

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390148

研究課題名(和文) 痛みの脳内表現と疼痛発現・伝達・修飾機序：多細胞同時記録による解明

研究課題名(英文) Representation of pain in the central nervous system studied by simultaneous multicellular recording

研究代表者

村瀬 一之 (Murase, Kazuyuki)

福井大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40174289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：痛覚過敏や慢性疼痛は、脊髄や脳内の神経可塑性に加えて、グリア細胞が重要な役割を担っている。しかし、いろいろな病態となって現れる痛みが、脊髄や脳内の神経細胞やグリア細胞にどのような興奮パターンで表現されているかは全く不明である。そこで本研究では、ニポウディスク型共焦点レーザー顕微鏡で脊髄細胞や脳細胞個々の発火をin vitroとin vivoで多数同時に高速にイメージングし、痛覚過敏などがどのように表現されているかを明らかにすることを試みた。

研究成果の概要(英文)：For the induction of hyperalgesia and chronic pain, glial cells, in addition to neuronal plasticity in the spinal cord and brain, plays an important role. However, pain appears in different pathologies, and it is quite unclear how pain is expressed by excitation patterns in neurons and glial cells in the spinal cord and brain. In this study, we tried to record excitation of multiple cells simultaneously in the spinal cord and the brain in vitro and in vivo by using a Nipkow disk confocal laser microscope, and to clarify how pain such as hyperalgesia is expressed in the cellular activities.

研究分野：神経情報処理

キーワード：in vivo多細胞記録 カルシウムイメージング 共焦点レーザー顕微鏡 痛覚 慢性疼痛

1. 研究開始当初の背景

痛覚過敏や慢性疼痛は、脊髄や脳内の神経可塑性に加えて、グリア細胞が重要な役割を担っていることも明らかになってきた。しかし、いろいろな病態(表象)となって現れる痛みが、脊髄や脳内の神経細胞やグリア細胞にどのような発火パターンで表現されているのかは全く不明である。

研究代表者と連携研究者は、現在までに、電位感受性色素で染色した切片標本からの神経興奮伝播の高速高解像度イメージング法を確立し(Science 1994, Brain Res 1998)、痛覚信号伝播が適当な条件刺激により可塑的に変化(長期増強、抑圧)することを見出し(Euro J Neurosci 1999, J Neurophysiol 1999, 2000)、痛覚過敏には末梢から脳への痛覚信号を中継する脊髄後角領域でのシナプス可塑性が関与している事を示している(J Neurosci 2004, Eur J Neurosci 2006, Science 2003, 2006)。また、扁桃体中心核でも痛覚過敏によって神経可塑性が生じることを明らかにし(Brain Res 2010)、さらに最近、脊髄シナプスの可塑性にグリア細胞が関与している可能性を示唆する研究成果を報告している(Eur J Neurosci 2007, Molecular Pain 2007, Neurosci Res 2009)。

2010年にはニポウディスク型共焦点レーザー蛍光顕微鏡を研究室に設置し、脊髄切片のグリア細胞の活動を多数同時に記録することに成功し、神経因性疼痛と炎症性疼痛にそれぞれミクログリアとアストロサイトが介在していることを示している(2011年神経科学学会、疼痛学会等で発表)。研究代表者は、近年、人工神経回路網の振る舞いを明らかにする研究も開始し、神経活動をシステム論的に理解する方法を会得している(IEEE Trans Syst Man Cybernet 2008, 2009, 2011等)。また、研究分担者は、in vivoでパッチクランプ記録を安定的に長時間行う方法を開発し、痛覚系の解析をシナプスレベルで行い多数の論文を著している。

近年、脳機能を非侵襲でイメージングする方法として、PET、NIRS、脳波計、fMRI、MEGなどが開発され、痛覚系の解明にも盛んに応用されている。これらの手法では、中枢での賦活部位を明瞭に特定できるが、その分解能はmmのオーダーであり、細胞個々の活動を記録することは不可能である。一方、視覚系や聴覚系、海馬などでは、マルチ電極や種々の光学的計測法によって、多数の細胞の発火を同時に計測し、信号の伝達経路などが明らかにされている。さらに、多数の細胞が結果的にどのようなシナジー効果をもたらすかについての数理的な解析も多い。しかし、現在までのところ、痛覚系では多数の神経細胞の同時記録による研究は殆ど行われていない。

