

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02722

研究課題名(和文) 脊髄-腕傍核-扁桃体-下行性疼痛制御系ループの痛み依存性のシナプス可塑性

研究課題名(英文) Pain-associated synaptic plasticity in the spino-parabrachio-amygdaloid descending loop regulatory system

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性の痛みの機構を解明するため、その成立における痛覚制御システムの可塑的な変調の役割の解明を目指した。顔面口唇部炎症性疼痛モデルが、約2週間持続する両側性下肢痛覚過敏を示す事実を見出した。この持続的痛覚過敏は、右扁桃体中心核(CeA)ニューロン活動の選択的抑制によって一過性に軽減した。一方、無傷動物において、右CeAニューロンの選択的興奮は、両側下肢に痛覚過敏を生じさせた。右扁桃体中心核の活動が、炎症や傷害の非存在下でも離れた広汎な部位に両側性の痛覚過敏を成立させる事実を示しており、これが心理的・社会的な要因による脳内の可塑的変調によって生じる身体のさまざまな部位の痛みの機構であると結論した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

扁桃体はストレスや有害な事象に反応して活性化する脳部位である。扁桃体中心核の活動が全身の痛覚過敏をひき起こすことを示した今回の発見は、心理的・社会的な要因が引き金となって身体のさまざまな部位に痛みが生じるメカニズムの一端を明らかにしたものと考えられる。このメカニズムの解明によって、既存の鎮痛薬での治療が難しいとされてきた、線維筋痛(症)、舌痛症、非特異的腰痛などの、痛みの原因を明らかにできない慢性の痛み、あるいは、脳内のメカニズムが不明であることから「心因性」「原因がわからない」などと診断されて、的確な診療が難しかった慢性の痛みに対する診断と治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：The ectopic/widespread sensitization is a frequent but underdiagnosed hallmark symptom of chronic pain. To understand the role of the central plastic changes in the expression of widespread sensitization, we analyzed the role of the central amygdala (CeA) of rats. We found an orofacial inflammation with formalin injection resulted in robust and long-lasting (> 12 days) mechanical sensitization in the bilateral hindlimb. This remote/ectopic sensitization was attenuated by chemogenetic inhibition of the right CeA neurons. Furthermore, chemogenetic excitation of the right CeA neurons caused de novo sensitization in the bilateral hindlimbs of rats without injury or inflammation. These results demonstrated that widespread sensitization/pain would result from activation of the right CeA network that controls the tactile sensitivity in situations where the protection/vigilance level against aversive events should be elevated, providing support for the pro-survival function of the amygdala.

研究分野：神経生理学・疼痛科学

キーワード：慢性疼痛 扁桃体中心核 痛覚変調性疼痛 化学遺伝学 中枢性感作 広汎性痛覚過敏 カルシトニン 遺伝子関連ペプチド 腕傍核

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は、先進国において約 20%の有病率を示し、その多くが治療抵抗性であるとともに有効な治療法が見いだされていない大きな国際的健康問題である。2018 年、WHO は、最新版の国際疾病分類 (International Classification of Diseases, ed. 11; ICD-11) を発表し、その中で chronic pain を独立した疾患として位置づけた。その中でも第一の分類項目に挙げられたのが「一次性慢性疼痛」(primary chronic pain) であり、器質的な原因が同定されずに長期 (3 か月以上) にわたり訴えられる痛みとして分類された。その特徴的な症候として全身性に経験される痛みや感作があり、その機構の解明が急務とされた。一方、国際疼痛学会は 2018 年、慢性痛の第三の機構として「nociceptive pain」(痛覚制御システムにおける可塑的な変調によって生じる痛み) を提唱した。これは、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に並ぶ概念であり、痛覚制御システムに生じる可塑的な変化が原因となって痛みが生じることを基盤に提唱されたものである。

研究代表者は、ラットおよびマウスにおいて神経障害性疼痛および炎症性疼痛モデルの腕傍核-扁桃体システムの可塑的活性化およびシナプス伝達増強を見だし報告してきた。このような可塑的变化は、末梢侵害受容器-脊髄後角浅層/三叉神経脊髄路核尾側亜核-腕傍核を介した侵害受容システムと、扁桃体の機能としてよく知られている情動システムの結合が強まることによって、痛みの負情動を強める、と解釈されていた。一方、器質的原因を同定できない慢性痛患者において、扁桃体の活性化がその特徴であることも報告されており、慢性痛の成立における扁桃体の役割の生物学的解明が待たれていた。

