

YNBP2010 The Japanese Young Researcher's Society of
Neurobehavioral Pharmacology

第19回

■ **神経行動薬理** ■

■ **若手研究者の集い** ■

要 旨 集

神経行動薬理 —他分野との連携と融合—

会期 **平成22年 3月15日** 月

会場 **岡山国際交流センター**

会長 **十川 紀夫** 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯科薬理学分野

後援 (社)日本薬理学会

<http://www.dent.okayama-u.ac.jp/yakuri/invite.html>

第19回 神経行動薬理若手研究者の集い

〔 神経行動薬理 — 他分野との連携と融合 — 〕

日時 ● 平成22年**3月15日** 月

会場 ● 岡山国際交流センター

〒700-0026 岡山市北区奉還町2丁目2番1号

会長 ● 十川 紀夫 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野

<http://www.dent.okayama-u.ac.jp/yakuri/invite.html>

後援 ● (社)日本薬理学会

世話人会

世話人代表 小野寺憲治 横浜薬科大学 医療薬学科 薬物治療学研究室

以下50音順

世話人 浅沼 幹人 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経情報学分野
石毛久美子 日本大学 薬学部 薬理学ユニット
石塚 智子 大阪歯科大学 薬理学講座
稲津 正人 東京医科大学 薬理学講座
大澤 匡弘 星薬科大学 薬物治療学教室
小澤 寛樹 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 精神神経科学分野
桂 昌司 安田女子大学 薬学部 薬理学分野
北市 清幸 長崎国際大学 薬学部 薬理学研究室
小嶋 純 日本大学 医学部 脳神経外科教室
佐藤 信範 千葉大学 大学院薬学研究院 臨床教育学研究室
島添 隆雄 九州大学 薬学研究院 臨床薬学部門 医療薬科学専攻
十川 紀夫 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野
丹野 孝一 東北薬科大学 薬理学教室
辻 稔 国際医療福祉大学 薬学部 薬理学
成田 年 星薬科大学 薬品毒性学教室
西山 信好 兵庫医療大学 薬学部 薬理学分野
野田 幸裕 名城大学 薬学部 病態解析学研究室
松田 佳和 日本薬科大学 医療薬学科 病態生理学分野
溝口 広一 東北薬科大学 機能形態学教室
山田 清文 名古屋大学 大学院医学系研究科 医療薬学・病院薬剤部

運営事務局 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野
〒700-8525 岡山市北区鹿田町2丁目5番1号
TEL : 086-235-6662 FAX : 086-235-6664
E-mail : ynbp2010@md.okayama-u.ac.jp
Web : <http://www.dent.okayama-u.ac.jp/yakuri/invite.html>

実行委員会

第19回世話人(第19回会長)

十川 紀夫 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野
プログラム委員長 浅沼 幹人 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経情報学分野
庶務担当責任者 十川 千春 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野
運営担当責任者 石塚 智子 大阪歯科大学 薬理学講座
監査担当責任者 美藤 純弘 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 口腔生理学分野
経理担当責任者 宮崎 育子 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経情報学分野

会長挨拶

第19回神経行動薬理若手研究者の集い 会長

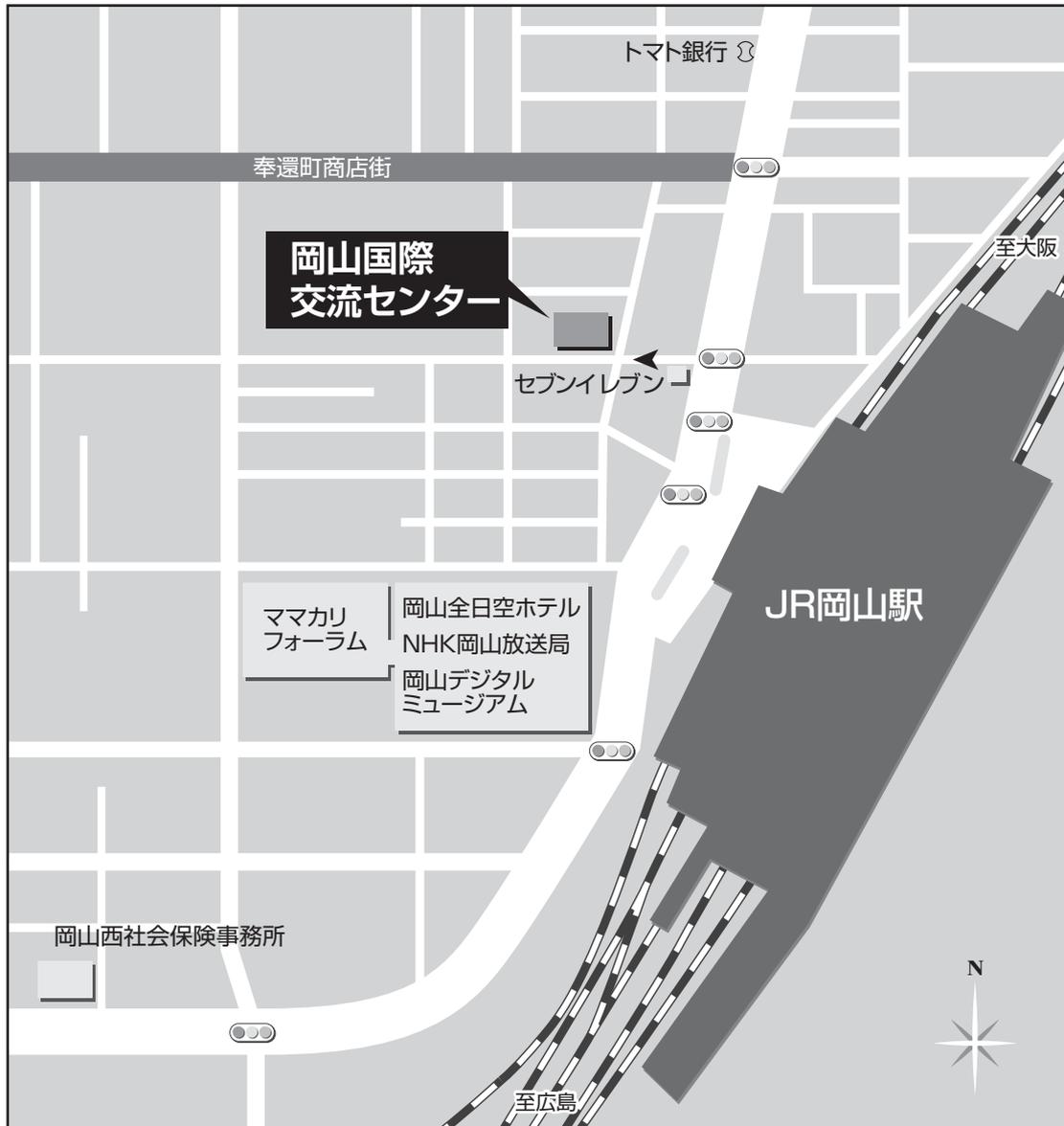
十川 紀夫 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯科薬理学分野

