

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：32104

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17497

研究課題名（和文）マイネルト基底核損傷により生じる感覚皮質の可塑的变化と運動療法の効果検証

研究課題名（英文）Plastic changes in the primary somatosensory cortex resulting from degenerate to the nucleus basalis of Meynert and verification of the effectiveness of exercise

研究代表者

出澤 真乃介（Dezawa, Shinnosuke）

つくば国際大学・医療保健学部・助手（移行）

研究者番号：60899699

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病（PD）やアルツハイマー病（AD）では、疾患に関連して痛み症状が出現することが知られている。しかし、その詳細な原因などについては明らかとなっていない。そこで、本研究では、PDやADの発症と深く関わりのあるマイネルト基底核や中脳黒質部を対象とし、ラットを用いてその変性により生じる痛み行動と異常な神経活動の計測を行った。その結果、両変性動物では類似の痛み行動を発症し、その背景には一次体性感覚野の過剰な感覚応答が存在していた。この異常な神経活動はtDCSにより一時的に減弱し、痛み行動も一過性に軽減することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病（PD）やアルツハイマー病（AD）に付随して生じる異常な痛みは、詳細な原因が未解明であり、有効な治療法が確立されていない。本研究では、両疾患に深く関わるアセチルコリンやドパミンを脳内に放出する神経核の変性が、感覚野における過剰な神経応答や痛みの発症を招くことを明らかにした。さらにtDCSにより感覚応答を抑制することで、痛み行動が一時的に軽減することも示された。これらの結果は、PDやADにおける痛み発症メカニズムの一端を明らかにするとともに、治療戦略開発のための一助となる可能性を有している。

研究成果の概要（英文）：In Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD), it is known that pain symptoms can occur in association with the conditions. However, the detailed causes are not yet fully understood. Therefore, in this study, we targeted the basal ganglia and substantia nigra, which are deeply implicated in the onset of PD and AD, and measured pain behaviors and abnormal neural activity resulting from their degeneration using rats. As a result, similar pain behaviors were observed in both degenerated animals, with excessive sensory responses found in the primary somatosensory cortex underlying these behaviors. This abnormal neural activity was temporarily reduced by tDCS, suggesting transient alleviation of pain behaviors.

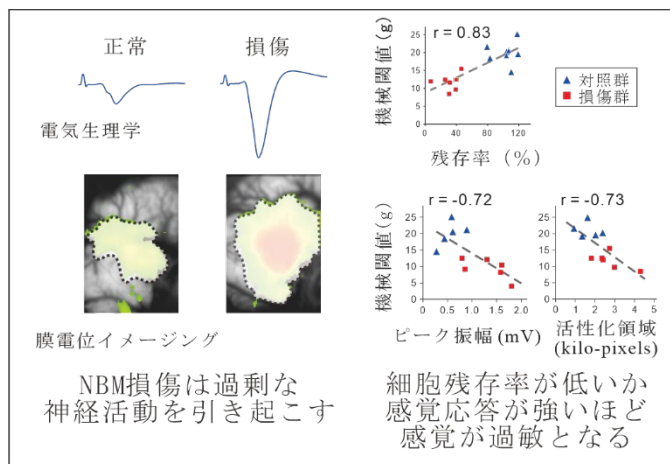
研究分野：神経科学

キーワード：マイネルト基底核 アセチルコリン 感覚過敏

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病やアルツハイマー病における感覚過敏や痛みなどの感覚異常は、疾患に関連して生じることが明らかになりつつあるが、その原因は未だに解明されていない。その中で、マイネルト基底核 (NBM) の変性により生じる第一次体性感覚野 (S1) の異常感覚応答のように、末梢への刺激に対して記録さ



れる S1 の過剰な神経応答は、感覚過敏やあるいは痛みといったような行動を生じさせることが示唆されている (Dezawa et al., 2021)。この行動学的に示される異常な感覚過敏の程度は、感覚応答の強さと相関することが示されており、S1 における異常な神経活動を何らかの方法で制御できれば、感覚過敏を行動学的にも制御、すなわち治療することが可能ではないかと推察できる。

2. 研究の目的

そこで本研究では、NBM や中脳黒質部 (SN) の変性により生じた異常な神経活動を制御することにより、行動学的な感覚過敏が改善するかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

対象はオスの Wistar 系ラットとした。192-IgG サポリンを片側 NBM へ局所注入し、NBM 変性ラットを作製した。また、6-OHDA を片側線条体へ局所注入し、SN 変性ラットを作製した。

(1) コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 染色を用いた S1-layerIV のアセチルコリンニューロンの変化。免疫組織学的手法を用いて、S1-layerIV のアセチルコリン作動性ニューロンをラベルし、NBM 変性側とナイーブ側で比較した。

(2) SN 変性ラットを対象に、膜電位イメージング法 (VSD) を用いて、前肢刺激に対する S1 の感覚応答を記録した。S1 領域を膜電位感受性色素 (RH795) により 1 時間染色し、サンプリング周波数を 1ms として、2.7 * 2.4 mm の範囲を 92 * 80 pixel にて撮像した。前肢への刺激は単発の電気刺激を用いた (0.1-0.6 mA, 1ms)。データは SN へ生理食塩水を局所注入した対照群と比較した。