2. 研究の目的

痛みの直接的原因となる損傷部位から離れた部位の (異所性)、広範囲にわたる (広汎性) 痛覚過敏は、慢性痛の特徴的な症候である。実験動物においても、傷害や炎症のある部位とは異なる離れた部位での、触刺激・熱刺激に対する異所性痛覚過敏の報告がある。これらの異所性痛覚過敏の発現メカニズムの背景には、上行性の侵害受容および下行性疼痛制御系に關与する脳内ネットワークの可塑的变化が存在する可能性が想定される。持続性疼痛によって活性化される腕傍核-扁桃体中心核が広汎性痛覚過敏の成立に關与する可能性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

動物実験は、日本学術会議「動物実験適正実施ガイドライン」(2006 年) および国際疼痛学会のガイドラインに準拠し、東京慈恵会医科大学動物実験委員会・遺伝子組換え実験安全対策委員会・病原体等安全委員会によって審査され承認された計画に則して適正に実施した。Wistar ラットおよび VGAT-cre BAC トランスジェニックラット (National BioResource Project-Rat: Rat ID, No. 0839; W-Tg(Slc32a1-cre)3_5Fusa) を用いた。上口唇部ホルマリン投与後、もしくは、扁桃体中心核ニューロン活動の人工的操作後に、両側後肢機械的逃避閾値を経時的に評価した。VGAT-cre ラットでは、扁桃体中心核の大部分を占める GABA 作動性ニューロンに hM4Di 受容体発現ベクター (AAV2/5-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry), hM3Dq 受容体発現ベクター (AAV2/5-hSyn-DIO-hM3Dq-mCherry) (以上, designers receptors exclusively activated by designer drug, DREADDs) もしくは蛍光タンパク mCherry 遺伝子発現ベクターを導入した。脳スライスを作製し、パッチクランプ法により DREADD 発現ニューロン膜電位に及ぼす DREADD 作動薬 clozapine-N-oxide (CNO) 投与の影響を解析した。Wistar ラット扁桃体中心核に薬物投与用留置カニューレを導入し、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 受容体遮断薬 (CGRP₈₋₃₇) を微量投与した。行動観察実験は一重盲検下に行った。

4. 研究成果

(1) 口唇部ホルマリン投与動物における持続的異所性痛覚過敏

左口唇部皮下に 5%ホルマリン溶液を投与したところ、約 45 分間持続する急性侵害受容性行動が観察された。1 時間経過後、急性行動は終息した。

1.5 時間後から、von Frey フィラメントを用いた up-and-down 法で推定した下肢挙上閾値は、左右後肢ともに有意に低下した。この有意な低下は、その後も持続し、ホルマリン投与 13 日後まで観察された (図 1)。

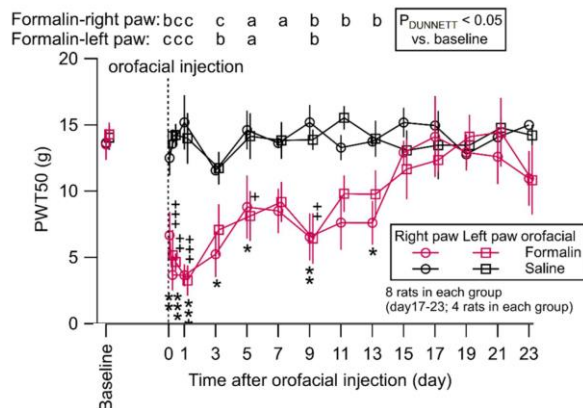


図1. 口唇部炎症性疼痛モデル動物における持続的両側性下肢痛覚過敏。横軸、ホルマリン口唇部投与後の日数。縦軸、下肢挙上閾値。

(2) 炎症性疼痛動物持続的異所性痛覚過敏に及ぼす扁桃体中心核ニューロン活動抑制の影響

口唇部ホルマリン投与動物扁桃体中心核 GABA 作動性ニューロンにあらかじめ発現させた DREADD 受容体の活性化が下肢挙上閾値に及ぼす影響を評価した (図2). 口唇部ホルマリン投与動物で両側に低下した下肢挙上閾値は, 右の扁桃体中心核抑制性 DREADD 受容体の活性化によって有意に上昇, すなわち, 痛覚過敏が回復した (図2左). 左の扁桃体中心核抑制性 DREADD 受容体の活性化は影響を及ぼさなかった. 左右両側の活性化は, それらの中間的な効果を示した. この実験成績は, 口唇部炎症後に生じる広汎性痛覚過敏の発現に右扁桃体中心核の活性化が必要である事実を示している.