この度、岡山の地で『第19回神経行動薬理若手研究者の集い』を開催する運びとなりました。この研究集会は、神経薬理学の先端的な成果と行動薬理的な手法を結びつけた研究をプロモートし、臨床病態での脳機能異常を脳内伝達物質の動態と相互作用から解明することにより、特に、精神神経薬理や行動薬理に関わる若手研究者に生理機構の解明と創薬に役立つ研究の討論の場を提供することを目的に1992年3月に第1回が開催され、今回で19回目の開催となります。今回は、『神経行動薬理 - 他分野との連携と融合 -』をテーマに、「精神神経薬理」や「行動薬理」と他分野との連携、および融合した科学というものを考えていく一助にいただければと思います研究会を企画致しました。脳科学、神経行動科学は医歯薬学の範疇を超え、今や、人工知能や教育の分野はもとより、消費行動／経済学や建築の分野など、人間行動に関わるあらゆる分野で研究・応用がなされております。本研究集会におきましても、工学部あるいは教育学部からの演題が予定されており、また新しい観点からの研究の進展が期待されるところです。

また、この研究集会は伝統的に質疑が活発なことで知られておりますが、質疑応答の質を高め、参加者の参加度をより深くしたいとの思いから、参加者が一堂に会する研究集会の形態を取らせていただきました。そのため、口演時間が短縮するなど、ご講演者には多大なご迷惑をおかけ致しましたこと、この場をお借りしてお詫び申し上げます。

