

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02816

研究課題名（和文）炎症・疼痛連関における腕傍核・扁桃体中心核系の役割の解明

研究課題名（英文）Role of parabrachial-central amygdala system in inflammation-pain association

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） 13,200,000 円

研究成果の概要（和文）：以下を明らかにした。(1)短時間の局所炎症は腕傍核-扁桃体系の活性化と可塑的变化を誘発し、(2)この変化は、痛覚変調性疼痛である長期持続性の広汎性痛覚過敏を引き起こす。(3)腕傍核-扁桃体中心核ニューロン間の興奮性シナプス伝達はオピオイドによってシナプス前性に顕著に抑制される。オピオイド鎮痛薬の主標的であるとともに、痛みの遅発性の慢性化を予防しうる可能性がある。(4)全身性炎症の初期相において、内因性オピオイドによるシナプス伝達抑制が生じ痛覚過敏が抑えられる可能性がある。侵害受容器の活性化とともに生じる炎症系の活性化は、腕傍核-扁桃体系の活性化を通じてその後の慢性的な痛覚過敏の成立の鍵を握る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

侵害受容器の活性化とともに生じる炎症系の活性化は、腕傍核-扁桃体系の活性化を通じて、その後の慢性的な痛覚過敏の成立の鍵を握ることを明らかにした。今後の慢性痛予防と治療医大きな影響と示唆をもたらす研究成果である。

研究成果の概要（英文）：We found that 1) brief local inflammation activates and causes plastic changes in the parabrachial-central amygdala system, 2) these plastic changes lead to nociplastic pain and result in long-lasting widespread hyperalgesia, 3) opioids markedly inhibit excitatory synaptic transmission between neurons in the parabrachial-central nucleus of the amygdala through presynaptic mechanisms. This might be a primary target of opioids for its analgesic effects and may also be a mechanism for preventing delayed chronic pain. 4) In the early phase of systemic inflammation, PBN-CeA synaptic transmission inhibition by endogenous opioids occurs, potentially suppressing hyperalgesia. The inflammatory activation accompanying nociception would determine the subsequent establishment of widespread chronic sensitization through activating the LPB-CeC system.

研究分野：Neurophysiology

キーワード：慢性痛 炎症 中枢性感作 腕傍核 扁桃体中心核 FosTRAP 痛覚変調性疼痛 オピオイド受容体

1. 研究開始当初の背景

(1) 感染症は、多くの場合、感染部位に限らない広汎性・異所性の疼痛をひき起こす。全身性の腰痛・関節痛・頭痛・筋肉痛はインフルエンザ感染症の代表的な主訴である。しかし、なぜ感染・炎症部位と遠く離れた腰や関節などの特徴的な広汎な部位に痛みが訴えられるのか、その機構は解明されていない。侵害受容情報は、脊髄後角・三叉神経脊髄路核を経て脳に伝えられる。この10年ほどの研究により、侵害受容情報が、主として腕傍核-扁桃体中心核系によって脳に送られ、その後の疼痛行動・痛み情動や慢性化を引き起こす事実が示されてきた(図1)。腕傍核は、さまざまな身体有害情報が取れんする「警告アラーム」神経核として近年注目を集め、また、扁桃体中心核は、身体の有害状況に加え、ストレスや過去の記憶を統合し、内分泌・自律応答・防御行動などを誘発することによって生存可能性を高める「生存リスク対応戦略」神経核であると認識されてきている。この系が、慢性痛や、中枢性感作・一次慢性痛の発現において主要な役割を担うことが多くの報告で示されている。この「炎症性疼痛→腕傍核-扁桃体系活性化→広汎性痛覚過敏」という系は、痛みと炎症によって生じる中枢性感作の中核をなしていると想定される。