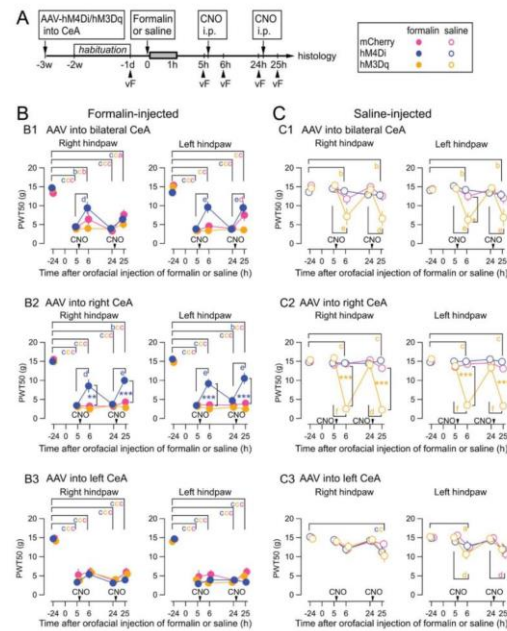


図2. 口唇部炎症性疼痛モデル動物(左), および, 非炎症動物(右)の下肢挙上閾値に及ぼすDREADD受容体作動薬CNOを用いた扁桃体中心核ニューロンの抑制群(hM4Di)および興奮(hM3Dq)の影響. mCherry発現群は対照群. 左右両側, 右側および左側扁桃体中心核への導入.

(3) 非炎症動物の下肢挙上閾値に及ぼす扁桃体中心核ニューロン活動亢進の影響

口唇部に生理食塩水のみを投与した動物の下肢挙上閾値を評価した (図2右). 興奮性 DREADD 受容体の活性化による右扁桃体中心核ニューロンの興奮は, 非炎症動物において下肢挙上閾値を著明に低下させた. 左扁桃体中心核ニューロンの興奮は下肢挙上閾値に影響を及ぼさなかった. この事実は, 炎症や傷害を持たない動物においても, 右扁桃体中心核ニューロンの興奮のみで全身性の痛覚過敏が生じることを意味している.

(4) 炎症性疼痛動物持続的異所性痛覚過敏に及ぼす扁桃体中心核 CGRP 受容体遮断の影響

扁桃体中心核には CGRP が豊富に発現し, また, 侵害受容情報を扁桃体中心核に伝える腕傍核ニューロンは細胞体および終末に豊富な CGRP を有している. 口唇部ホルマリン投与により両側下肢挙上閾値が低下した動物で, 右扁桃体中心核に CGRP 受容体遮断薬を微量投与したところ下肢挙上閾値が上昇した. 左扁桃体中心核への投与は影響を及ぼさなかった (図3).

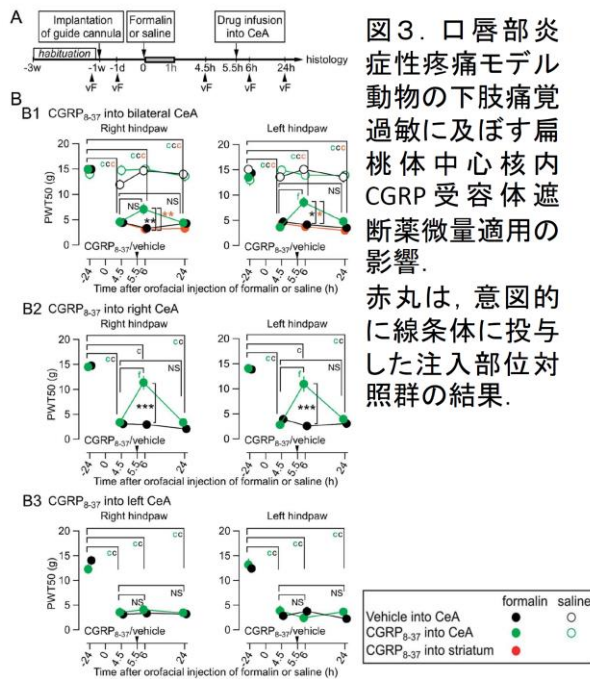


図3. 口唇部炎症性疼痛モデル動物の下肢痛覚過敏に及ぼす扁桃体中心核内 CGRP 受容体遮断薬微量適用の影響.

