

痛みと腕傍核

加藤総夫(東京慈恵会医科大学神経科学研究部)
 侵害受容情報と「痛み」の苦痛を結びつける機構には、視床・皮質を介した「間接経路」に加え、腕傍核を介した「直接経路」がある。前者が、体性感覚地図情報を伴う高度に統合された情報を辺縁系に伝えるのに対し、後者は、脊髄後角侵害受容特異的ニューロンに起始し、腕傍核(外側腕傍核)でのシナプスを介したのちに、扁桃体や境界条床核などの痛み情動に関与する辺縁系諸核に投射することによって、視床・皮質を介さずに侵害受容情報を辺縁系に伝える。腰髄後角上行性投射ニューロンの大部分が外側腕傍核に投射する軸索側枝を持つと言われており、これは、侵害受容情報と辺縁系を結ぶ最も重要な系と考えられている。われわれは、光遺伝学的手法を用いて、扁桃体中心核外包部のニューロンの大部分が腕傍核からの直接的単シナプス入力を受ける事実を見出した。また、腕傍核の一過性の薬理的抑制が恐怖学習を抑制する事実を見出した。さらに、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、および有病性糖尿病などの慢性痛モデルにおいて、腕傍核から扁桃体中心核へのシナプス伝達の増強を報告している。腕傍核を介して扁桃体に伝えられる侵害受容情報が、多くの扁桃体中心核ニューロンの興奮性に影響を及ぼし、恐怖情動学習や慢性痛などの「可塑性病」の成立に関与すると想定される(研究協力者：杉村弥恵、佐藤 優、池田 亮、篠原 恵、落合敏平、宮沢祐太、高橋由香里、渡部文子)。

この研究に対する開示すべき利益相反関係(COI)にある企業等はない。

体温調節における外側結合腕傍核の役割

中村和弘(京大生命科学研究系キャリアパス形成ユニット, JST・さきがけ)

体温調節は恒常性維持における重要な生体調節機能である。深部体温は環境温度による影響を受けるため、人間を含めた哺乳類は、皮膚の温度受容器で感知した環境温度の情報を脳内の体温調節中枢へ伝達する。この情報伝達によって、深部体温が環境温度変化の影響を受けてしまう前に、体温を維持するための生理反応を脳から指令することが可能となる。しかし、環境温度の情報が皮膚から体温調節中枢へどのようにして伝達されるのかはまったくわかっていなかった。

温度覚が脳へ伝達される神経路としては、脊髄視床皮質路が教科書的に知られており、皮膚温度の知覚に必要な温度情報を大脳皮質へ伝える。筆者らは、脊髄視床皮質路が体温調節に必要な温度

覚をも伝達する可能性を検討するため、温度覚を中継する視床核を破壊したラットを作製し、皮膚冷却による褐色脂肪熱産生を調べた。このラットの大脳皮質一次体性感覚野から測定した脳波は、皮膚温度変化に応じた変動を示さなかったため、脊髄視床皮質路が機能的に損なわれていることが確認できた。しかし、そのような状態でも皮膚冷却による褐色脂肪熱産生が減弱することはなかった[1]。したがって、脊髄視床皮質路は自律性体温調節のための皮膚温度覚の伝達には関わらないことが明らかとなった。このことは、意識の上で知覚するための温度情報の伝達と、無意識下で体温を調節するための温度情報の伝達とは使われる神経伝達経路が異なることを意味する。

体温調節中枢が位置する視床下部の視索前野の中でも、正中視索前核の神経細胞を抑制すると皮膚冷却による褐色脂肪熱産生が抑制されることから[2]、体温調節に必要な皮膚からの温度情報は、脊髄から何らかの神経路を通して正中視索前核へ入力されることが示唆された。そこで、温度情報を正中視索前核へ直接入力する神経細胞群を探索したところ、外側結合腕傍核(外側腕傍核)に密集していることが組織化学的解析ならびに *in vivo* 単一細胞活動記録実験からわかった。外側腕傍核の中でも、皮膚冷却に反応して活性化される神経細胞群は外側部に、皮膚加温に反応して活性化される細胞群は背側部に分布することを見出した[1, 3]。