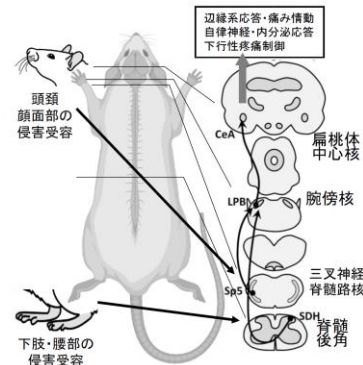


図1 侵害受容情報の最も主要な脳内標的は「腕傍核-扁桃体中心核系」

一方、非臨床研究において自然免疫系を活性化する炎症誘発物質として用いられるエンドトキシン、lipopolysaccharide (LPS) は、脳内で、①最後野のミクログリア活性化、および②腕傍核および③扁桃体中心核での Fos 発現を強力かつ選択的に誘導する。

最後野は感覚性脳室周囲器官で、窓状毛細血管を介して血中の物質が脳実質に移行しうる部位であり、ニューロンの多くは腕傍核への投射を持つ。全身性の炎症はこの「腕傍核-扁桃体系活性化→広汎性痛覚過敏」制御系を駆動する可能性がある。さらに LPS の全身投与は、下肢両側の痛覚過敏を引き起こすことも報告されている。この痛覚過敏は、ミノサイクリン前処置により減弱するため おそらくは最後野の TLR4 発現マクログリアの活性化を介する可能性がある。

本課題で答えようとした核心的問いは「炎症は、どのような機構で、痛み、それも全身の離れた部位に広がる広汎性の痛みを生じさせるのか」という問題であった。この問いに対し、「侵害受容情報と炎症情報は、いずれも腕傍核-扁桃体系という共通の脳内システムを活性化し、相互増強的にその可塑的变化を促すことによって、異所性痛覚過敏などの中枢性感作を伴う慢性痛状態への移行を促す」という仮説を検証する。

研究代表者は、この腕傍核-扁桃体中心核系が、全身からの侵害受容情報を受け取るとともに、疼痛感度、自律神経応答、疼痛行動を制御する痛み制御の中核システムである事実を証明してきた。一方、慢性疼痛モデルの多くや一般外傷の多くにおいて、侵害受容系の活性化には何らかの炎症が伴う。組織損傷にともなう炎症は、局所的炎症応答を介して侵害受容神経に発現するポリモーダル受容体の感作などの分子レベルの変化を引き起こす。研究代表者らは口唇部に生じさせた短期間の炎症は、炎症部位とは離れた広汎な部位に異所性の痛覚過敏を2週間の長期にわたり生じさせる事実を突き止め報告している (Sugimoto et al, Pain, 2021)。これらの蓄積された成績は、広汎かつ長期持続性の痛覚過敏の成立の背景に何らかの炎症システムの活性化が関与している可能性を示している。

2. 研究の目的

(1) 本課題の目的は、「侵害受容情報と炎症情報は、腕傍核-扁桃体系という共通の脳内システムを活性化し、相互増強的にその可塑的变化を促すことによって、痛みを増強し、異所性痛覚過敏などの中枢性感作を伴う慢性痛状態への移行を促す」という仮説を検証することであった。侵害受容と炎症で活性化する腕傍核-扁桃体系のニューロンは同じニューロン集団なのか？ それらの間のシナプス連絡は炎症で変化するのか？ 炎症性疼痛によるこの系のシナプス可塑性における、炎症シグナルはどのように関与しているのか？ などの questions に実験的に答えることを目的とした。この問題に答えるため、以下の2つの課題を立て、それぞれの目的を設定した。

課題1: 口唇部短期炎症・侵害受容後の長期持続的痛覚過敏モデルにおける腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達の特異性: 研究代表者が見出し報告した痛覚変調性の持続的広汎性痛覚過敏のモデル動物を用い、腕傍核-扁桃体ニューロン間のシナプス伝達がどのように影響を受けているか検証する。

課題2: 腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達可塑性における全身性炎症の意義: 全身性炎症が腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達にどのような影響を及ぼすか、その影響の経時的な変化にどのような分子機構が関わるかを解明する。