赤丸は, 意図的に線条体に投与した注入部位対照群の結果.

(5) 本研究結果の意義

以上の実験結果は「右扁桃体中心核のニューロンの活動が, 身体の広い範囲の痛みの感度を調整している」可能性を強く支持するものである. これはさらに, 傷害や炎症に加え, ストレスや不安などの扁桃体中心核の活動を変化させる身体やこころの状態が, 身体の広い範囲に「痛み」を生じさせたり, 強く感じさせたり, また, 弱めたりする可能性を示している (図4).

扁桃体は、ストレス・不安・恐怖などの心理状態によって引き起こされるさまざまな身体の応答に関与している。扁桃体中心核の活動が全身の痛覚過敏をひきおこすことを示した今回の発見は、心理的・社会的な要因が引き金となって

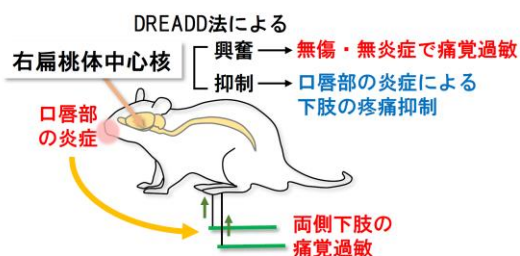


図4 口唇部の炎症が遠くはなれた下肢に痛覚過敏を引き起こすメカニズムと扁桃体中心核の役割

解説: 口唇部の炎症は右扁桃体中心核の選択的活性化を引き起こすとともに両側下肢に痛覚過敏を引き起こす。この痛覚過敏は右扁桃体を抑制することによって軽減する。一方、炎症や神経損傷を持たない動物で右扁桃体中心核を人工的に興奮させると、両側の痛覚過敏が生じる。

性痛の生物学的機構を明らかにしたものであり、今後の非臨床痛み研究のあり方を大きく変えるものである。なお、本研究成果は、国際疼痛学会の学術誌である Pain に掲載され 2021 年 3 月 16 日にプレス・リリースした。

[引用文献]

Sugimoto M, Takahashi Y, Sugimura YK, Tokunaga R, Yajima M, Kato F. Active role of the central amygdala in widespread mechanical sensitization in rats with facial inflammatory pain. Pain. 2021 Mar 12. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002224. PMID: 33900711.

身体は、心理的・社会的な要因が引き金となって身体

のさまざまな部位に痛みが生じるメカニズムを明らかにしたものと考えられる。この研究で明らかになった疼痛制御メカニズムは、既存の鎮痛薬での治療が難しいとされてきた、線維筋痛(症)、舌痛症、非特異的腰痛などの、痛みの原因を明らかにできない慢性の痛み、あるいは、脳内のメカニズムが不明であることから「心因性」「原因がわからない」などと診断されて、的確な診療が難しかった慢性の痛みに対する診断と治療法の開発に新たな道を開くものとして期待される。

さらに、炎症や傷害の存在なく全身性の痛覚過敏が扁桃体の活性化のみで生じるという事実は、契機となる組織損傷が存在せずに遷延化・長期化する中枢性感作を背景とする一次慢