外側腕傍核のこうした神経細胞群が皮膚温度変化に起因する体温調節反応に関わるかを調べるために、麻酔ラットを用いて脳内への微量薬物注入実験を行った。外側腕傍核外側部へ神経抑制剤あるいはグルタミン酸受容体拮抗薬を注入すると、皮膚冷却による褐色脂肪熱産生ならびにふるえ熱産生がともに消失した。一方、この部位を刺激すると、皮膚冷却に似た熱産生が惹起され、この反応は、正中視索前核へグルタミン酸受容体拮抗薬を注入することで抑制された[1]。一方、外側腕傍核外側部へグルタミン酸受容体拮抗薬を注入すると、皮膚加温による皮膚血管拡張反応(熱放散反応)が消失した。さらに、この部位を刺激すると、皮膚加温と同様に熱放散反応が惹起され、この反応は、正中視索前核へグルタミン酸受容体拮抗薬を注入することで抑制された[3]。こうした実験結果から、外側腕傍核の2つの神経細胞群はそれぞれ、冷覚あるいは温覚信号を脊髄後角からのグルタミン酸作動性入力という形で受け取ることで活性化された後、さらに体温調節中枢へグルタミン酸作動性の入力を行うという温度情報伝達

の仕組みが示された。

脊髄—外側腕傍核—視索前野を介するこの神経路は、これまでによく知られた温度知覚の体性感覚求心路とは異なり、暑さ寒さから生命を守ることに機能する新たな温度情報伝達求心路である。

なお、体温調節に必要な環境温度情報の神経伝達機構については、さらなる詳細をまとめた総説 [4, 5] を上梓したので、参照されたい。

この研究に対する開示すべき利益相反関係 (COI) がある企業等はない。

1. Nakamura K et al: A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat Neurosci* **11**: 62-71, 2008
2. Nakamura K et al: Preoptic mechanism for cold-defensive responses to skin cooling. *J Physiol* **586**: 2611-2620, 2008
3. Nakamura K et al: A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**: 8848-8853, 2010
4. Nakamura K: Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **301**: R1207-R1228, 2011
5. 中村和弘：体温調節に必要な環境温度情報の神経伝達機構。自律神経 **51**, 2014 in press

味覚経路の発生工学的トレーシングにより表出される脳幹部ニューロンの味覚情報処理様式

杉田 誠, 山本州代, 廣野 力, 柴 芳樹 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院口腔生理学研究室)

苦味と甘味/うま味感覚は二極性の行動と情動を惹起し、苦味感覚は忌避性の行動的反応と不快感を、甘味/うま味感覚は嗜好性の行動的反応と快的情動を惹起する。苦味受容味細胞と甘味/うま味受容味細胞という異なる味細胞で感知された苦味情報と甘味/うま味情報がいかに脳内ニューロンに伝えられ、苦味と甘味/うま味が識別され、二極性の行動と情動が惹起されるかについて洞察を得るために、第一に発生工学的アプローチを用いて苦味情報を伝える経路と甘味/うま味情報を伝える経路を可視化することを試みた。トランスジェニックマウスの作製により、苦味受容体 T2R を発現する苦味受容味細胞もしくは甘味/うま味受容体のサブユニット T1R3 を発現する甘味/うま味受容味細胞に選択的に、経細胞性に移行するトレーサータンパク質 (tWGA-DsRed) を発現させ、苦味受容味細胞もしくは甘味/うま味受容味細胞から移行したトレーサーにより標識される

ニューロンを検出することにより、苦味情報と甘味/うま味情報を伝導し処理するニューロンの脳内局在を明らかにした。味細胞で発現した tWGA-DsRed は神経節ニューロンを経由して、延髄孤束核ニューロンに移行し、延髄孤束核ニューロンからさらに、網様体のニューロンおよび橋の腕傍核ニューロンに移行する。苦味受容味細胞で発現した tWGA-DsRed を受け取る延髄孤束核ニューロンは、甘味/うま味受容味細胞から移行した tWGA-DsRed を受け取る延髄孤束核ニューロンに比較し、後方部に集積した [1]。腕傍核において、苦味受容味細胞で発現した tWGA-DsRed を受け取るニューロンは、甘味/うま味受容味細胞から移行した tWGA-DsRed を受け取るニューロンに比較し、後方部に配置したが、さらに前方の external-lateral 側に苦味受容味細胞から移行した tWGA-DsRed を受け取るニューロンが観察された [1]。

tWGA-DsRed により標識される延髄孤束核ニューロンのシナプス伝達様式とその修飾機構をホールセルパッチクランプ法により解析すると、苦味情報を受け取る延髄孤束核ニューロンは、AMPA 受容体を介し神経伝達物質グルタミン酸によるシナプス入力を受け取り、cholecystokinin の添加はこの興奮性シナプス後電流の頻度を増加させ、シナプス伝達を促進することが観察された [2]。苦味受容味細胞から移行した tWGA-DsRed により標識される延髄孤束核ニューロンの発現分子を免疫組織化学的手法により解析した結果、苦味情報を受け取る延髄孤束核ニューロンは少なくとも、tyrosine hydroxylase (TH) を発現するカテコールアミンニューロン、pro-opiomelanocortin (POMC) ニューロン、および TH と POMC を発現しないニューロンの 3 種に分類された [2]。一方、延髄孤束核からの情報を受け取る腕傍核の tWGA-DsRed 標識ニューロンは後方 medial 側と前方 external-lateral 側に局在するが、局在の異なる 2 種の tWGA-DsRed 標識ニューロンにおいては、カテコールアミンニューロンから放出されるノルアドレナリンと POMC ニューロンから放出される α -melanocyte stimulating hormone に対する反応性が異なり、異なる神経伝達物質もしくは神経修飾物質によるシナプス伝達入力や伝達修飾を受けることが示唆された。