最後になりましたが、本研究会にご参加頂きました若手研究者ならびに大学院生の方々にとりまして、今後の研究に少しでもお役に立てれば幸いに存じます。

交通案内

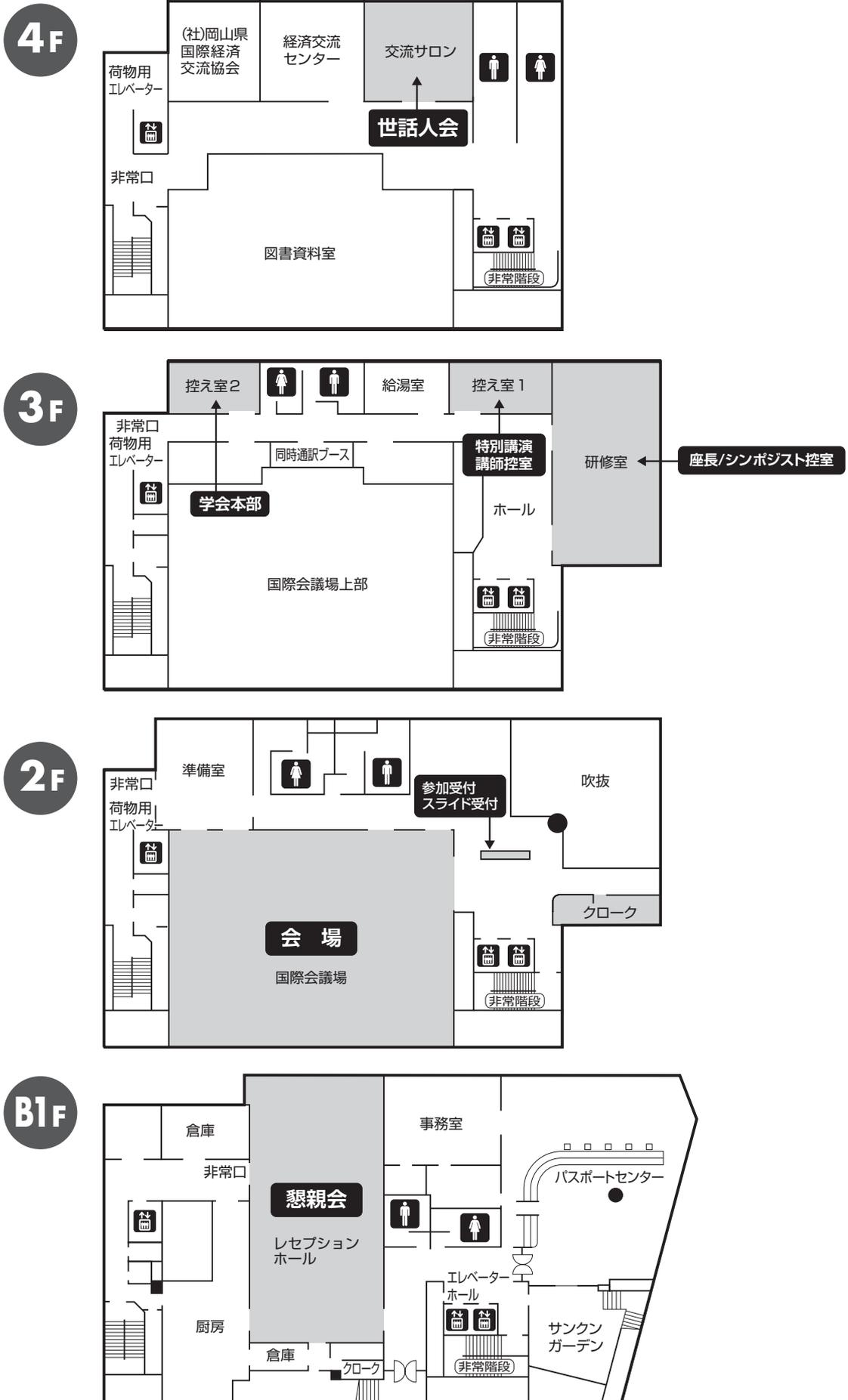


会場：岡山国際交流センター

〒700-0026 岡山市奉還町2-2-1
TEL：086-256-2000 FAX：086-256-2226

- ※会場はJR岡山駅西口から徒歩3分です。
バスターミナル等のある表口とは反対ですのでご注意ください。
- ※会場近辺の駐車場には限りがありますので、なるべく公共交通機関をご利用下さい。

会場案内



ご 案 内

参加者の方々へのご案内

1. 開場および受付(岡山国際交流センター2F)

開場は、午前9時からとなっております。それ以前は、国際交流センター内に入館できませんのでご注意ください。

既に、事前参加登録および参加費の払い込みがお済みの方は、受付の必要はありません。名札をご携帯の上、直接、講演会場にお越し下さい。

当日、研究集会および懇親会への参加をご希望の方は受付にてお申し込み下さい。

参 加 費 一般：5,000円(事前参加登録 4,000円)

学生：3,000円(事前参加登録 2,000円)

懇 親 会 費 一般：6,000円(事前参加登録 5,000円)

学生：5,000円(事前参加登録 4,000円)

2. 講演要旨集を余分にご希望の方は、1冊1,000円にて販売致します。受付にお申し付け下さい。

3. クロークを設けますが、貴重品はお預かりできません。また、万が一の盗難や破損事故の場合も責任を負いかねますのでご了承下さい。なお、クロークの受付時間は、開場から講演終了30分後までとさせていただきます。

4. 全館禁煙となっております。喫煙は、指定された喫煙場所をお願い致します。なお、喫煙室は1階と5階に設置されております。

5. ゴミは各自でお持ち帰り頂くか、受付横に用意致しますゴミ箱にお捨て下さい。

6. 本会の申し合わせの通り、参加者は「先生」ではなく「さん」づけでお呼び下さい。活発な議論をお願い致します。

7. 懇親会は、午後6時30分より地階レセプションホールにて開催致します。

発表する方へのご案内

1. 発表時間

一般口演 発表8分・質疑応答5分

シンポジウム 発表20分・質疑応答5分

発表時間終了1分前にベルが1回、発表時間終了時にベルが2回、質疑応答時間終了時にベルが3回鳴ります。

2. 発表受付

講演者は講演開始30分前までに発表用データをPC受付(2階)までお持ち下さい。なお、PC受付に確認用PCを用意しておりますので、事前に発表内容をご確認下さい。発表操作用PCへのデータの移動はCD-RおよびUSBメモリにて行います。当日発表するデータをCD-RまたはUSBメモリにてお持ち下さい。USBメモリのフォーマットはWindowsフォーマットをお願いいたします。

3. 発表について

- ①発表用機材は液晶プロジェクターのみです。スライド、OHP、ビデオ等での発表はできませんのでご注意ください。
- ②当日、事務局にて用意するコンピューターはPC（Windows XP, PowerPoint 2007）です。発表データは基本的に Windows OS/PowerPoint で作製・編集することをお奨め致します。もし、Macintosh で作製する場合には互換性にご注意ください。（拡張子 .ppt または .pptx をファイル名末尾につけて下さい。）
- ③文字化けや文送りのずれを防ぐため、下記フォントなどデフォルトのフォントにてスライドを作製することをお奨め致します。
日本語フォント…… MS ゴシック、MS 明朝、MSP ゴシック、MSP 明朝
英語フォント……… Arial, Arial Black, Century, Century Gothic, Times New Roman
- ④ムービーをご使用の場合、ムービーのサイズによっては事務局にて用意する PC のビデオ出力のパフォーマンス（グラフィックパフォーマンス）では問題が起こる可能性もあります。ファイルサイズにはご注意ください。また、発表に使用される PowerPoint に他のデータ（画像、ムービー、グラフ等）をリンクされる場合、事務局の PC では動作しない可能性があります。ご不安な場合あらかじめ事務局にご相談下さい。
- ⑤基本的に Macintosh は用意しておりません。Macintosh をご利用の方はご持参下さい。（機種によりコンピューター側の差し込み口が異なりますのでモニターケーブルを必ずご用意下さい。）