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Sugimoto Mariko, Takahashi Yukari, Sugimura Yae K., Tokunaga Ryota, Yajima Manami, Kato Fusao	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Active role of the central amygdala in widespread mechanical sensitization in rats with facial inflammatory pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000002224	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 Koizumi Momoko, Asano Sayaka, Furukawa Akihiko, Hayashi Yoshinori, Hitomi Suzuro, Shibuta Ikuko, Hayashi Katsuhiko, Kato Fusao, Iwata Koichi, Shinoda Masamichi	4. 巻 22
2. 論文標題 P2X3 receptor upregulation in trigeminal ganglion neurons through TNF production in macrophages contributes to trigeminal neuropathic pain in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Headache and Pain	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s10194-021-01244-4	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 Miwa Saori, Watabe Ayako M., Shimada Yohta, Higuchi Takashi, Kobayashi Hiroshi, Fukuda Takahiro, Kato Fusao, Ida Hiroyuki, Ohashi Toya	4. 巻 130
2. 論文標題 Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 262 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2020.06.007	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 Moriwaki Yasuhiro, Kubo Natsuki, Watanabe Mizuho, Asano Shinsuke, Shinoda Tomoki, Sugino Taro, Ichikawa Daiju, Tsuji Shoutaro, Kato Fusao, Misawa Hidemi	4. 巻 10
2. 論文標題 Endogenous neurotoxin-like protein Ly6H inhibits alpha7 nicotinic acetylcholine receptor currents at the plasma membrane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68947-7	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 高橋由香里、宮沢祐太、有村大吾、杉村弥恵、加藤総夫	4. 巻 35
2. 論文標題 三叉神経支配領域炎症性疼痛モデルにおける扁桃体疼痛制御機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pain Research	6. 最初と最後の頁 10-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11154/pain.35.10	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 Oto Yohsuke, Takahashi Yukari, Kurosaka Daitaro, Kato Fusao	4. 巻 21
2. 論文標題 Alterations of voluntary behavior in the course of disease progress and pharmacotherapy in mice with collagen-induced arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2071-z	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 Arimura Daigo, Shinohara Kei, Takahashi Yukari, Sugimura Yae K., Sugimoto Mariko, Tsurugizawa Tomokazu, Marumo Keishi, Kato Fusao	4. 巻 13
2. 論文標題 Primary Role of the Amygdala in Spontaneous Inflammatory Pain- Associated Activation of Pain Networks ? A Chemogenetic Manganese-Enhanced MRI Approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2019.00058	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 加藤 総夫	4. 巻 94
2. 論文標題 慢性疼痛の脳メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 S550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 加藤 総夫	4. 巻 94
2. 論文標題 慢性痛を生み出す脳機構のトランスレーショナル研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 S430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 加藤 総夫	4. 巻 43
2. 論文標題 脳内の細胞外および細胞内プリン・シグナリング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 痛風と尿酸・核酸	6. 最初と最後の頁 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14867/gnamtsunyo.43.2_169	査読の有無 無
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 加藤 総夫, 高橋 由香里, 杉村 弥恵	4. 巻 38
2. 論文標題 「痛み」を生み出す脳機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 416-424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 有村 大吾, 篠原 恵, 釣木澤 朋和, 高橋 由香里, 奥津 裕也, 池田 亮, 加藤 総夫, 丸毛 啓史	4. 巻 93
2. 論文標題 炎症性疼痛慢性化過程のDREADD-MEMRIによる可視化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 S1799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 加藤 総夫	4. 巻 77
2. 論文標題 痛みの慢性化の脳内メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1936-1943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 加藤 総夫, 杉村 弥恵, 高橋 由香里	4. 巻 56
2. 論文標題 痛みと情動・自律反応 痛み情動の生物学的意味を考え直す	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 123-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 加藤 総夫	4. 巻 14
2. 論文標題 痛みと扁桃体 基礎研究からの提言	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Palliative Care Research	6. 最初と最後の頁 S115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 杉村 弥恵, 加藤 総夫, 高橋 由香里, Ghaemi-Jandabi Masoumeh, Ghasemi Zahra	4. 巻 34
2. 論文標題 侵害受容扁桃体可塑性と炎症性疼痛	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PAIN RESEARCH	6. 最初と最後の頁 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高橋 由香里, 宮沢 祐太, 杉本 真理子, 杉村 弥恵, 加藤 総夫	4. 巻 34
2. 論文標題 陰性感情と痛み: 基礎研究と臨床の融合 三叉神経支配領域炎症性疼痛モデルにおける扁桃体疼痛制御機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PAIN RESEARCH	6. 最初と最後の頁 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Soma Shogo, Yoshida Junichi, Kato Shigeki, Takahashi Yukari, Nonomura Satoshi, Sugimura Yae K., Ros Alain, Kawabata Masanori, Kobayashi Kazuto, Kato Fusao, Sakai Yutaka, Isomura Yoshikazu	4. 巻 39
2. 論文標題 Ipsilateral-Dominant Control of Limb Movements in Rodent Posterior Parietal Cortex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 485 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1584-18.2018	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 Kato Fusao, Sugimura Yae K., Takahashi Yukari	4. 巻 1099
2. 論文標題 Pain-Associated Neural Plasticity in the Parabrachial to Central Amygdala Circuit	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 157 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-1756-9_14	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 Miyazawa Yuta, Takahashi Yukari, Watabe Ayako M, Kato Fusao	4. 巻 14
2. 論文標題 Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala are independent of bilateral parabrachial activation in the hemilateral trigeminal inflammatory pain model of rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1.74481E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806918807102	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 Yamauchi Naoki, Takahashi Daiki, Sugimura Yae K., Kato Fusao, Amano Taiju, Minami Masabumi	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi Hiroyuki, Ikeda Keiko, Onimaru Hiroshi, Kaneko Ryosuke, Koizumi Kyo, Beppu Kaoru, Nishizawa Kayo, Takahashi Yukari, Kato Fusao, Matsui Ko, Kobayashi Kazuto, Yanagawa Yuchio, Muramatsu Shin-Ichi, Ishizuka Toru, Yawo Hiromu	4. 巻 8
2. 論文標題 Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23810-8	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 Gu Jianguo G., Zhuo Min, Tominaga Makoto, Zhang Xu, Kato Fusao, OH Seog Bae, Shyu Bai Chuang	4. 巻 14
2. 論文標題 Abstracts of the 7th Asian Pain Symposium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1.74481E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806917753999	査読の有無 無
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 該当する