痛覚系では、痛覚過敏や慢性疼痛などの病態が、神経細胞のみならずグリア細胞も含む多数の細胞のシナジーによって発生しているので、多細胞から同時に記録し、その間のシナジーを明確に表現する事は緊急の課題である。それは、神経生理の観点のみならず臨床への第一歩としても意義深い。

2. 研究の目的

関節炎や癌性疼痛時等に生じる過敏化(痛覚過敏)や持続的な痛み(慢性疼痛)の緩和方法の開発が急務とされている。これらは、痛覚刺激を受け取る末梢の病巣が原因ではなく、その信号を脳へ中継する脊髄や脳内の神経結合あるいは、信号伝達効率の変化(神経可塑性)によって起きるとされている。さて、感覚情報は脳内細胞の発火の時空間パターンによって表現(符号化)されている。確かに、神経可塑性が痛覚過敏などの原因の一つであるとしても、痛覚や痛覚過敏などが脊髄や脳内細胞の発火パターンにどのように表現されているかは全く不明である。そこで本研究では、共焦点レーザー顕微鏡で脊髄細胞や脳細胞個々の発火を多数同時に高速で記録し、痛覚過敏などがどのように表現されているかを明らかにし、また適当な経皮的刺激等による修飾や鎮痛を試みる。

3. 研究の方法

ニポウディスク型共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いて、まず、in vitroで、ラット脊髄切片後角浅層領域にある多数の神経細胞の発火やグリア細胞の興奮を同時に3次元的に高速・高解像度で記録する。入力線維に適当な痛み刺激を与えることで生じた神経細胞の発火やグリア細胞の興奮パターンを記録し、それが神経可塑性を誘発する条件刺激によって、どのように変化するかを数理的に解析する。つぎに、in vivoで、共焦点顕微鏡の対物レンズを脊髄後角表面、あるいは、大脳体性感覚野や辺縁系表面にセットし、多数の神経細胞の発火やグリア細胞の興奮を同時に記録し解析する。上記の実験は、炎症性疼痛モデルラットと神経因性疼痛モデルラットでも行い、正常ラットとの違いを明確にする。さらに、痛覚過敏や慢性疼痛で生じる神経興奮パターンを正常なパターンに引き込むような鎮痛性を持つ条件刺激の探索を行う。

4. 研究成果

(1) in vitro 計測：脊髄水平切片

マウス(2~3週令)の脊髄腰仙膨大部分後角の水平切片(500µm)を用い、カルシウム蛍光指示薬(Fluo-4 AM)にて染色し、共焦点レーザー顕微鏡下で後角表層の細胞の自

発発火を計測した。

記録できた細胞はアストロサイトであることが以下の結果から推察された。まず、細胞外 K^+ 濃度を下げると Ca^{++} 応答が増大した。また、アストロサイト阻害薬 L-2-Aminoadipic Acid の投与で Ca^{++} 応答が消失した。さらに、アストロサイトで産生分泌されるたんぱく質 S100 β の抗体で免疫染色したところ、 Ca^{++} 応答を示す細胞と同様の形態の細胞が染色された。

このようなアストロサイトの自発発火計測画像から、各細胞の蛍光強度変化を波形として取り出し、それぞれの相関係数を計算した。その結果、相関係数が 0.5 以上の強い相関を持つ細胞があることが判った。それらの強い相関を持つ細胞同士を線で結ぶことにより、 Ca^{++} 信号が伝播していく様子が図示できた。

より深層の細胞をイメージングすべく、レンズその他を交換するなどの試行を行った。しかしながら、焦点深度よりもむしろ白質などによる蛍光強度の減衰によって表層以外の細胞の記録はできなかった。

(2) in vitro 計測：脊髄横断切片

坐骨神経結紮による神経因性疼痛モデルマウス (Peripheral Nerve Injury, PNI) と完全フロイントアジュバント (Complete Freund's adjuvant, CFA) による炎症性疼痛モデルマウスから作成した脊髄横断切片 (500 μ m) を Fluo-4 AM で染色し、脊髄後角浅層で発火する細胞を記録した。

