2015.
- 39) Kato F. Pain chronification and amygdala plasticity, AND (Association of the Study for Neurons and Diseases) Winter Mini-Conference (熱海, 1月), 2015.
- 40) 宮沢祐太, 高橋由香里, 渡部文子, 加藤総夫. ラット顔面炎症性ホルマリン疼痛モデルにおける侵害受容扁桃体シナプス増強, 第91回日本生理学会大会 (鹿児島, 3月), 2014.
- 41) 杉村弥恵 高橋由香里 渡部文子 加藤総夫. 侵害受容扁桃体における腕傍核-扁桃体路の光活性化, 第91回日本生理学会大会 (鹿児島, 3月), 2014.
- 42) 加藤総夫. 侵害受容情報と痛み情動記憶を結ぶ腕傍核, 第91回生理学会鹿児島大会 (2014年) (鹿児島, 3月), 2014.
- 43) 杉本真理子, 宮沢祐太, 高橋由香里, 加藤総夫. 温度嗜好性自由行動試験を用いた自発性疼痛の評価, 第91回日本生理学会大会 (鹿児島, 3月), 2014.
- 44) 加藤総夫. 脳はどのように痛みの慢性化を知るのか?, 第6回日本運動器疼痛学会 (神戸, 12月), 2013.
- 45) 佐藤優, 渡部文子, 高橋由香里, 加藤総夫. マウス恐怖記憶形成における外側腕傍核の関与, 成医会 (東京, 11月), 2013.
- 46) Yamamoto S, Takahashi Y, Watabe AM, Tanaka M, Kato F. Noradrenaline dramatically increases GABAergic inputs through beta adrenoceptor activation in medial division of the central nucleus of amygdala, Neuroscience 2013 (San Diego, USA, 11月), 2013.
- 47) Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Optogenetic activation of parabrachio-amygdaloid pathway., Neural Circuits underlying Nociception and Pain and their Plasticity (Heidelberg, Germany, 10月), 2013.
- 48) Takahashi Y, Ochiai T, Watabe AM, Kato F. Synaptic plasticity in the central amygdala of streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain model, Neural Circuits underlying Nociception and Pain and their Plasticity (Heidelberg, Germany, 10月), 2013.
- 49) 加藤総夫. 情動行動発現における脊髄後

角-腕傍核-扁桃体路の意義, 生理学研究所研究会「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」(岡崎, 7月), 2013.

50) Watabe AM, Sato M, Kato F. Fear Learning-induced Synaptic Potentiation in the Nociceptive Amygdala: a Possible Role of the Lateral Parabrachial Nucleus, Gordon Research Conference “Amygdala in Health & Disease” (Boston, USA, 7月), 2013.

51) Kato F. Synaptic potentiation in the central amygdala of painful diabetic neuropathy model, Gordon Research Conference “Amygdala in Health & Disease” (Boston, 7月), 2013.

52) 加藤総夫, 落合敏平, 安井 豊, 池田 亮, 宮沢祐太, 杉本真理子, 杉村弥恵, 渡部文子, 高橋由香里. 侵害受容性扁桃体シナプス増強の疼痛モデル依存性, 第 35 回日本疼痛学会(大宮, 7月), 2013.

53) Kato E. The central amygdala - where pain meets fear, The 8th International Conference for Neurons and Brain Diseases (Singapore, 7月), 2013.

54) 宮沢 祐太, 杉本 真理子, 高橋由香里, 加藤総夫. ホルマリン誘発炎症痛モデルにおける疼痛行動と侵害受容扁桃体シナプス増強の時間的乖離, 第 36 回日本神経科学大会(京都, 6月), 2013.

55) Yamamoto S, Takahashi Y, Watabe AM, Tanaka M, Kato F. Noradrenaline dramatically increases GABAergic inputs through beta adrenoceptor activation in medial division of the central nucleus of amygdala, 第 36 回日本神経科学大会(京都, 6月), 2013.

56) 木下 淳, 高橋由香里, 渡部文子, 宇都宮一典, 加藤総夫. 有痛性神経障害糖尿病ラットにおけるノルアドレナリン下行性疼痛制御系の機能不全, 第 36 回日本神経科学大会(京都, 6月), 2013.

57) 山本純偉, 高橋由香里, 田中 誠, 加藤総夫. ノルアドレナリンは 受容体を介して扁桃体中心核内側亜核への抑制性入力を増強する, 日本麻酔科学会 第 60 回学術集会(札幌, 5月), 2013.

58) 杉本真理子, 高橋由香里, 加藤総夫. 侵害受容性扁桃体の薬理的抑制による疼痛関連情動行動の変容, 日本麻酔科学会第 60 回学術集会(札幌, 5月), 2013.

59) 加藤総夫. 痛みの苦痛の生物学的意義 - 侵害受容扁桃体と慢性痛におけるその可塑性, 第 43 回日本ペインクリニック学会関西支部学術集会(大阪, 05月), 2013.

〔図書〕(計 1 件)

加藤総夫. 非視床性疼痛機構. (pp.S44-45) 痛みのマネジメント update, 花岡ら編. 日本医師会メジカルビュー社.350 ページ. 2014.

〔その他〕

雑誌報道

Key Person Interview 「慢性痛は脳が作り出す防御機構」日経メディカル2015.02; 52-53.

ホームページ

「痛み情報がどのように情動回路を活性化するか解明！」

<http://www.jikei-neuroscience.com/website/2017/05/post-fb43.html>

「身体に及ぶ危険・脅威を学習させる信号経路を解明！」

<http://www.jikei-neuroscience.com/website/2017/05/post-9537.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

加藤総夫 (Kato Fusao)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：20169519

(3)連携研究者

渡部文子 (Watabe M Ayako)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：00334277

高橋由香里 (Takahashi Yukari)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：20613764