1. 著者名 加藤 総夫, 高橋 由香里, 杉村 弥恵	4. 巻 2019
2. 論文標題 神経可塑性障害としての慢性痛 腕傍核扁桃体中心核路の役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annual Review神経	6. 最初と最後の頁 277-283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 加藤 総夫	4. 巻 70
2. 論文標題 痛みと神経可塑性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 38-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 篠原 恵, 池田 亮, 丸毛 啓史, 高橋 由香里, 加藤 総夫	4. 巻 7
2. 論文標題 痛みと情動を結ぶ脳回路におけるCGRPの役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Locomotive Pain Frontier	6. 最初と最後の頁 90-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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65件 (うち招待講演 44件 / うち国際学会 21件)

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 侵害受容扁桃体による皮膚感覚制御を介した身体防御機構
3. 学会等名 第126回解剖学会総会全国学術集会・第98回生理学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛みと痒みの脳機構 ~身体アラームとしての腕傍核の役割~
3. 学会等名 29th International Symposium of Itch (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痒みと脳 身体の異常状態を脳に伝える腕傍核システムの役割
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 不都合状況の監視・適応システムとしての腕傍核・扁桃体系
3. 学会等名 環境医学研究所・順天堂かゆみ研究センター 第6回学術シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 Sentienceとしての痛みの基盤脳機構
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 総夫, 杉村弥恵, 奥田崇雄, 徳永亮太, 高橋由香
2. 発表標題 扁桃体中心核内ネットワーク
3. 学会等名 生理学研究所研究会「情動研究会」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 慢性痛を生み出す脳機構のトランスレーショナル研究
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 慢性疼痛の脳メカニズム
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Purine signaling complex - the birth and development of the concept
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 慢性痛の中樞性感作における扁桃体の役割
3. 学会等名 第9回和歌山ニューロカンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 The central amygdala as the detector and regulator of inflammatory pain
3. 学会等名 University of Texas Dallas Neuroscience Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 DREADD-MEMRI reveals a hub function of the amygdala in spontaneous inflammatory pain-associated activation of limbic pain networks
3. 学会等名 NIPS International Workshop on Pain and Survival Circuit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 慢性痛を生み出す脳機構のトランスレーショナル研究
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会オンライン学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 慢性痛を生み出す脳機構のトランスレーショナル研究
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会オンライン学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛みを生み出す脳機構 - 基礎研究から見えてきたパラダイムシフト
3. 学会等名 第26回ペインクリニック診断研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 Sentienceとしての痛みの基盤脳機構
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痒みと脳 身体の異常状態を脳に伝える腕傍核システムの役割
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛み回路のnociplasticity (侵害神経可塑性) はどのように痛覚過敏をもたらすのか?
3. 学会等名 第50回日本慢性疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛みと痒みの脳機構 ~身体アラームとしての腕傍核の役割~
3. 学会等名 29th International Symposium of Itch (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 侵害受容扁桃体による皮膚感覚制御を介した身体防御機構
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 The parabrachial-central amygdala synaptic plasticity in streptozotocin-induced painful diabetic neuropathy Model
3. 学会等名 7th International Congress on Neuropathic Pain (London) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Active role of the central amygdala in widespread sensitization
3. 学会等名 2019 International Symposium on Neuroscience and Pain Research (Shanghai) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Molecular conversion of presynaptic P2X receptor subtype at ex-vivo brainstem synapse
3. 学会等名 2019 Ion Channel Modulation Symposium (Cambridge) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛みと扁桃体 基礎研究からの提言
3. 学会等名 第24回緩和医療学会 (横浜) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛みと情動の生物学的意義
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会 (新潟) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉村 弥恵, 加藤 総夫, 高橋 由香里, Ghaemi-Jandabi Masoumeh, Ghasemi Zahra
2. 発表標題 侵害受容扁桃体可塑性と炎症性疼痛
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会 (名古屋)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 由香里, 宮沢 祐太, 杉本 真理子, 杉村 弥恵, 加藤 総夫