座長の方へのご案内

- ①各セッションの進行は、座長の方々にお任せ致します。円滑な進行と活発な討議をお願い致します。
- ②座長をお願いした方には昼食を用意しております。昼休みに3階研修室までおいで下さい。

シンポジストの方へのご案内

シンポジストをお願いした方には昼食を用意しております。昼休みに3階研修室までおいで下さい。

世話人の方々へ

昼休みに世話人会を4階交流サロンにて開催致します。昼食を準備しております。

タイムスケジュール

	国際会議場 (2F)	交流サロン (4F)
9:00	9:00～ 開 場	
	9:25～9:30 開会の辞：会長挨拶	
10:00	9:30～10:22 一般演題 1 (疼 痛) 座長：丹野 孝一 (東北薬科大学) 溝口 広一 (東北薬科大学)	
11:00	10:32～11:24 一般演題 2 (ストレス/神経障害) 座長：島添 隆雄 (九州大学) 田中 健一 (就実大学)	
12:00	昼 食	11:30～12:30 世話人会
13:00	12:30～14:35 シンポジウム [顎顔面頭頸部疼痛と口腔機能の神経科学] 座長：寺山 隆司 (岡山大学) 十川 紀夫 (岡山大学)	
15:00	14:45～15:24 一般演題 3 (唾液分泌) 座長：美藤 純弘 (岡山大学) 澤木 康平 (東京歯科大学)	
16:00	15:34～16:26 一般演題 4 (記憶/神経機能) 座長：北村 佳久 (岡山大学) 中川西 修 (東北薬科大学)	
17:00	17:00～18:00 特別講演 [分子・細胞から見た記憶] 井ノ口 馨 (富山大学 大学院医学薬学研 医学部生化学講座 教授) 座長：北山 滋雄 (岡山大学)	
18:00	18:00～ 閉 会 の 辞	
	18:30～ 懇 親 会 (B1F レセプションホール)	

プログラム

平成22年3月15日(日) 国際会議場

開会の辞 9:25～

会長：十川 紀夫 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野

一般演題Ⅰ [疼痛] 9:30～10:22

座長：丹野 孝一 東北薬大
溝口 広一 東北薬大

9:30～9:43

0-1 ドコサヘキサエン酸の抗侵害作用に対するオピオイド神経系の関与

○中本賀寿夫、西中 崇、藤田(濱邊)和歌子、徳山 尚吾
神戸学院大学・薬・臨床薬学

9:43～9:56

0-2 三叉神経障害性疼痛モデルに対する改良 A 型ボツリヌス毒素の鎮痛効果

○熊田 愛¹⁾、松香 芳三¹⁾、北村 洋一¹⁾、Igor Spigelman²⁾、山本由弥子³⁾、
Todd A. Nolan⁴⁾、John K. Neubert⁴⁾、石原 嘉人⁵⁾、園山 亘¹⁾、上岡 寛⁵⁾、
山城 隆⁵⁾、小熊 恵二³⁾、窪木 拓男¹⁾
1) 岡山大・院・医歯薬総合・インプラント再生補綴学、
2) Oral Biol & Med, UCLA Sch Dent, Los Angeles, CA, USA、
3) 岡山大・院・医歯薬学総合・病原細菌学、
4) Orthodontics, University of Florida, Gainesville, FL, USA、
5) 岡山大・院・医歯薬学総合・歯科矯正学

9:56～10:09

0-3 三環系抗うつ薬の抗アロディニア作用におけるグリシン神経の関与

○神人 友樹¹⁾、森田 克也²⁾、本山 直世¹⁾、北山 友也²⁾、北山 滋雄³⁾、
西村 英紀¹⁾、兼松 隆²⁾、土肥 敏博⁴⁾
1) 広島大・院・医歯薬総合・健康増進歯学、2) 広島大・院・医歯薬総合・歯科薬理学、
3) 岡山大・院・医歯薬総合・歯科薬理学、4) 日本薬大・薬物治療学

10:09～10:22

0-4 神経因性疼痛初期疼痛におけるクロライドイオン輸送体発現制御機構に関する研究

○北山 友也¹⁾、本山 直世²⁾、森田 克也¹⁾、西村 英紀²⁾、兼松 隆¹⁾、
土肥 敏博³⁾
1) 広島大・院・医歯薬学総合・歯科薬理学、2) 広島大・院・医歯薬学総合・健康増進歯学、
3) 日本薬科大・薬物治療学