ATP を Puff 投与すると、発火する細胞数は PNI で有意に増加したが CFA では増加したものの有意ではなかった。ミクログリアの阻害薬 minocycline の投与で PNI の発火は 70%以上減少したが、CFA には影響を与えなかった。一方、アストログリアの阻害薬とされる L-alpha-amino adipate (L- α -AA) は効果が無かった。

そこで PNI モデルマウスを使い、ATP を還流投与したときに、結紮側 (同側) と正常側 (対側) で発火がどのように変化するかを調べた。ATP 投与前には結紮側の自発発火をする細胞は少ないが、ATP の投与後には対側よりも自発発火をする細胞が有意に多く見られた。発火の振幅や持続時間も増大した。しかし、これらの細胞間の相関は殆んど見られなかった。

より深部の細胞をイメージングして、表面と深部の細胞の発火の相関を検討すべく、レンズその他を交換するなどの試行を行った。しかし、単に焦点深度の問題のみではなく、線維などによりイメージが鮮明に撮れない問題があり、表面付近以外の細胞の記録はできなかった。

(3) in vivo 計測：下丘背側皮質

in vitro での実験や数々の試行の結果、Fluo-4 AM による染色と共焦点レーザー顕微

鏡による計測の組み合わせでは、組織の表層 (~50 μ m) の細胞しか鮮明にイメージングできないことが判ってきた。しかし、in vivo で細胞活動をイメージングすることは必ず成し遂げたい事項である。そこで、神経細胞が表層に存在している感覚を処理する脳部位として下丘に着目し実験を試みた。

下丘は全ての脳幹聴覚神経核からの上行線維が収束する場所で、各神経核で抽出された音情報が最初に統合される場所と考えられている。また、聴覚以外の体性感覚や眼球位置など multimodal な情報を受け取り感覚情報を統合する場と考えられている。下丘皮質は3層からなり、最も厚い第3層は音刺激に対する応答性があることが確立しているが、最も薄い第1層は電極記録が困難であるため、音刺激に対して応答するのかわからなかった。

マウスでは、頭頂間骨を除去すると下丘が露出するため、Fluo-4 AM による染色と共焦点レーザー顕微鏡による、多数の細胞からの同時イメージングが適用可能と考えられる。そこで、まず第一歩として、下丘皮質第1層の細胞の音刺激応答特性について検討した。

麻酔導入後頭皮を除去、アルミ製リングを瞬間接着剤で接着して頭部を固定し、頭頂間骨に開けた小孔から下丘背側皮質に Oregon Green BAPTA-488 AM を注入し、細胞を標識した。対側耳に様々な音刺激を行いながら、共焦点レーザー顕微鏡を用いて 20fps で脳表面から 20-40 μ m 下の領域に存在する多数の細胞の蛍光強度変化を計測した。

計 162 個の細胞が音刺激に対して蛍光強度変化を示した。このうち 150 個の細胞が広帯域ノイズに対して強い応答性を示した。142 個の細胞は 4.5-55Khz 間の純音に反応したが、そのほとんど (106 個) が 5.9-10.3Khz という、マウスの可聴域からみて極めて低い周波数に対して最大の応答を示した。周波数-音圧受容野は様々であるが、約 30%の細胞では V 字型の受容野を示した。同一視野内の細胞について、2 つの細胞間の距離と、蛍光強度変化特性の類似性に弱い相関があった。また、内側領域にもトノトピー構築が存在していることを示唆する結果も得られた。

下丘皮質第1層は Te2 領域から強い下行性投射を受け、視床 posterior intralaminar nucleus と peripeduncular nucleus に投射する。これらの領域は multimodal であることが知られており、多感覚統合における低い周波数の音の重要性を示唆している。

今回は、入力として単純な音刺激を用いたが、現在、多様な体性感覚情報に対する応答についても検討中である。

(4) in vivo 計測の今後

Fluo-4 AM による染色と共焦点レーザー顕微鏡による計測の組み合わせは、表層の細胞のイメージングにはきわめて強力な手法であることが明らかになり、有効な結果も得ら