3. 研究の方法

(1) 口唇部短期炎症・侵害受容後の長期持続的痛覚過敏モデルにおける腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達の特異性

Fos 発現およびエストロゲン受容体活性化依存的に cre-recombinase を発現する

FosTRAP2 マウスと cre recombinase 依存的に tdTomato を発現する Ai14 マウスを交配させたマウスの腕傍核に channelrhodopsin-2 (ChR2) 発現ベクターを導入し、炎症性一過性疼痛活性化ニューロン（以下、痛みニューロン）に ChR2 を発現させた。数週間後、同マウスの扁桃体中心核スライスを作成し、腕傍核痛みニューロンからの投射線維を光刺激で活性化し光誘発シナプス後電流を扁桃体中心核痛み活性化ニューロン (tdTomato 陽性) と非活性化ニューロン (tdTomato 陰性) から記録比較した (図2)。

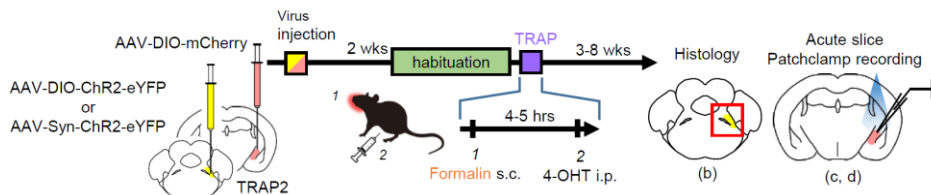


図2 口唇部炎症活性化ニューロンへのチャンネルロドプシン導入 (Okuda et al., 論文公表準備中)

(2) 腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達可塑性における全身性炎症の意義

Calcitonin gene-related peptide (CGRP)発現細胞に cre recombinase を発現する CGRP-cre マウス腕傍核 CGRP 発現ニューロンに lipopolysaccharide (LPS) を投与して全身性炎症を誘発した。2-24 時間後、脳スライスで ChR2 発現終末を光刺激し、腕傍核→扁桃体中心核シナプス伝達を評価した。腕傍核 CGRP 発現ニューロンの大部分がオピオイド μ 受容体 (MOR) mRNA を発現している事実が in situ hybridization 法で示されており、同タンパク分子がシナプス前に発現している可能性に着目し、光誘発シナプス伝達に及ぼす MOR 作動薬の効果とそれに及ぼす全身性炎症の影響を評価した。

4. 研究成果

(1) 口唇部短期炎症・侵害受容後の長期持続的痛覚過敏モデルにおける腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達の特異性。

腕傍核—扁桃体中心核間シナプス伝達を測定したところ、腕傍核痛みニューロンからの入力がある扁桃体中心核痛みニューロンに大きなシナプス応答を高い確率でもたらす事実が明らかになった。特に、腕傍核ニューロンからのシナプス入力が、扁桃体中心核外包亜核に多く入力することはすでに知られていたが、その中でも、腕傍核痛みニューロンから扁桃体中心核痛みニューロンへの直接投射が扁桃体中心核外包亜核後部 (尾側部) に集中している事実を見出した。この領域を「pCeC」と命名し、痛み・炎症関連活性化に関与する最重要領域である可能性を見出した。また、LPS 処置 5 週間後、扁桃体活性化ニューロンに化学遺伝学受容体 hM3Dq を発現させ、deschloroclozapine によって活性化すると、痛覚過敏が再現され、このシステムが脳による広汎性痛覚過敏に関与している事実が確認された (Okuda et al., 論文公表準備中)。

