

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されず

研究課題名	ストレス疾患克服に向けた情動-自律連関の脳神経回路メカニズムの解明
研究機関・ 部局・職名	京都大学・学際融合教育研究推進センター 生命科学系キャリアパス形成ユニット・准教授
氏名	中村 和弘

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	123,000,000	123,000,000	0	123,000,000	123,000,000	0	0
間接経費	36,900,000	36,900,000	0	36,900,000	36,900,000	0	0
合計	159,900,000	159,900,000	0	159,900,000	159,900,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	583,696	15,841,663	32,743,464	19,278,994	68,447,817
旅費	83,060	1,542,143	1,681,070	3,263,020	6,569,293
謝金・人件費等	223,849	14,298,112	14,002,234	13,958,962	42,483,157
その他	0	2,204,940	2,138,277	1,156,516	5,499,733
直接経費計	890,605	33,886,858	50,565,045	37,657,492	123,000,000
間接経費計	0	0	5,839,950	31,060,050	36,900,000
合計	890,605	33,886,858	56,404,995	68,717,542	159,900,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
小動物用送信器一式	DSI PhysioTel	1	3,470,701	3,470,701	2011/4/28	京都大学
脳定位装置一式	David Kopf 特注品	1	3,105,060	3,105,060	2011/5/24	京都大学
生体信号増幅器	Axon CyberAmp	1	945,000	945,000	2011/5/30	京都大学
顕微鏡一式	Leica DM2500	1	1,058,400	1,058,400	2011/12/1	京都大学
光刺激用レーザー	COME2 LY593/50	1	1,349,460	1,349,460	2012/3/15	京都大学
小動物2温度測定用テレメトリー発信器一式	DSI PhysioTel TT	1	1,077,300	1,077,300	2012/6/25	京都大学
電極マニピュレータ	David Kopf 1460	1	803,250	803,250	2012/6/25	京都大学
サーマルサイクラー	ABI Veriti	1	926,100	926,100	2012/9/6	京都大学
パッチクランプ用増幅器	Axon MultiClamp 700B	1	2,391,900	2,391,900	2012/10/23	京都大学
電気刺激装置	日本光電 SEN-8203	1	899,850	899,850	2012/11/6	京都大学
パッチクランプ用マニピュレータシステム	Sutter Instrument MPC385	1	1,830,503	1,830,503	2012/10/26	京都大学
スライス用ビブラトーム	堂阪EM PRO7	1	1,496,250	1,496,250	2012/11/27	京都大学
摂餌量測定装置	メルクエスト特注品	1	2,396,100	2,396,100	2012/12/11	京都大学
テレメトリーシステム	DSI ART/Gold	1	5,683,229	5,683,229	2012/12/11	京都大学
パッチクランプ用顕微鏡システム	オリンパスBX51	1	4,451,895	4,451,895	2013/2/1	京都大学
リアルタイムPCRシステム	ABI StepOnePlus	1	3,499,650	3,499,650	2013/1/8	京都大学
超微量分光光度計	Thermo NanoDrop	1	1,155,000	1,155,000	2013/2/20	京都大学
温度ストレス実験用温調装置	インタークロスMA-007	1	2,971,500	2,971,500	2013/5/9	京都大学
長焦点実体顕微鏡	ライカM320	1	1,724,100	1,724,100	2013/5/24	京都大学
脳定位装置	Kopf1430-B	1	1,606,262	1,606,262	2013/6/4	京都大学
空気ばね式除振装置	明立ADZ-A0806K	1	571,756	571,756	2013/6/10	京都大学
電気刺激装置	日本光電SEN-8203	1	697,200	697,200	2013/6/11	京都大学
微量薬物注入用圧注入装置	Picospritzer III	1	556,920	556,920	2013/6/19	京都大学
電気信号取得用ADコンバーター	CED MICRO3	1	660,974	660,974	2013/6/21	京都大学
レーザー光照射装置	LuxX445-100, 445 nm	1	1,157,100	1,157,100	2013/12/11	京都大学

様式20

電気生理用浸透圧計	WESCOR5600	1	1,365,000	1,365,000	2013/12/18	京都大学
行動データ取得用特注9chアンプ	MA-1107	1	819,000	819,000	2013/12/20	京都大学
分析天秤	メトラーXP205	1	818,370	818,370	2014/2/20	京都大学
DNAゲル撮影装置	ATTOプリントグラフ2M	1	1,039,500	1,039,500	2014/2/25	京都大学
刺激光源用合波ユニット	COME2-445-593-MIX	1	677,145	677,145	2014/2/27	京都大学