(3) SN 変性ラットを対象とし、electronic von Frey デバイスを用いて、疼痛用行动の指標となる機械的刺激閾値を評価した。また、対象の片側 M1/S1 領域に対して陽極の経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) を適用し、適用前後での S1 感覚応答および機械的刺激閾値を比較した。tDCS は直径 2mm の円状の電極を使用し刺激電極を M1/S1 上に、参照電極を小脳上に設置した。刺激強度 50 μ A, 刺激時間 20 分の条件にて、覚醒下で刺激を行った。

4. 研究成果

(1) NBM の選択的変性による S1-layerIV のアセチルコリンニューロンの変化。

コリンアセチルトランスフェラーゼ染色により、NBM 変性側とナイブ側の S1-layerIV のアセチルコリンニューロンを可視化した。両側ともに明らかな細胞の増減を認めなかった。

(2) SN 変性ラットにおける S1 感覚応答の変化。

S1 における感覚応答を VSD により計測した。SN 変性ラットにおいては (図 1 右)、対照群 (図 1 左) と比べて感覚応答が過剰に増大していた。この増大は NBM 変性による過剰な神経応答と類似していることが確認できた。

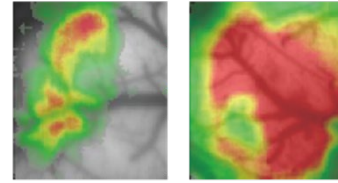


図 1. VSD イメージング像

(3) SN 変性ラットにおける痛み様行動と感覚応答の変化

electronic von Frey 検査を 6-OHDA 投与前後で比較したところ、投与後 2 週間以降は投与前に比べて刺激に対する逃避閾値が低下 (痛み様行動が発現) していた。これも、NBM 損傷モデルと類似の経過であることが確認できた。tDCS を適用すると逃避閾値は上昇 (痛みが軽減) するが、その効果は短期間に限定するという結果を得ている。VSD イメージングの結果、tDCS 開始から 2 時間後に比べて、tDCS 開始から 4 時間後には、S1 の感覚応答は減弱していた。

これらの結果より、NBM や SN 変性における痛み様行動の発現には、S1 の過剰な感覚応答の出現が一部関与していることが示唆された。tDCS により、その異常な神経活動は部分的に制御可能であり、S1 の感覚応答を機能的に制御することは、痛み様行動を軽減するための手法となりうることを示唆される。現在は対象数の追加とともに、国際学術誌への投稿に向けて引き続き準備を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Watanabe Yumiko, Dezawa Shinnosuke, Takei Hiroyuki, Nagasaka Kazuaki, Takashima Ichiro | 4. 巻 201 |
| 2. 論文標題 Hippocampal-prefrontal long-term potentiation-like plasticity with transcranial direct current stimulation in rats | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory | 6. 最初と最後の頁 107750 ~ 107750 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nlm.2023.107750 | 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 Gotoh Mizuho, Dezawa Shinnosuke, Takashima Ichiro, Yamamoto Shinya | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Effects of focal cortical cooling on somatosensory evoked potentials in rats | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 bioRxiv | 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) 10.1101/2023.12.28.573535 | 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 - |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Tamura Ryota, Dezawa Shinnosuke, Kato Junpei, Nakata Mariko, Kunori Nobuo, Takashima Ichiro | 4. 巻 460 |
| 2. 論文標題 Transcranial direct current stimulation improves motor function in rats with 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Behavioural Brain Research | 6. 最初と最後の頁 114815 ~ 114815 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2023.114815 | 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 - |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 出澤真乃介、加藤隼平、高島一郎 |
| 2. 発表標題 パーキンソン病モデルラットに対する経頭蓋直流電気刺激の疼痛緩和効果 |
| 3. 学会等名 第27回 日本基礎理学療法学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 出澤真乃介、加藤隼平、高島一郎 |
| 2. 発表標題 パーキンソン病関連疼痛モデルラットにおける一次体性感覚野の神経応答 |
| 3. 学会等名 第28回 脳機能とリハビリテーション研究会 学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shinnosuke Dezawa, Ryota Tamura, Junpei Kato, Ichiro Takashima. |
| 2. 発表標題 Transcranial direct current stimulation (tDCS) improves mechanical nociceptive threshold in 6-OHDA-induced Parkinson's rats |
| 3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ryota Tamura, Shinnosuke Dezawa, Mariko Nakata, Junpei Kato, Ichiro Takashima. |
| 2. 発表標題 The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on forelimb motor function in 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease |
| 3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 出澤 真乃介 |
| 2. 発表標題 脳内コリン作動性神経による体性感覚機能調節 |
| 3. 学会等名 SICE LE2021 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 出澤 真乃介、田村 稜太、加藤 隼平、高島 一郎 |
| 2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) はパーキンソン病モデルラットの痛みを軽減する |
| 3. 学会等名 第27回 脳機能とリハビリテーション研究会 学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 出澤真乃介、高島一郎 |
| 2. 発表標題 パーキンソン病関連疼痛モデルラットに対するtDCSの効果 |
| 3. 学会等名 第29回 脳機能とリハビリテーション研究会 学術集会 |
| 4. 発表年 2023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 |

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 |
|---------|---------|