れた。ニポウディスク型共焦点レーザー顕微鏡は視野が広く広範囲に分布している細胞から同時記録できる。顕微鏡の焦点深度自身は100 μ m以上はあるので、深部の細胞のイメージが明瞭でないのは蛍光強度が弱いことにあると考えられる。そこで、現在、2種の遺伝子改変マウスを飼育して実験を開始している。Thy1-GCaMP3マウスとGAD67-GFPマウスで、予備実験によると、これらから作成した切片では、細胞が極めて強い蛍光を発することが判った。現在、これらを用いた in vivo 実験を進めているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 35 件)

- [1] T. Ito, J. Hirose, K. Murase, H. Ikeda (2014) Determining auditory-evoked activities from multiple cells in layer 1 of the dorsal cortex of the inferior colliculus of mice by in vivo calcium imaging, *Brain Research* 1590, pp.45-55, 査読有 doi 10.1016/j.brainres.2014.09.049
- [2] K. Nishida, S. Matsumura, W. Taniguchi, D. Uta, H. Furue, S. Ito (2014) Three-dimensional distribution of sensory stimulation-evoked neuronal activity of spinal dorsal horn neurons analyzed by in vivo calcium imaging, *PLoS One* 9(8) e103321 査読有 doi 10.1371/journal.pone.0103321
- [3] H. Yagi, T. Nagano, M.J. Xie, H. Ikeda, K. Kuroda, M. Komada, T. Iguchi, R.M. Tariqur, S. Morikubo, K. Noguchi, K. Murase, M. Okabe, M. Sato (2014) Filamin A-interacting protein (FILIP) is a region-specific modulator of myosin 2b and controls spine morphology and NMDA receptor accumulation, *Scientific Reports*, 4:6353, 査読有 doi:10.1038/srep06353
- [4] H. Ikeda, S. Takasu, K. Murase (2014) Contribution of anterior cingulate cortex and descending pain inhibitory system to analgesic effect of lemon odor in mice, *Molecular Pain*, 10:14, 査読有 doi 10.1186/1744-8069-10-14
- [5] L. Hickey, Y. Li, S. Fyson, T. Watson, R. Perrins, J. Hewinson, A. Teschemacher, H. Furue (2014) Bridget Lumb, and Anthony Pickering. Opto-activation of locus coeruleus neurons evokes bidirectional changes in thermal nociception in rats. *The Journal of Neuroscience* 34(12), pp.4148-4160, 査読有 doi 10.1523/JNEUROSCI.4835-13.2014
- [6] A. Hakozaki, K. Imoto, Y. Hayashi, M. Kawatani, H. Furue (2013) In vivo patch-clamp analysis of visceral spinal sensory synaptic transmission and spinal control of lower urinary tract function, *Pain Research* 28(3) pp.155-165, 査読有 doi 10.11154/pain.28.155
- [7] Y. Funai, K. Nishikawa, T. Mori, A. Asada, K. Imoto, H. Furue (2013) Systemic alpha-2 agonist administration facilitates inhibitory synaptic transmission in the rat spinal dorsal horn mediated through alpha-1 adrenoceptors, *Pain Research* 28(3) pp.145-153, 査読有 doi 10.11154/pain.28.145, 2013
- [8] Y. Funai, A.E. Pickering, D. Uta, K. Nishikawa, T. Mori, A. Asada, K. Imoto, H. Furue (2013) Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. *Pain* 155(3), pp.617-628, 査読有 doi 10.1016/j.pain.2013.12.018
- [9] H. Ikeda, K. Mochizuki, K. Murase (2013) Astrocytes are involved in long-term facilitation of neuronal excitation in the anterior cingulate cortex of mice with inflammatory pain, *Pain*, Volume 154, Issue 12, pp.2836-2843, 査読有 doi 10.1016/j.pain.2013.08.023
- [10] H. Ikeda, T. Kiritoshi, K. Murase (2012) Contribution of microglia and astrocytes to the central sensitization, inflammatory and neuropathic pain in the juvenile rat. *Molecular Pain* 8:43 査読有 doi 10.1186/1744-8069-8-43
- [11] D. Sugiyama, S.W. Hur, A.E. Pickering, D. Kase, S.J. Kim, M. Kawamata, K. Imoto, H. Furue (2012) In vivo patch-clamp recording from locus coeruleus neurones in the rat brainstem, *Journal of Physiology* 590, pp.2225-2231, 査読有 doi 10.1113/jphysiol.2011.226407
- [12] D.J. Xie, D. Uta, P.Y. Feng, M. Wakita, M.C. Shin, H. Furue, M. Yoshimura (2012) Identification of 5-HT receptor subtypes enhancing inhibitory transmission in the rat spinal dorsal horn in vitro, *Molecular Pain* 8:58 査読有 doi 10.1186/1744-8069-8-58,