5. 研究成果の概要

本研究では、心理ストレスが心臓の拍動を速め、体温や血圧を上昇させる、「ストレス性自律生理反応」の惹起に関わる脳内の神経回路メカニズムの解明を行った。その研究の過程で、ラットの脳内の神経回路の特定の配線を人為的に光を使って活性化するという革新的な実験技術の開発に成功し、この技術を用いて、ストレス性自律生理反応の惹起においてカギとなる神経伝達機構を解明した。今後、本研究で得られた成果を発展させ、この神経伝達機構を活性化するストレスメカニズムを追求していくことで、様々なストレス疾患の発症機構の解明や、さらには、ストレス疾患に対する革新的治療法の開発につながることを期待される。

課題番号	LS070
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	ストレス疾患克服に向けた情動-自律関連の脳神経回路メカニズムの解明
	Elucidation of brain circuitry mechanism for emotion-autonomic signaling to conquer stress disorders
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	京都大学・学際融合教育研究推進センター 生命科学系キャリアパス形成 ユニット・准教授
	Kyoto University・Center for the Promotion of Interdisciplinary Education and Research, Career-Path Promotion Unit for Young Life Scientists・ Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	中村 和弘
	Kazuhiro Nakamura

研究成果の概要

(和文):

心理ストレスや情動が脳内の生命維持システムに作用し、自律生理反応を惹起する情動-自律関連の仕組みを解明するため、本研究では、脳内の特定の場所をつなぐ神経回路の配線を実験的に光制御する革新的な実験技術を開発し、ラットを用いて、ストレス性体温上昇に機能する脳内の神経回路を解析した。その結果、このストレス反応の発現に機能する神経伝達路を世界で初めて突き止めた。これは視床下部-延髄間をつなぐ連絡路であり、ストレス性の体温上昇のみならず、脈拍上昇などの心血管反応にも機能する。この成果は、慢性ストレスが原因で生じる心因性発熱や高血圧など、様々なストレス疾患の根本的治療法の開発に大きく寄与すると考えられる。

(英文):

This research project focused on the mechanism of the emotion-autonomic brain signaling that drives autonomic physiological responses to psychological stress and emotional stimuli. To study the central circuit for the development of stress-induced autonomic responses, we established a novel technique to photo-manipulate the activity of a neural circuit connection between specific brain regions *in vivo*. By using this technique

in rats, we discovered a central neural pathway that mediates thermogenic, hyperthermic and cardiovascular responses to psychological stress. This pathway was found to transmit stress signals from the hypothalamus to the medulla oblongata. The findings in this project will make an important contribution to designing clinical approaches to treat various chronic stress diseases, such as psychogenic fever and hypertension.

1. 執行金額 159,900,000 円
(うち、直接経費 123,000,000 円、 間接経費 36,900,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

研究代表者はこれまでに、体温調節や感染性発熱をつかさどる脳内の神経回路システムを中心とした、自律生理機能調節メカニズムを世界に先駆けて明らかにしてきた。こうした生命維持に機能する生体の恒常性維持システムは心理ストレスや情動刺激によって強い影響を受け、その結果、体温上昇、頻脈、血圧上昇などの様々な心因性(ストレス性)の自律生理反応が生じる。そして、その刺激が過剰かつ慢性的なストレスとなると、やがて自律神経系を含めた恒常性維持システムが崩れ、心因性発熱や高血圧、自律神経失調症などの様々なストレス疾患へとつながる。しかし、ストレスや情動が脳内の恒常性維持システムへ影響を与え、自律生理反応を生み出す仕組みは分かっておらず、そのために、ストレス疾患の発症基盤が科学的に解明できていないのが現状である。そこで本研究では、生理学、神経解剖学、分子生物学的技術を組み合わせた手法により、特定の脳部位間を接続する神経伝達を *in vivo* で人為的に光操作する新規実験技術を開発する。そして、その技術を用いて、ラット脳内のストレス信号伝達に関わる神経回路を特定し、心理ストレスや情動がどのような仕組みで自律生理反応を惹起するのかを個体レベルで解明する。

4. 研究計画・方法

ストレス性自律生理反応の中でも、急性のストレス性体温上昇は人間を含めたほとんどの哺乳類で生じるストレス反応であり、過度の長期ストレスによって生じる慢性的な体温上昇は、心身臨床医学で問題となる心因性発熱というストレス疾患につながる。本研究では、人間関係ストレスに近いラットの心理ストレスモデルである社会的敗北ストレスを用いて、この心理ストレスを与えることで生じるストレス性体温上昇反応の発症機構に焦点を当てて解析を行った。