休憩 10:22～10:32

一般演題2 [ストレス／神経障害] 10:32～11:24

座長：島添 隆雄 九州大学
田中 健一 就実大学

10:32～10:45

0-5 培養アストロサイトおよびラット大脳皮質における VEGF および VEGF 受容体発現に対するエンドセリンの作用

○永江 隆二¹⁾、田中 一裕²⁾、徳山 尚吾¹⁾、小山 豊²⁾

1) 神戸学院大・薬・臨床薬学、2) 大阪大谷大・薬・薬理

10:45～10:58

0-6 神経発生・発達過程における慢性社会ストレス負荷が高次精神機能に与える影響

○安藤 雄¹⁾、脇 由香里¹⁾、山田真之亮¹⁾、吉見 陽¹⁾、毛利 彰宏²⁾、鍋島 俊隆^{2,3)}、尾崎 紀夫^{3,4)}、野田 幸裕^{1,3)}

1) 名城大・院・薬・病態解析、2) 名城大・院・薬・薬品作用、3) 名城大・学術フロンティア推進事業・比較認知科学研究所、4) 名古屋大・院・医・精神

10:58～11:11

0-7 脳虚血ストレスによる MMP を介した NCAM 分解および神経障害発現

○藤田(濱邊)和歌子、志智加奈子、原田 慎一、徳山 尚吾

神戸学院大・薬・臨床薬学

11:11～11:24

0-8 脳および末梢組織における AMPK の活性化が虚血性神経障害へ及ぼす影響

○原田 慎一、藤田(濱邊)和歌子、徳山 尚吾

神戸学院大・薬・臨床薬学

休憩 11:24～12:30

シンポジウム [顎顔面頭頸部疼痛と口腔機能の神経科学] 12:30～14:35

座長：寺山 隆司 岡山大学
十川 紀夫 岡山大学

12:30～12:55

S-1 片頭痛の神経科学

○竹島多賀夫^{1,2)}

1) 富永病院 神経内科・頭痛センター、2) 鳥取大学医学部・脳神経内科

12:55～13:20

S-2 慢性難治性疼痛の発症と維持におけるグリシン神経の役割

○本山 直世¹⁾、森田 克也²⁾、北山 友也²⁾、西村 英紀¹⁾、兼松 隆²⁾、土肥 敏博³⁾

1) 広島大・院・医歯薬総合・健康増進歯学、2) 広島大・院・医歯薬総合・歯科薬理学
3) 日本薬大・薬物治療学

13:20～13:45

S-3 顎関節症治療と慢性疼痛制御のための基礎研究

○松香 芳三

岡山大・院・医歯薬総合・インプラント再生補綴学分野

13:45～14:10

S-4 唾液腺組織における GABA 受容体とベンゾジアゼピン受容体の特性：ストレス性および薬物性口腔乾燥を誘発する GABA (A) 受容体修飾因子 (ステロイド, DBI)

○川口 充¹⁾、塚越 絵里¹⁾、四宮 敬史¹⁾、大久保みぎわ¹⁾、淵 和正¹⁾、
澤木 康平¹⁾、宮下 卓²⁾、小菅 康弘³⁾

1)東歯大・薬理、2)東歯大・歯科保存、3)日大・薬・薬理

14:10～14:35

S-5 咀嚼機能の重要性 – 高齢者の全身機能との関連性 –

○原 哲也

岡山大・院・医歯薬総合・咬合・有床義歯補綴学分野

休憩 14:35～14:45

一般演題3 [唾液分泌] 14:45～15:24

座長：美藤 純弘 岡山大学

澤木 康平 東京歯科大学

14:45～14:58

O-9 ラット顎下腺・舌下腺支配の上唾液核ニューロンに対するセビメリンの作用機序

○美藤 純弘¹⁾、植田 紘貴²⁾、市川 博之³⁾、藤田 雅子¹⁾、山城 隆²⁾、
小橋 基¹⁾、松尾 龍二¹⁾

1)岡山大・院・医歯薬総合・口腔生理学、2)岡山大・院・歯科矯正学、
3)東北大・院・口腔器官構造学

14:58～15:11

O-10 ベンゾジアゼピン誘発性口腔乾燥症状に関与する内因性 DBI の唾液腺組織内動態

○塚越 絵里¹⁾、四宮 敬史¹⁾、吉川 正信^{1,2)}、大久保みぎわ¹⁾、澤木 康平¹⁾、
川口 充¹⁾

1)東歯大・歯・薬理、2)東海大・医・臨床薬理

15:11～15:24

O-11 唾液腺におけるステロイドの発現と GABAA 受容体を介した分泌抑制作用

○大久保みぎわ¹⁾、宮下 卓²⁾、澤木 康平¹⁾、四宮 敬史¹⁾、塚越 絵里¹⁾、
中川 寛一²⁾、川口 充¹⁾

1)東京歯科大・薬理、2)東京歯科大・歯科保存

休憩 15:24～15:34

一般演題4 [記憶／神経機能] 15:34～16:26

座長：北村 佳久 岡山大学
中川西 修 東北薬大

15:34～15:47

0-12 嗅球摘出マウスにおける母性行動障害と報酬機能の変化

○佐藤 敦、中川西 修、小野木弘志、新島富紀枝、丹野 孝一、只野 武
東北薬大・薬理

15:47～16:00

0-13 fMRI を用いた視覚能動空間注意時の脳活動に関する研究

○李 春林、呉 景龍
岡山大・院・産業創成工学専攻

16:00～16:13

0-14 アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はアミロイドベータにより誘導される
チロシンニトロ化を抑制する

○日比(古川)陽子、新田 淳美、松山 明裕、アルカム・トルソン、永井 拓、
山田 清文
名古屋大・院・医・医療薬学・病院薬剤部

16:13～16:26

0-15 注意を向けただけの感覚情報を人は数週間単位で保持しているー記憶の新事実ー

○寺澤 孝文¹⁾、矢吹 大地¹⁾、川崎 由花²⁾、鶴田 真理³⁾、矢地 晴彦³⁾
1)岡山大学・院・教育学研究科、2)兵庫教育大学・院・連合学校教育、3)岡山大学・教育学部