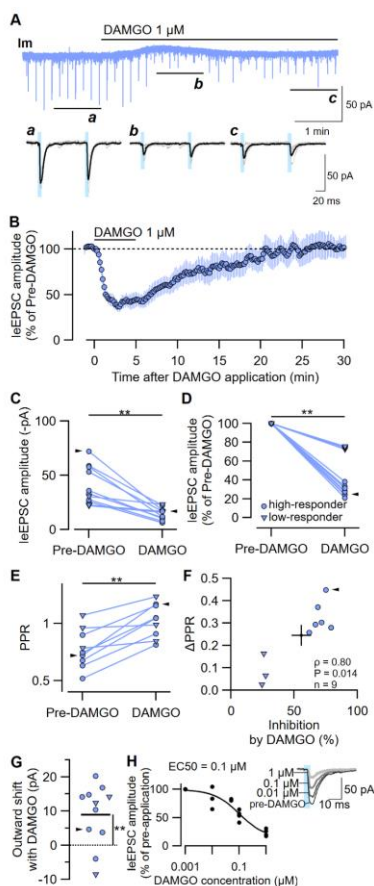


図3. 腕傍核—扁桃体中心核シナプス伝達に及ぼす MOR 作動薬の作用 (Sato et al., 2024)

(2) 腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達可塑性における全身性炎症の意義

CGRP-cre マウスで、腕傍核に cre 依存的 ChR2 発現ベクターを注入し、腕傍核—扁桃体中心核間シナプス伝達を測定したところ、同シナプス伝達が MOR 作動薬([D-Ala₂,N-Me-Phe₄,Glycinol₅]-enkephalin, DAMGO)によって著明に抑制される事実を見出した (図3)。侵害受容情報を脳に伝える最も主要な系である脊髄/三叉神経—腕傍核—扁桃体中心核経路が強力に MOR アゴニストによって抑制される事実は、オピオイドの鎮痛作用の主要な標的が腕傍核—扁桃体経路であるという新しい可能性を指し示すものである。一方、腕傍核—扁桃体中心核ニューロン間のシナプス伝達は、LPS 投与 2 時間後よりも 24 時間後の方が増大している傾向が見出されたため、内因性のオピオイドの細胞外濃度が LPS 投与 2 時間後に上昇した可能性が考えられた。そこで競合的に MOR を遮断する D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-Pen-Thr-NH₂ (CTAP)の影響を検討したところ、CTAP は、腕傍核—扁桃体中心核間シナプス伝達を有意に増強させたが、その増強率は LPS 処置の 2 時間後の方が 24 時間後より

も有意に大きかった (図4) . 一方, LPS 投与が後肢痛覚過敏を起こす可能性を検討したところ, c-Fos の強い発現がすでに見いだされる投与 2 時間後には過敏が生じなかったが, 24 時間後には有意な機械刺激応答の閾値低下が認められた (図5) .

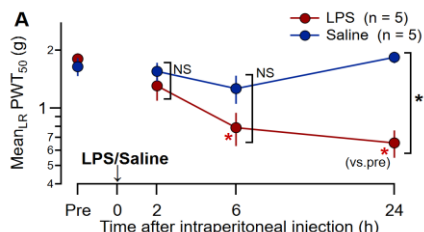


図5. LPS (0.5 mg/kg, i.p) 投与後の機械性後肢疼痛閾値の経時変化 (Sato et al, 2024)

これらを整合的に理解しうる解釈として, LPS は内因性オピオイドの遊離を促し, 炎症初期の扁桃体の侵害受容性活性化を抑え, それが 24 時間以上持続する際に扁桃体中心核の活性化を可能とし, それ以降の慢性化機構をトリガーする, という可能性が考えられた. 初期炎症, 初期侵害受容から持続的扁桃体活性化と痛覚変調性疼痛の成立へと至るプロセスの一機構である可能性が示された.

本研究成果によって以下の4つの事実が明らかとなった. ①短時間持続する局所的炎症は, 腕傍核-扁桃体系の活性化とそれに続く可塑的变化を引き起こす. ②この可塑的变化は, 痛覚変調性疼痛を引き起こし, 特に, 扁桃体中心核外包莖核後部の活性化は, 長期にわたり持続する広汎性痛覚過敏を引き起こす. ③腕傍核-扁桃体中心核ニューロン間の興奮性シナプス伝達は, 内因性及び外因性 MOR 作動物質によって, シナプス前性の機構を介して顕著に抑制される. これがオピオイド鎮痛薬の主たる標的であるとともに, 遅発性の慢性化を予防しうる機構である可能性がある. ④全身性炎症の初期相 (~数時間) において, 内因性のオピオイド遊離亢進によるこのシナプス伝達抑制が生じ, 痛覚過敏が一過性に抑えられる可能性がある.