2. 発表標題 三叉神経支配領域炎症性疼痛モデルにおける扁桃体疼痛制御機構
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会 (名古屋)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 由香里, 奥津 裕也, 篠原 恵, 杉本 真理子, 杉村 弥恵, 加藤 総夫
2. 発表標題 侵害受容性扁桃体におけるCGRPのシナプス修飾
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学会大会合同大会 (新潟)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 慢性痛の心理生物学的基盤
3. 学会等名 日本心理学会第83 回大会 (茨木) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fusao KATO, Mariko SUGIMOTO, Yae K SUGIMURA, Yukari TAKAHASHI
2. 発表標題 The central amygdala regulates widespread mechanical hypersensitization
3. 学会等名 The 48th Naito Conference (Sapporo) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukari TAKAHASHI, Takeru ONOZATO, Yae K SUGIMURA, Fusao KATO
2. 発表標題 Neuropathic pain-associated plasticity in the nociceptive amygdala
3. 学会等名 The 48th Naito Conference (Sapporo) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yae K SUGIMURA, Yukari TAKAHASHI, Masoumeh GHAEI-JANDABI, Zahra GHASEMI, Fusao KATO1
2. 発表標題 Pain-related plasticity in the synaptic transmission from the central amygdala to the periaqueductal grey
3. 学会等名 The 48th Naito Conference (Sapporo) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manami YAJIMA, Mariko SUGIMOTO, Yae K. SUGIMURA, Yukari TAKAHASHI, Fusao KATO
2. 発表標題 Characterization of the widespread sensitization in trigeminal nerve-mediated inflammatory pain model of rats
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (Chicago) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 三叉神経炎症性慢性痛モデルの広汎性痛覚過敏発現における扁桃体神経可塑性の役割
3. 学会等名 第47回日本頭痛学会 (大宮) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Matsushita, Yosuke Oto, Yukari Takahashi, Daitaro Kurosaka, Fusao Kato
2. 発表標題 Sustained microglia activation in the area postrema of the mice with long-lasting rheumatoid arthritis
3. 学会等名 グリア研究会2019 (東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 The asymmetric passive and active roles of the central amygdala in the inflammatory pain
3. 学会等名 The 8th Asian Pain Symposium (Incheon) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yae K Sugimura
2. 発表標題 Functional and molecular dissection of nociceptive amygdala
3. 学会等名 The 8th Asian Pain Symposium (Incheon) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 DREADD-MEMRI reveals a hub function of the amygdala in spontaneous inflammatory pain-associated activation of limbic pain networks
3. 学会等名 2019年度生理研国際学術集会Frontiers in Defensive Survival Circuit Research (岡崎) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryota Tokunaga, Yukari Takahashi, Sara Touj, Harumi Hotta, Hugues Leblond, Fusao Kato, Mathieu Piche.
2. 発表標題 Reversal of widespread mechanical hyperalgesia induced by chronic back pain during inhibition of GABAergic neurons in the central nucleus of the right amygdala.
3. 学会等名 2019年度生理研国際学術集会Frontiers in Defensive Survival Circuit Research (岡崎) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 新規鎮痛薬の評価と開発のために知っておくべき最先端痛み科学
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部会特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有村 大吾, 篠原 恵, 釣木澤 朋和, 高橋 由香里, 奥津 裕也, 池田 亮, 加藤 総夫, 丸毛 啓史
2. 発表標題 炎症性疼痛慢性化過程のDREADD-MEMRIによる可視化
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会 (横浜)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 What is this thing called "pain"? Functional consequences of synaptic plasticity in the nociception-emotion link in the amygdala
3. 学会等名 Riken CBS Summer Program 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Chronic pain-associated plasticity in the emotional circuits - modulation by purines
3. 学会等名 Purines 2018 International Congress- Basic and Translational Science on Purinergic Signaling and its Components for a Healthy and Better World (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 The active role of the central amygdala in the widespread hypersensitivity
3. 学会等名 Pain Mechanisms and Therapeutics Conference (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 時間依存的神経可塑性障害としての慢性の痛み