休憩 16:26～17:00

特別講演 17:00～18:00

座長：北山 滋雄 岡山大学

分子・細胞から見た記憶

井ノ口 馨 富山大学・大学院医学薬学研究部・医学部生化学講座

閉会の辞 18:00～

会長：十川 紀夫 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野

懇親会(レセプションホールにて) 18:30～20:30

特別講演

17:00 ~ 18:00

[分子・細胞から見た記憶]

井ノ口 馨

富山大学・大学院医学薬学研究部・医学部生化学講座

座長：北山 滋雄 岡山大学

分子・細胞から見た記憶

井ノ口 馨

富山大学・大学院医学薬学研究部・医学部生化学講座

1. 講演目的

現代の生命科学研究の2つの大きな流れ、すなわち「氏の生命科学研究」と「育ちの生命科学研究」のうち、本セミナーでは後者の視点から私たちが行った研究についてお話しします。具体的には、「長期記憶形成の分子・細胞メカニズム」について動物モデルを用いて行ってきた研究を概観するとともに、「記憶と神経新生」ならびに「シナプスタグ」についての最近の研究成果についてもお話ししたいと思います (Cell, 139, 814-827, 2009; Science, 324, 904-909, 2009)。また、私たちが何故「記憶の分子メカニズムの研究」を行っているのか、その哲学もお伝えできたらと思います。

2. 講演内容

A. 生後脳の神経新生と恐怖記憶の処理過程

ヒトを含む多くの動物種において、記憶獲得後、ある種の記憶の想起は、最初は海馬の働きを必要とするが、時間経過に伴い徐々にその海馬依存性が減少する。そして数週間後には海馬の働きを必要とせずに想起できるようになる、すなわち時間経過とともに記憶の依存する脳領域が移行する。しかし、どのような仕組みで記憶が海馬依存的な状態から海馬非依存的な状態へとなるのかについては、これまで分かっていなかった。また興味深いことに、海馬では脳の発生が終了した大人においても、新しい神経細胞が絶え間なく生産され続けていることが、ヒト、サルを含む多くの動物種で分かっている。

私たちは海馬における神経新生が記憶形成に果たす役割に着目し、物理的あるいは遺伝子改変技術によって海馬の神経新生が障害されたマウス、対照的に神経新生が促進されたマウスを用いて、恐怖記憶獲得後の記憶処理過程における神経新生の役割について検討した。その結果、海馬における継続的な神経新生の程度に依存して、恐怖記憶が海馬依存的な状態から非依存

的な状態へと移行する速度が抑制されたり、逆に加速されたりすることが明らかになった (Kitamura et al. Cell, 2009)。この成果は、海馬の神経新生を適切に制御することによって、恐怖記憶を保存する脳領域をコントロールできる可能性を示唆している。

B. シナプスタグ

神経細胞にはシナプスが1細胞当たり数千～数万個あり、他の神経細胞と情報のやり取りをしている。一つひとつの神経細胞は多くの記憶に関わっているが、記憶ごとに異なるシナプスを使い分けることで、個々の記憶を混同せずに正確に保存していると考えられている。長期間保存される記憶では、その記憶に対応する特定のシナプスに細胞体から記憶関連たんぱく質が配達されることでそのシナプスの働きの変化が持続し、記憶が正しく長期間保存されると考えられる。ところが、1細胞あたり数多く存在するシナプスのうち、どのような仕組みで特定のシナプスのみに記憶関連たんぱく質を配達し、働かせているのかは分かっていなかった。これを説明するためにシナプスタグ仮説が提唱されているが、タグの実体が不明のうえ、本当にそういう仕組みがあるのか実証されていなかった。

私たちは、記憶関連たんぱく質 Ves1-1S に GFP を融合させることで、神経細胞内における記憶関連たんぱく質の局在を可視化した。この分子の挙動を解析した結果、記憶関連たんぱく質は細胞内全てに配達された後、その時に使用されていたシナプスだけに取り込まれることが明らかになり、仮説が正しいことが実証された (Okada et al. Science, 2009)。さらに、シナプスタグの実体は、シナプス後部のスパインの入り口にあるゲートの開閉であることを発見した。

シンポジウム

12:30 ~ 14:35

[顎顔面頭頸部疼痛と口腔機能の神経科学]

座長：寺山 隆司 岡山大学
十川 紀夫 岡山大学

片頭痛の神経科学

○竹島多賀夫^{1,2)}

1) 富永病院 神経内科・頭痛センター、2) 鳥取大学医学部・脳神経内科

片頭痛は、単なる症状ではなく疾病である。片頭痛の神経科学研究が進展しており、片頭痛の概念が拡大している。

前兆として閃輝暗点がおこり、その後片側性の激しい拍動痛が数時間から数日続くことが、古典的な片頭痛像であるが、前兆のない片頭痛、両側性の片頭痛、非拍動性の片頭痛もあり、また、最近では慢性片頭痛が注目されている。片頭痛の中核的な病態は、臨床的には頭痛による生活の支障、動作による頭痛の悪化、悪心・嘔吐など消化器症状と、音過敏、光過敏、臭過敏といった感覚の過敏症状が特徴である。片頭痛の病態メカニズムとして、皮質拡張抑制、三叉神経血管系の神経原性炎症が重視されている。皮質拡張抑制は動物モデルで見出された現象で、神経細胞の活動抑制が3 mm/min の速度で拡張するものである。これは片頭痛の典型的な前兆のひとつである閃輝暗点のモデルと考えられてきたが、最近、fMRI によりヒトの片頭痛発作中の皮質拡張抑制が確認されている。片頭痛発作中の疼痛は脳硬膜における、三叉神経血管系の神経原性炎症がその本体であり、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が中心的な役割をはたしていることが明らかとなってきた。さらに、皮質拡張抑制や神経原性炎症に関連する現象として、中枢神経における感作現象が注目されており、また、急性期治療薬の過剰使用やその他のリスク要因により、感作現象が遷延し片頭痛が慢性化する現象が注目されている。片頭痛のメカニズムの神経科学的な理解の進展をレビューし、片頭痛特異的治療薬であるトリプタン系薬剤 (5-HT 作動薬) および、ゲパント系薬剤 (CGRP 拮抗薬) についてもふれる。