以上より, 侵害受容器の活性化とともに生じる炎症系の活性化は, 腕傍核-扁桃体系の活性化を通じて, その後の慢性的な痛覚過敏の成立の鍵を握ることを明らかにした. 今後の慢性痛予防と治療に大きな影響と示唆をもたらす研究成果である.

〈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;162(8):2273-2286. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002224.

Sato N, Takahashi Y, Sugimura YK, Kato F. Presynaptic inhibition of excitatory synaptic transmission from the calcitonin gene-related peptide-containing parabrachial neurons to the central amygdala in mice - unexpected influence of systemic inflammation thereon. *J Pharmacol Sci*. 2024;154(4):264-273. doi: 10.1016/j.jpsh.2024.02.004.

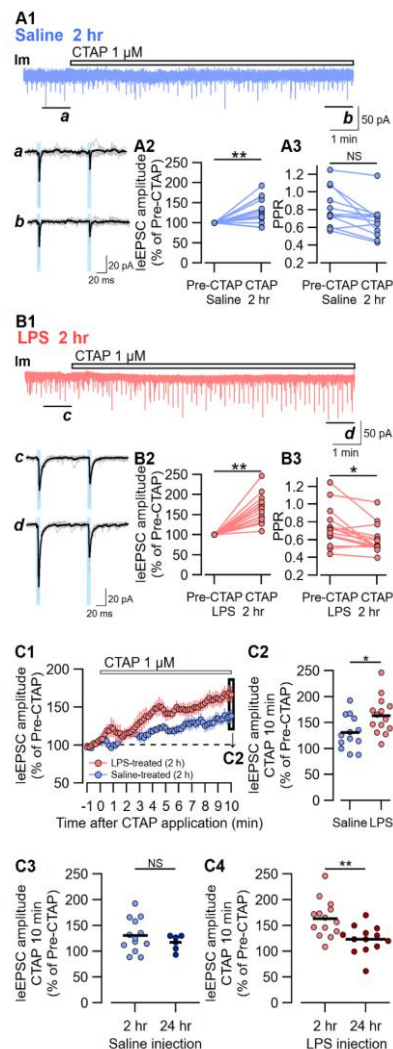


図4. 腕傍核-扁桃体中心核シナプス伝達に及ぼす MOR 遮断薬の影響とそれに及ぼす LPS 投与後の時間経過の影響 (Sato et al., 2024)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ito Mariko, Nagase Masashi, Tohyama Suguru, Mikami Kaori, Kato Fusao, Watabe Ayako M.	4. 巻 14
2. 論文標題 The parabrachial-to-amygdala pathway provides aversive information to induce avoidance behavior in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	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） 10.1186/s13041-021-00807-5	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 Sato Naoko, Takahashi Yukari, Sugimura Yae K., Kato Fusao	4. 巻 154
2. 論文標題 Presynaptic inhibition of excitatory synaptic transmission from the calcitonin gene-related peptide-containing parabrachial neurons to the central amygdala in mice ? unexpected influence of systemic inflammation thereon	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 264 ~ 273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2024.02.004	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 Yajima Manami, Takahashi Yukari, Sugimura Yae K., Kato Fusao	4. 巻 13
2. 論文標題 Pregabalin attenuates long-lasting post-inflammatory nociceptive mechanical sensitization in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Pain	6. 最初と最後の頁 100131 ~ 100131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ynpai.2023.100131	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 Murakami Toru, Ishida Takashi, Tanaka Satoshi, Nakayama Jun, Tsurugizawa Tomokazu, Takahashi Yukari, Kato Fusao, Kawamata Mikito	4. 巻 324
2. 論文標題 Inflammation and subsequent nociceptor sensitization in the bone marrow are involved in an animal model of osteoarthritis pain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 121736 ~ 121736
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2023.121736	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 Suzuki Jiro, Nagase Masashi, Sato Naoko, Takahashi Yukari, Okamoto Aikou, Kato Fusao	4. 巻 113
2. 論文標題 Delivery-Dependent Shift in Oxytocin-Responsive Cell Population in the Central Amygdala of the Female Rat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 48 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000525860	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 Yajima Manami, Sugimoto Mariko, Sugimura Yae K., Takahashi Yukari, Kato Fusao	4. 巻 210
2. 論文標題 Acetaminophen and pregabalin attenuate central sensitization in rodent models of nociplastic widespread pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109029 ~ 109029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109029	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 Yamamoto Sumii, Takahashi Yukari, Kato Fusao	4. 巻 10
2. 論文標題 Input-dependent synaptic suppression by pregabalin in the central amygdala in male mice with inflammatory pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Pain	6. 最初と最後の頁 100078 ~ 100078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ynpai.2021.100078	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 Matsushita Takayuki, Otani Kazuhiro, Oto Yohsuke, Takahashi Yukari, Kurosaka Daitaro, Kato Fusao	4. 巻 23
2. 論文標題 Sustained microglial activation in the area postrema of collagen-induced arthritis mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	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) 10.1186/s13075-021-02657-x	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 -
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 Tokunaga Ryota, Takahashi Yukari, Touj Sara, Hotta Harumi, Leblond Hugues, Kato Fusao, Pich? Mathieu	4. 巻 26
2. 論文標題 Attenuation of widespread hypersensitivity to noxious mechanical stimuli by inhibition of GABAergic neurons of the right amygdala in a rat model of chronic back pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pain	6. 最初と最後の頁 911 ~ 928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejp.1921	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 該当する