〔学会発表〕(計 79 件)

- [1] Y. Watanabe, T. Ito, K. Iwata, H. Matsuzaki, Y. Konishi, H. Ikeda, K. Murase (2015) Analysis of neurotransmitters in the brain and behavioral abnormalities of offsprings from stressed mother in mice, 第 120 回日本解剖学会全国学術集会・第 92 回日本生理学会大会, 合同大会, 2015.3.21-23, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)
- [2] T. Hosoe, T. Ito, M. Makinodan, H. Ikeda, K. Murase (2015) Changing in sociality, learning ability, and neural activity induced by the juvenile isolation in mice, *ibid.*
- [3] 古江 秀昌 (2015) カプサイシン感受性 (TRPV1 発現) 求心性線維による *in vivo* 感覚シナプス伝達の調節機構, *ibid.*
- [4] 古江 秀昌 (2015) 青斑核ノルアドレナリン神経による感覚シナプス伝達の調節, *ibid.*
- [5] N. Akimoto, A. Hakozaki, K. Imoto, H. Furue (2015) *In vivo* analysis of afferent pathways to the spinal cord from the bladder and urethra, *ibid.*
- [6] 伊藤 哲史, 廣瀬 潤一, 村瀬 一之, 池田 弘 (2014) 下丘背側皮質第 1 層細胞集団の音刺激応答性 -*in vivo* カルシウムイメージングによる解析-, 日本音響学会 聴覚研究会, 2014.11.27, 豊橋技術科学大学 (愛知県・豊橋市)
- [7] N. Morita, R.P. Hasegawa, T. Ito, H. Ikeda, K. Murase (2014) Development of functional connections between the superficial and intermediate layers of the rodent superior colliculus revealed by optical imaging, Society for Neuroscience, 2014.11.15-19, Washington DC (USA)
- [8] J. Hashimoto, K. Murase, H. Ikeda (2014) The contribution of astrocytes in the anterior cingulate cortex to the negative emotion and hyperalgesia under neuropathic pain, 第 37 回日本神経科学大会, 2014.9.11-13, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- [9] N. Morita, R.P. Hasegawa, H. Ikeda, K. Murase (2014) Functional asymmetry of interlaminar connections in the superior colliculus revealed by optical imaging, *ibid.*
- [10] D. Uta, T. Andoh, Y. Kuraishi, K. Imoto, H. Furue (2014) Electrophysiological analysis of spinal dorsal horn neurons receiving pruriceptive afferents in the adult rat spinal cord. *ibid.*
- [11] S. Takasu, S. Takeuchi, K. Murase, H. Ikeda (2013) Contribution of the descending pain inhibitory system to the analgesic effect by smelling aroma oil, Asian Pain Symposium, 2013.12.18-20, 岡崎カンファレンスセンター (愛知県・岡崎市)
- [12] T. Hayashi, J. Hashimoto, K. Murase, H. Ikeda (2013) Involvement of Extracellular Signal-Regulated Kinase and NMDA receptor in the Anterior Cingulate Cortex to the affective component and hypersensitivity of pain, *ibid.*
- [13] K. Iwasa, K. Murase, H. Ikeda (2013) Contribution of zinc to the pain-induced ERK phosphorylation and neuronal plasticity in the spinal dorsal horn, *ibid.*
- [14] H. Ikeda, K. Murase (2013) Involvement of Astrocytes in the long-Term Facilitation of Neuronal Excitation in the Anterior Cingulate Cortex of Mice with Inflammatory Pain, *ibid.*
- [15] N. Akimoto, D. Uta, K. Honda, Y. Takano, K. Imoto, M. Noda, H. Furue (2013) Effect of Chemokine (C-C motif) Ligand 1 on Synaptic Transmission in the Spinal Dorsal Horn, *ibid.*
- [16] D. Uta, K. Imoto, H. Furue (2013) Firing pattern and morphological analysis of substantia gelatinosa neurons receiving TRPA1-expressing afferent fibers in adult rat spinal dorsal horn, *ibid.*
- [17] K. Koga, M. Tsuda, K. Inoue, K. Imoto, H. Furue (2013) Excitation of GABAergic Inhibitory Interneurons Mediated Through Presynaptic P2X3 Receptor in the Rat Spinal Dorsal Horn, *ibid.*
- [18] N. Morita, R.P. Hasegawa, K. Murase, H. Ikeda (2013) Analysis of the interlaminar inhibitory circuit in the rat superior colliculus by the imaging of population activity with the optical imaging, Neuro2013, 2013.6.20-23, 国立京都会館 (京都府・京都市)
- [19] T. Hayashi, K. Murase, H. Ikeda (2013) Involvement of Extracellular Signal-Regulated Kinase and NMDA receptor in the Anterior Cingulate Cortex in the affective component and hypersensitivity of pain, *ibid.*
- [20] K. Iwasa, K. Murase, H. Ikeda (2013) Contribution of zinc to the pain-induced ERK phosphorylation and neuronal plasticity in the spinal dorsal horn, *ibid.*