慢性難治性疼痛の発症と維持におけるグリシン神経の役割

○本山 直世¹⁾、森田 克也²⁾、北山 友也²⁾、西村 英紀¹⁾、兼松 隆²⁾、
土肥 敏博³⁾

1) 広島大・院・医歯薬総合・健康増進歯学、2) 広島大・院・医歯薬総合・歯科薬理学
3) 日本薬大・薬物治療学

繰り返される疼痛刺激や神経損傷、慢性炎症、代謝障害、感染等による神経系の可塑的变化は痛覚の感作、即ち痛覚過敏やアロディニアといった異常疼痛の原因となる。アロディニアは本来痛みを伝えない軽いタッチなどの刺激により強い痛みを生じる現象で、神経因性疼痛の主症状である。最近では、痛みそのものが病気であると考えることが一般的になってきており、痛みを我慢せず適切な痛み治療を受けることがQOLを考える上でも重要である。顎顔面領域に罹患する神経因性疼痛としては三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、バーニングマウス症候群、複合性局所疼痛症候群などがある。歯科治療に伴う頑固な疼痛、異常感覚においても神経因性疼痛がその一因と考えられている。このような異常疼痛は非常に長期間持続し、難治性で従来の鎮痛薬が奏効せず、モルヒネにさえ抵抗性を示す厄介な痛みであり、新しい治療法・治療薬の開発が待たれている。

近年、痛覚伝導路における下降性抑制系が痛覚制御に重要な役割を果たしており、脊髄の抑制性神経、特にグリシン神経の変調が痛覚過敏や関連痛等の病態生理学的疼痛の発症に関係するとされ、神経因性疼痛においても深い関わりを持つ可能性が示唆されてきた。グリシン作動性ニューロンは、脊髄を含む脳の特定位に局在し、痛みシグナル伝達を調節する重要な役割を果たしており、脊髄のグリシン作動性抑制性調節を強化することは、神経因性疼痛の治療における有望な戦略となる。

グリシントランスポーター(GlyT)1及びGlyT2はそれぞれグリア細胞および神経細胞に発現し、シナプス間隙に分泌されたグリシンのクリアランスあるいはグリシン神経にグリシンを供給することでグリシン神経伝達に重要な役割を演じている。最近の特異的GlyTs阻害薬の開発によりこの可能性が現実のものになってきた。GlyT1及びGlyT2阻害薬は三叉神経痛モデルを含む様々な神経因性疼痛モデル、慢性炎症性

疼痛モデル、侵害受容性疼痛モデルにおいて強力で長期間持続性の抗侵害作用を惹起することを見出した。GlyT阻害薬の抗アロディニア作用はGlyTの阻害によるグリシンの貯留とそれに続く脊髄のグリシン受容体 $\alpha 3$ の活性化に基づくグリシン抑制系の賦活によってもたらされる。これらの結果はGlyTsが難治性疼痛治療薬開発のターゲット分子として有益であり、これまで知られている化合物とは全く異なった新しい作用機序を持った慢性疼痛治療薬の開発を可能にするものと期待される。

更にグリシン神経の活性化は神経損傷の初期では侵害的に作用し、その後抗侵害作用を示した。この逆転現象は効果的な治療戦略、更には神経因性疼痛の発症と維持の基盤となる分子メカニズムを解明する面からも興味をもたれる。神経因性疼痛の発症と維持におけるグリシン神経の役割について概説する。

一般演題

1 [疼痛] 9:30～10:22

座長：丹野 孝一 東北薬大
溝口 広一 東北薬大

2 [ストレス／神経障害] 10:32～11:24

座長：島添 隆雄 九州大学
田中 健一 就実大学

3 [唾液分泌] 14:45～15:24

座長：美藤 純弘 岡山大学
澤木 康平 東京歯科大学

4 [記憶／神経機能] 15:34～16:26

座長：北村 佳久 岡山大学
中川西 修 東北薬大

ドコサヘキサエン酸の抗侵害作用に対するオピオイド神経系の関与

○中本賀寿夫、西中 崇、藤田(濱邊)和歌子、徳山 尚吾
神戸学院大学・薬・臨床薬学

【背景・目的】 ドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6)はn-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)として知られる機能性油脂である。最近、PUFAの疼痛抑制作用について一部報告されているが、その詳細は未だ不明である。そこで本研究においては、各種疼痛評価系を用いてDHAの抗侵害作用の検討を行い、さらにその機序におけるオピオイド神経系の関与について検討を加えた。

【方法】 動物は4-5週齢のddY系雄性マウスを使用した。侵害性熱刺激に対する急性痛の評価にはtail flick法を、炎症反応に伴う急性痛の評価には酢酸ライジング試験を、急性持続性疼痛の評価にはホルマリン試験を用いた。さらに、神経障害性疼痛の評価には坐骨神経部分損傷(PSL)モデルマウスを作成し、von Frey testにより痛覚閾値を評価した。DHA(97%)は試験開始30分前に5, 15, 25mmol/kgの用量で経口投与を行い、対照群にはolive油を投与した。ナロキソン(1mg/kg, i.p.)はDHA投与10分前に腹腔内へ投与した。脳内 β -エンドルフィン含量はenzyme immunoassay(EIA)により定量した。