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 29件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 杉村弥恵, 高橋由香里, 佐藤奈保子, 加藤総夫
2. 発表標題 扁桃体中心ニューロンの形態およびシナプス入力特性と腕傍核-扁桃体-中脳水道周囲灰白質経路における役割の関連
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 With pain, we survive 生存リスクマネジメントシステムとしての痛覚変調性疼痛
3. 学会等名 第4回ペインクリニック関西支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kato F
2. 発表標題 The Posterior Capsular Subnucleus of the Central Amygdala (pCeC) - A Nociceptive Site Receiving Direct Inputs from Pain-Activated Parabrachial Neurons
3. 学会等名 Amygdala Function in Emotion, Cognition and Disease Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 「痛覚変調性疼痛」の概念が生まれるまでの経緯と定義
3. 学会等名 第1回痛覚変調性疼痛研究会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛覚はなぜ変調するのか？－痛覚変調性疼痛の神経生理学
3. 学会等名 第1回痛覚変調性疼痛研究会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤 奈保子, 杉村 弥恵, 高橋 由香里, 加藤 総夫
2. 発表標題 腕傍核-扁桃体中心核興奮性シナプス伝達に及ぼす全身性炎症の影響
3. 学会等名 第46回日本神経科学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂田 早苗, 高橋 由香里, 石氏 陽三, 朝比奈 昭彦, 加藤 総夫
2. 発表標題 マウス痒みモデルの搔破行動に関連した部位特異的側坐核活性化
3. 学会等名 第46回日本神経科学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kato F
2. 発表標題 The central amygdala - a core risk management system for survival.
3. 学会等名 5th International 26th National Iranian Congress of Physiology and Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 守屋 正道, 渡辺 信博, 堀田 晴美, 高橋 由香里, 加藤 総夫
2. 発表標題 侵害刺激誘発皮質部位特異的脳血流増加における前脳基底部マイネルト核の関与
3. 学会等名 第76回日本自律神経学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 能動的生体防御機能としての痛み 腕傍核-扁桃体中心核システムの役割
3. 学会等名 第76回日本自律神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kato F
2. 発表標題 Active role of pain-associated central amygdala in transient orofacial pain-induced widespread sensitization
3. 学会等名 2023TC-MRC International symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahashi, Y
2. 発表標題 Functional and anatomical analysis of the connections between neurons activated in the process of pain chronification
3. 学会等名 FAOPS2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Manami Yajima, Yukari Takahashi, Sumii Yamamoto, Hiroshi Kawahara, Fusao Kato
2. 発表標題 Long-lasting mechanical sensitization at the hindlimb primed by trigeminal inflammatory pain is attenuated by analgesics affecting amygdala activities in rodents
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naoko Sato, Yae K Sugimura, Yukari Takahashi, Fusao Kato
2. 発表標題 Systemic inflammation affects the synaptic signaling between neurons in the parabrachial nucleus and central amygdala
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛覚はなぜ変調するのか？－痛覚変調性疼痛の神経生理学
3. 学会等名 日本線維筋痛症・慢性痛学会第13回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛みの生理学的機構 痛覚変調性疼痛(nociplastic pain)を含めて-
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kato F
2. 発表標題 Robust synaptic transmission from pain-activated neurons in the parabrachial nucleus to those in the central amygdala
3. 学会等名 Pain Mechanisms and Therapeutics Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛みの用語と定義 - 痛覚変調性疼痛nociplastic painについて -
3. 学会等名 第26回 日本ペインリハビリテーション学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛覚変調性疼痛 - 神経可塑性による生存適応と慢性疼痛
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第56回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi Y, Okuda T, Sato N, Kato F.
2. 発表標題 The structures that excite the central amygdala neurons and pain network in orofacial inflammatory pain
3. 学会等名 Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yajima M, Takahashi Y, Okuda T, Uchiyama S, Sato N, Sugimura YK, Kato F
2. 発表標題 The parabrachial to the central amygdala system regulates long-lasting widespread sensitization in the rodent model of nociplastic pain.?