発生工学的トレーシングを用いて標識された味覚伝導路構成ニューロンの細胞機能の解析とニューロン種の同定により、味覚伝導路構成ニューロンは摂食行動の恒常性を維持するニューロンと一部分重複すること、および味覚伝導路構

成ニューロンの活性と摂食行動の恒常性を維持するシステムの活性は相互調節されることが考えられた。

本シンポジウム発表について、開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

1. Sugita M et al: Science **309**: 781-785, 2005
2. Sugita M et al: Neuroscience **250**: 166-180, 2013

結合腕傍核と小脳による循環調節

西丸直子（理研脳科学研究センター，大分大学医学部神経生理学）

小脳は一般的には運動中枢とみなされているが，自律機能や認知機能の制御に関与していることは以前から様々な研究結果に示されている。現在では，小脳は皮質核微小複合体（モジュール）という機能単位により，様々な機能の適応，熟練あるいは学習に関与していると考えられている。

図1に示すように，皮質核微小複合体（モジュール）は小脳皮質マイクロゾーンと小脳皮質下核の微小ニューロングループ（小脳核あるいは脳幹の

核）及び下オリブ核の微小ニューロングループから成り立っている。皮質核微小複合体は，脳幹，橋からの苔状線維入力をプルキンエ細胞の出力に変換しているが，その出力の誤差を下オリブ核を介して登上線維入力として，プルキンエ細胞の出力を修正していると考えられている（図1）。

一方，自律機能の一つである循環調節に関与している小脳の局所部位が，これまでの研究によって5ヶ所明らかになっている。このうち私たちが見つけた3ヶ所，すなわち小脳虫部後葉（VII及びVIII小葉）内側部，小脳虫部垂（uvula）から結節（nodulus）の外側部及び小脳片葉のfolium-pに加えて，Bradley（Neuroscience Res., 1991年）らの示した小脳虫部垂（uvula）内側部，及びSupple（Brain Res Bull, 1994年）らの報告している小脳前葉内側部と合わせて5ヶ所である。これらのうち小脳後葉内側部以外の4ヶ所のプルキンエ細胞は，脳幹の結合腕傍核に投射していることが明らかになっている。プルキンエ細胞は，前庭核以外は小脳核に投射しており，自律系はほとんど室頂核に投射すると考えられていた。しかし，循環調節に関与する小脳プルキンエ細胞の投射部位がほとんど結合腕傍核であることが明らかになったことは，小脳の自律系への制御機構に新たな考えを導入するものとして重要な発見であると考ええる。

図2に示すように，循環調節は基本的には脳幹のRVLM（Rostral ventrolateral medulla）を介する自動的な反射調節である。更に多くの研究から，上位の中核として結合腕傍核が重要であることが指摘されている。結合腕傍核には血圧受容器や化学受容器からの入力はもちろん，様々な感覚入力