【結果及び考察】 すべての疼痛評価系において、DHAは用量依存的に抗侵害作用を示し、DHA 25mmol/kgではPSLによる痛覚閾値の低下も有意に抑制された。これらの作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン前処置により有意に拮抗された。興味深いことに、PSL処置により脳内 β -エンドルフィン含量のわずかな増加が認められ、DHA投与はそれを増強させる傾向にあった。以上の結果から、DHAはオピオイド神経系の調節を介して抗侵害作用を示すことが示唆された。

三叉神経障害性疼痛モデルに対する改良 A 型ボツリヌス毒素の鎮痛効果

○熊田 愛¹⁾、松香 芳三¹⁾、北村 洋一¹⁾、Igor Spigelman²⁾、山本由弥子³⁾、
Todd A. Nolan⁴⁾、John K. Neubert⁴⁾、石原 嘉人⁵⁾、園山 亘¹⁾、上岡 寛⁵⁾、
山城 隆⁵⁾、小熊 恵二³⁾、窪木 拓男¹⁾

- 1) 岡山大・院・医歯薬総合・インプラント再生補綴学、
- 2) Oral Biol & Med, UCLA Sch Dent, Los Angeles, CA, USA、
- 3) 岡山大・院・医歯薬学総合・病原細菌学、
- 4) Orthodontics, University of Florida, Gainesville, FL, USA、
- 5) 岡山大・院・医歯薬学総合・歯科矯正学

【目的】 口腔顔面領域の神経障害性疼痛には未だに難治性の症例があり、その患者の苦痛は甚大である。知覚神経節内にはシナプスが存在しないにもかかわらず、細胞体からの神経伝達物質が遊離すること、さらに疼痛疾患ではこの神経伝達物質の遊離が亢進し、近傍の細胞間で疼痛情報の増強が生じていることが示唆されている。従って、この神経伝達物質による伝達増強作用を軽減することができれば、中枢性副作用の少ない薬剤を開発することができる可能性がある。我々はボツリヌス毒素 (BoNT) を用いてこの伝達増強作用を軽減することに着目した。BoNT は小胞性の神経伝達物質遊離を抑制する作用を有し、臨床的にも片頭痛の軽減に有効であることが示されている。本研究では三叉神経障害性疼痛モデルの末梢皮内に神経毒素成分のみを高度に精製した改良 A 型 BoNT (150kDa) を投与することにより、疼痛が軽減されるのか、さらには三叉神経節細胞からの神経伝達物質の遊離亢進が抑制されるのかを検討した。

【方法】 ラット (Sprague-Dawley 系、6 週齢) の三叉神経の枝である眼窩下神経 (IoN) を剖出し、4-0 絹糸 (2 本) にて緩く結紮した。反対側は神経の剖出のみを行う疑似手術を行った。ラットの疼痛を計測するため機械刺激あるいは温度刺激に対する閾値の測定を行った。IoN 支配領域である頬髭部中央に圧あるいは熱を加え、ラットが頭部を逃避させた最大圧あるいは熱に対する接触時間を記録した。次に、原形質膜に結合することにより、神経伝達物質を含有する小胞を染色する FM4-64 の蛍光輝度を共焦点レーザー顕微鏡にて観察し、IoN 結紮ラット三叉神経節細胞からの FM4-64 遊離ならびに改良 A 型 BoNT 末梢皮内投与による三叉神経節細胞からの FM4-64 遊離を観察した。

【結果・考察】 IoN 結紮により三叉神経節細胞からの FM4-64 遊離開始は早期化し、遊離の増加が持続することが観察された。さらに、この IoN 結紮モデルに改良 A 型 BoNT を末梢皮内投与することで、三叉神経節細胞からの FM4-64 遊離の亢進を抑制することができた。また、IoN 結紮後には疼痛逃避反応閾値の有意な低下を認め、改良 A 型 BoNT 末梢皮内投与後には、閾値の回復が観察された。以上から、改良 A 型 BoNT を末梢皮内に投与することにより、神経節細胞からの神経伝達物質の遊離を抑制し、神経障害性疼痛を軽減しうる可能性が示唆された。

謝 辞

本会の開催にあたり、下記の企業からご協力いただきました。
ここに深甚なる感謝の意を表します。

株式会社 エイコム

エーザイ株式会社

株式会社 大熊

株式会社 otobe

化研生薬株式会社

沢井製薬(株) 岡山営業所

高塚ライフサイエンス株式会社

広島和光(株) 岡山営業所

有限会社 メルクエスト

(50音順)

第19回神経行動薬理若手研究者の集い 事務局

第19回神経行動薬理若手研究者の集い

運営事務局：岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯科薬理学分野
〒700-8525 岡山市北区鹿田町2丁目5番1号
担当：十川 千春

出版： 株式会社セカンド

〒862-0950 熊本市水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL:096-382-7793 FAX:096-386-2025

● 運営事務局

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野

〒700-8525 岡山市北区鹿田町2丁目5番1号

担当：十川 千春

TEL: 086-235-6662

FAX: 086-235-6664

E-mail: ynbp2010@md.okayama-u.ac.jp

Web: <http://www.dent.okayama-u.ac.jp/yakuri/invite.html>