3. 学会等名 Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kato F.
2. 発表標題 What has Made the Central Amygdala So Central in Understanding Non-Thalamic Pain System? - History, Circuits, Translation, and Prospective
3. 学会等名 International Association for the Study of Pain (IASP) 2022 World Congress on Pain（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kato F
2. 発表標題 The Central Amygdala in Widespread Sensitization in Rodent Models of Nociceptive Pain
3. 学会等名 International Association for the Study of Pain (IASP) 2022 World Congress on Pain (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yajima M, Takahashi Y, Kawahara H, Kato F
2. 発表標題 Mirogabalin mitigates widespread sensitization in murine models nociceptive pain.
3. 学会等名 International Association for the Study of Pain (IASP) 2022 World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢島 愛美
2. 発表標題 歯科領域における痛覚変調性疼痛の薬物療法を目指した前臨床薬効評価
3. 学会等名 第27回日本口腔顔面痛学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛覚変調性疼痛 nociceptive painの背景と生物学的意義
3. 学会等名 第27回日本口腔顔面痛学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 痛みの第3の機構分類 - 痛覚変調性疼痛nociceptive painの生物学的意義
3. 学会等名 第15回日本運動器疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山 瑛和子, 奥田 崇雄, 高橋由香里, 津田 誠, 加藤 総夫
2. 発表標題 マウス外側腕傍核-扁桃体中心核痛み活性化ニューロン間シナプス伝達の痛み誘発増強
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 総夫
2. 発表標題 基礎医学の臨床への展開 - 基礎研究者の立場から
3. 学会等名 第44回日本疼痛学会・第2回日本術後痛学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢島愛美, 高橋由香里, 加藤総夫
2. 発表標題 痛覚変調性疼痛nociceptive painモデルが示す広汎性痛覚過敏におよぼす中枢性鎮痛薬の作用?
3. 学会等名 生理学研究所研究会-痛み研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋由香里, 奥田崇雄, 内山瑳和子, 加藤総夫
2. 発表標題 炎症性疼痛における痛み活性化扁桃体中心核ニューロンの上流の探索
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤奈保子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 加藤総夫
2. 発表標題 CGRP作動性外側腕傍核 - 扁桃体中心核興奮性シナプス伝達の μ オピオイド受容体による制御と全身性炎症の影響
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会
4. 発表年 2023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 The 24th Annual Meeting of Korean Society for Brain Neural Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 The central amygdala plasticity controls widespread chronic pain
3. 学会等名 The first China/Korea/Japan International Meeting held at the 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Active role of the central amygdala plasticity in chronic pain.
3. 学会等名 IBRO-APRC Nepal Associate School on Neurophysiology of Pain: Mechanism to Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fusao Kato
2. 発表標題 Central Amygdala Regulates Ectopic/Widespread Sensitization in Rodents
3. 学会等名 IASP 2021 Virtual Congress of Pain (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 由香里, 矢島 愛美, 杉本真理子, 宮沢 祐太, 内山 瑛和子, 奥田 崇雄, 杉村 弥恵, 加藤 総夫
2. 発表標題 広汎性痛覚過敏を生み出す扁桃体可塑的变化
3. 学会等名 第43回日本疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 いたみとはなにか? 脳中心主義的痛みの理解を目指して
3. 学会等名 第34回日本サイコオンコロジー学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛覚変調性疼痛 - 神経可塑性と痛みをつなぐ脳機構
3. 学会等名 第43回日本口腔顔面痛学会 2021/11/20. 国内.特別講演.(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 痛覚変調性疼痛の生物学的メカニズム
3. 学会等名 第28回高知いたみの研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 慢性痛の成立における腕傍核・扁桃体システム可塑性の能動的役割
3. 学会等名 生理学研究所痛み研究会2022(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤総夫
2. 発表標題 The central amygdala in nociplastic pain
3. 学会等名 International Brain Research Organisation, Institute of Home Economics, University of Delhi, & Indian Academy of Neurosciences Virtual Symposium, (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加藤総夫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 保育社	5. 総ページ数 96
3. 書名 なぜからはじまる体の科学「感じる・考える」編	