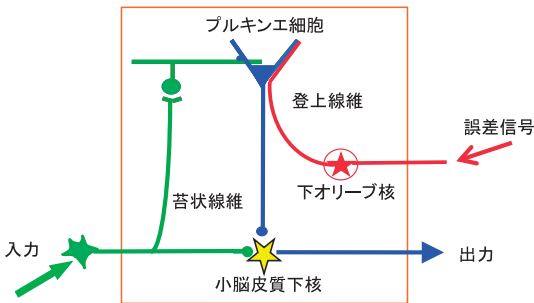


図1. 小脳皮質微小核複合体

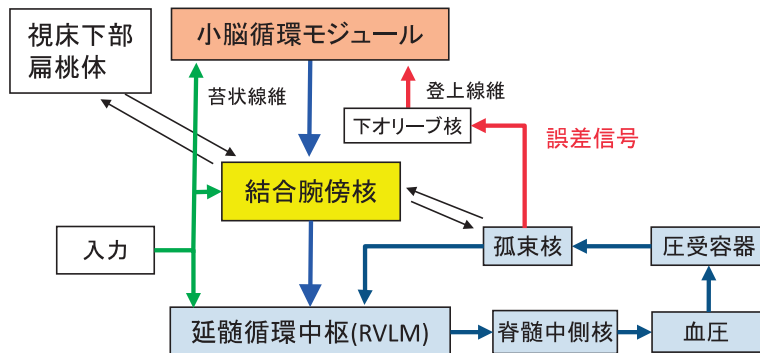


図2. 循環調節における結合腕傍核と小脳モジュール

側部へ、小脳の循環調節部位からプルキンエ細胞の投射があることが明らかになった。視床下部や扁桃体と結合腕傍核との間に線維結合が報告されていることと併せて、結合腕傍核は循環制御において小脳を含む上位中枢と下位の反射中枢とのインターフェイスとして重要な部位であると考えられる。小脳の循環モジュールは、単純な下位の反射調節を外界の状況の変化に応じて変えるための重要な部位であり、結合腕傍核がその要であると考えられる (図2)。

この研究に対する開示すべき利益相反関係 (COI) にある企業等はない。

能動的吸息—呼息切り替えスイッチは、睡眠覚醒にも関与するの

荒田晶子 (兵庫医科大学生理学・生体機能部門)
橋には、自律神経系や原始的な感覚の統合機能があると最近考えられるようになった。また、呼吸の調節機構としても重要な場所である。特に、橋結合腕傍核 (Nucleus Parabrachialis; NPB) は、橋の背側部に位置しており、上小脳脚の周辺部に存在する。生理学的機能としては、呼吸関連の化学および機械受容情報や循環の調節機能といった呼吸循環の統合部位の一つであり、味覚、痛覚、内臓感覚、あるいは、体温調節などの機能に関与している。また、睡眠覚醒の切り替えにも影響を与え、随意性運動である発声は、呼吸を吸息から呼息に切り替えることで実現される。NPBには、呼吸と連動している肺伸展受容器からの情報と、発声中枢からの信号が入力している場所である。呼吸を能動的に切り替える仕組みをNPBのレベルで明らかにするために、より単純系である摘出橋—延髄—脊髄標本を用いて実験を行った。

実験には、新生ラット (生後0日齢~4日齢) の摘出橋—延髄—脊髄標本を用いた。この標本を用いて、NPBの内外側野にタングステン電極を挿入し刺激することにより、吸息相が抑制され、刺激が強ければ吸息相終止し、呼息相へとスイッチした。この場所には、能動的吸息—呼息切り替えスイッチがあると考えられる。また、NPB刺激による抑制は、NMDA-receptorを介したGABA抑制であることが判明した [1]。

延髄の吻側腹外側野にある呼吸性ニューロンを

ホールセルパッチクランプ法で記録し、NPBを刺激すると、呼吸リズムジェネレータである吸息先行型ニューロンはIPSPs, EPSPsが記録されるものがあり、パターンジェネレータである吸息性ニューロンではIPSPsが記録され、呼息性ニューロンは、EPSPsを記録した。NPB刺激では、吸息性ニューロンを抑制し、呼息性ニューロンを興奮させることにより、吸息相から呼息相へ切り替えられていると考えられた [2]。さらに吸息—呼息切り替えに関わるNPBのニューロンの発火パターンを調べると、吸息相から呼息相に掛けて発火するニューロン (I-Eニューロン) が多く存在していることが分かった [1]。能動的吸息—呼息切り替えスイッチであるならば、睡眠覚醒機能についても関与があるのではないかと考えた。覚醒維持に関与する神経伝達物質であるオレキシンは、lateral NPBに多くの投射がある。

そこで、睡眠覚醒機構に関して、NPBがどのような役割をしているのかを知るため、橋結合腕傍核にある呼吸性ニューロンに対するオレキシンの反応と延髄における呼吸性神経回路へのオレキシンの関与を検討した。その結果、I-Eニューロンが、オレキシンにより、そのニューロンの発火頻度を上昇させることが判明した。このことは、橋結合腕傍核に存在する能動的吸息—呼息切り替えニューロンに対しオレキシンが興奮的に働き、それによって、延髄呼吸性ニューロンネットワークの吸息から呼息への切り替えを促し、覚醒モードを維持するのではないかと考えられた。さらに、オレキシンはストレスホルモンの1つであることから、呼吸リズムを能動的にコントロールして、パニック障害を引き起こす原因になる可能性も考えられた。

なお、本シンポジウム発表について、開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

1. Arata A: Respiratory activity of the neonatal dorsolateral pns in vitro. *Respir Physiol Neurobiol* **168**: 144-152, 2009
2. Arata A et al: Active inspiratory-expiratory phase switching mechanism exists in the neonatal nucleus parabrachialis. *Adv Exp Med Biol* **669**: 135-138, 2010