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有村 大吾, 篠原 恵, 釣木澤 朋和, 高橋 由香里, 奥津 裕也, 池田 亮, 加藤 総夫, 丸毛 啓史
2. 発表標題 炎症性疼痛慢性化過程におけるマウス自発脳活動可視化
3. 学会等名 日本整形外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原 恵, 有村 大吾, 奥津 裕也, 池田 亮, 高橋 由香里, 加藤 総夫, 丸毛 啓史
2. 発表標題 慢性痛成立時の自発的脳活動におけるCGRPの関与 マンガン造影MRIを用いた解析
3. 学会等名 日本整形外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛みの記憶と神経可塑性障害としての慢性痛
3. 学会等名 第47回日本脊椎脊髄学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 有痛性糖尿病神経障害における痛覚過敏の中樞メカニズム
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 The active role of the central amygdala in the widespread hypersensitivity
3. 学会等名 The 2018 Pain Mechanisms and Therapeutics Conference (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 光遺伝学・化学遺伝学を用いた痛み関連ネットワークの機能解析
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukari Takahashi, Takeru Onozato, Tsuyoshi Tokita, Yae K Sugimura, Fusao Kato.
2. 発表標題 The impact of the potentiated parabrachioamygdaloid synaptic transmission on the central amygdala network signaling in the rats with neuropathic pain.
3. 学会等名 The 11th FENS Forum of Neuroscience（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masoumeh Ghaemi-Jandabi, Zahra Ghasemi, Yukari Takahashi, Yae K Sugimura, Fusao Kato.
2. 発表標題 Optogenetically activated monosynaptic transmission from the central amygdala to the periaqueductal gray in rats with inflammatory pain.
3. 学会等名 The 11th FENS Forum of Neuroscience（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 時間依存的神経可塑性障害としての慢性の痛み
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第52回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有村 大吾、篠原 恵、高橋 由香里、釣木澤 朋和、池田 亮、丸毛 啓史、加藤 総夫
2. 発表標題 炎症性疼痛慢性化過程のDREADD-MEMRI法による可視化
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛み情動の生物学的意味を考え直す
3. 学会等名 第71回自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋由香里，加藤総夫
2. 発表標題 侵害受容扁桃体における神経ペプチドCGRPの役割
3. 学会等名 平成30年度生理学研究所研究会「情動の神経回路機構とその破綻」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukari Takahashi, Takeru Onozato, Yae K Sugimura, Fusao Kato
2. 発表標題 Effect of neuropathic pain on the optogenetically activated feedforward inhibition.
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 The central amygdala regulates wide-spread mechanical sensitivity
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 脳内の細胞内および細胞外プリン・シグナリング
3. 学会等名 第52回日本痛風・核酸代謝学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daigo Arimura, Kei Shinohara, Yukari Takahashi, Tomokazu Ysurugizawa, Ryo Ikeda, Keishi Marumo, Fusao Kato
2. 発表標題 Visualization of the activation pattern causality during pain chronification using DREADD-MEMRI
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukari Takahashi, Yuta Miyazawa, Yae K Sugimura, Fusao Kato
2. 発表標題 Lateralized amygdala plasticity independent of bilateral parabrachial activity in inflammatory pain
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛み情動関連興奮性シナプス伝達における アストロサイト・ニューロン乳酸シャトルの特異的役割
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Energetic interaction at synapses between neurons and glial cells
3. 学会等名 International Brain Research Organisation 3rd IBRO/APRC Chandigarh Neuroscience School (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Pain-associated synaptic plasticity in the amygdala-optogenetics and chemogenetics approaches
3. 学会等名 International Brain Research Organisation 3rd IBRO/APRC Chandigarh Neuroscience School (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 平井 宏和、日置 寛之、小林 和人	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 285
3. 書名 決定版 ウイルスペクターによる遺伝子導入実験ガイド	

〔産業財産権〕

〔その他〕

プレスリリース
こころや脳の働きが全身にひろがる痛みを生み出す仕組みを解明
http://www.jikei.ac.jp/news/press_release_20210316.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
研究協力者	高橋 由香里 (Takahashi Yukari)		
研究協力者	杉村 弥恵 (Sugimura Yae)		
研究協力者	徳永 亮太 (Tokunaga Ryota)		
研究協力者	杉本 真理子 (Sugimoto Mariko)		
研究協力者	矢島 愛美 (Yajima Manami)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	有村 大吾 (Arimura Daigo)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
オーストリア	AIST			
カナダ	Universite du Quebec, Trois-Rivieres			
フランス	Universite de Strasbourg			
フランス	NeuroSpin, CEA			