〔産業財産権〕

〔その他〕

論文公表された研究成果について、研究代表者のホームページで公開したニュースの一覧： 佐藤奈保子さんfirst authorの論文、Journal of Pharmacological Sciencesに掲載！ https://website.jikei-neuroscience.com/?p=44 母体の扁桃体のオキシトシン応答が分娩前後で変化する事実をつきとめた鈴木二郎先生（産科婦人科学）の論文がNeuroendocrinology誌に掲載されました https://website.jikei-neuroscience.com/?p=41 「痛覚変調性疼痛」モデルで、アセトアミノフェンとブレガバリンが中枢性感作抑制作用を示すことを明らかに！ https://website.jikei-neuroscience.com/?p=39 徳永ボストク、高橋助教、堀田先生、Piché先生との国際共著論文がEur J Painに掲載！ https://website.jikei-neuroscience.com/?p=38 扁桃体シナプス伝達に対するブレガバリンの作用を始めて証明した山本純偉先生first authorの論文が発表されました https://website.jikei-neuroscience.com/?p=36 関節リウマチモデルの最後野ミクログリアの持続的活性化を証明した松下先生first authorの論文がArthritis Res Therに掲載されました https://website.jikei-neuroscience.com/?p=35 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 https://website.jikei-neuroscience.com/?p=34
--

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)		

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	矢島 愛美 (Yajima Manami)		
研究協力者	佐藤 奈保子 (Sato Naoko)		
研究協力者	奥田 崇雄 (Okuda Takao)		
研究協力者	ピシェ マチウ (Piche Mathieu)		
研究協力者	山本 純偉 (Yamamoto Sumii)		

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		
カナダ	Universite de Quebec Trois Rivieres		