- [21] J. Hirose, T. Ito, K. Murase, H. Ikeda (2013) Sound evoked activity of cells in the superficial layer of the mouse inferior collicular cortex: an in vivo calcium imaging study, *ibid.*
- [22] H. Yagi, K. Kuroda, M-J Xie, H. Ikeda, T. Iguchi, M. Komada, K. Murase, M. Okabe, K. Noguchi, M. Sato (2012) Filipin is involved in the morphological control of dendritic spine through actomyosin regulation, Society For Neuroscience 2012, 2012.10.13-17, New Orleans (USA)
- [23] D. Uta, Y. Gotoh, T. Andoh, Y. Kuraiishi, K. Imoto, H. Furue (2012) In vivo puritic synaptic responses elicited by cutaneous 5-HT application in the superficial spinal dorsal horn of adult rats, *ibid.*
- [24] N. Akimoto, K. Honda, D. Uta, H. Furue, K. Imoto, Y. Takano, M. Noda (2012) The relationship between CCL-1 and neuron/glia in the neuropathic pain model, *ibid.*
- [25] 高須 俊太郎, 池田 弘, 村瀬 一之, 竹内 翔汰, (2012) Contribution of the descending pain inhibitory system to the analgesic effect by smelling the aroma oil, 第 35 回日本神経科学学会, 2012.9.18-21, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
- [26] 八木 秀司, 黒田 一樹, 謝 敏カク, 永野 隆, 池田 弘, 猪口 徳一, 村瀬 一之, 岡部 勝, 佐藤 真 (2012) FILIP regulates dendritic spine dynamics controlling actomyosin activities, *ibid.*
- [27] 池田 弘, 林 努, 村瀬 一之 (2012) 前帯状回における神経興奮の長期増強へのアストロサイトの関与, *ibid.*
- [28] 古江 秀昌, P.E. Anthony, H.M. Louise, 石原 博美, L. Yong, 井本 敬二 (2012) 青斑核光刺激によって誘起された脊髄抑制性シナプス応答の in vivo パッチクランプ解析, *ibid.*
- [29] 箱崎 敦志, 井本 敬二, 林 勸生, 河谷 正仁, 古江 秀昌 (2012) In vivo patch-clamp analysis of spinal neuronal control of the lower urinary tract function, *ibid.*
- [30] H. Ikeda, K. Mochizuki, K. Murase (2012) Astrocyte involves in the long-term facilitation of neuronal excitation in the anterior cingulate cortex of mice with inflammatory pain, NIPS-WS 2012 Central Neuroplasticity in Sensory Emotional Link, 2012.9.13-15, 生理学研究所(愛知県・岡崎市)
- [31] H. Furue (2012) In vivo patch clamp

analysis of spinal modulation of nociceptive synaptic transmission by optoactivation of the locus coeruleus, *ibid.*

〔図書〕(計4件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.synapse.his.u-fukui.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村瀬 一之 (MURASE, Kazuyuki)

福井大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：40174289

(2) 研究分担者

古江 秀昌 (FURUE, Hideaki)

生理学研究所・神経シグナル研究部門・准教授

研究者番号：20304884

(3) 連携研究者

池田 弘 (IKEDA, Hiroshi)

福井大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：80377473