(1) 心理ストレスによって活性化される脳内の神経細胞群の特定

ラットに社会的敗北ストレスを与えることで生じるストレス性体温上昇は、熱産生器官である褐色脂肪組織への交感神経入力を抑制することで大きく減弱したことから、この体温上昇には交感神経性の褐色脂肪熱産生が寄与することが分かった。さらに、ストレスを受けたラットの延髄を観

察すると、縫線核と呼ばれる部位に活性化された神経細胞が多数見つかり、これらは、研究代表者がこれまでに見出していた、褐色脂肪熱産生の指令に関わる交感神経プレモーターニューロンであることが判明した(図1)。したがって、このプレモーターニューロンがストレスによって活性化され、ストレス性の褐色脂肪熱産生の指令に関与する可能性が考えられた(Lkhagvasuren *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 2011)。

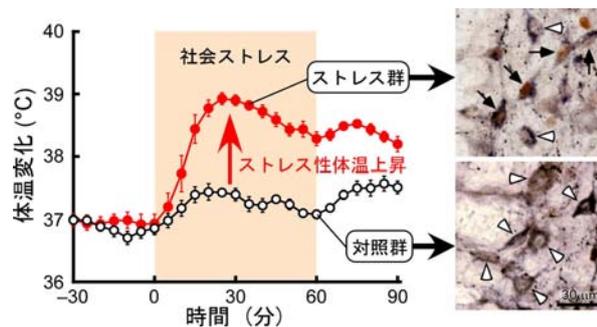


図1: ストレスを受けたラットは体温上昇を示し(左)延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロン(右、黒色の細胞)が活性化する(活性化マーカー、Fosを発現、茶色)。

そこで、延髄縫線核に上流から興奮性の

ストレス信号を入力する脳部位を探索するため、延髄縫線核へ逆行性神経トレーサーを注入し、延髄縫線核へ軸索を投射する神経細胞を標識した上で、ラットにストレスを与え、活性化された神経細胞を Fos 蛋白質の発現を指標に組織化学的に特定した。その結果、視床下部背内側部と呼ばれる領域に局在する神経細胞群がストレスによって活性化されることを見出し(図2)、延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロンへグルタミン酸作動性の興奮性信号を入力する可能性が示唆された。また、視床下部背内側部の別の神経細胞群もストレスで活性化され、視床下部室傍核へ神経伝達することでストレスホルモンの分泌を駆動する可能性を見出した(Kataoka *et al.*, *Cell Metab.*, in press)。

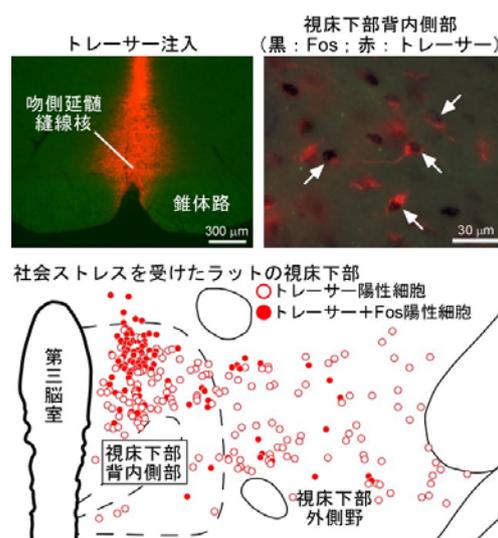


図2: 延髄縫線核へ神経伝達を行う視床下部背内側部のニューロン群は心理ストレスによって活性化する。

さらに、こうした視床下部領域へのストレス信号伝達を解明するため、ストレスによって活性化され、(ストレス軽減作用のある)抗不安薬の投与によってその活性化が抑制されるニューロン群を、ストレス反応に関わる可能性があるものと考え、前脳と

中脳において網羅的に探索した。その結果、大脳辺縁系などに分布するニューロン群を特定した(Lkhagvasuren *et al.*, *Neuroscience*, 2014)。現在、さらなる組織化学的解析を行っており、大脳辺縁系から視床下部背内側部へストレス信号を伝達する可能性のある経路を特定しつつある。

(2) 特定の脳部位間の神経連絡を *in vivo* で人為的に光操作する技術の開発

(1)で、ストレス性体温上昇に関与することが組織化学的に示唆された視床下部背内側部から延髄縫線核への神経連絡を特異的に活性化し、ストレス反応に類似した自律生理反応が惹起できるかどうかを調べた。光で活性化し、神経細胞膜を脱分極(活性化)する ChIEF というカチオンチ

ヤネルを発現させるためのウイルスを作製し、ラット脳内に注入することで視床下部背内側部の神経細胞に発現させた。発現したChIEFは延髄縫線核へ投射する軸索の終末まで運ばれることが確認できたため、麻酔下で脳内へ光ファイバーを刺入し、延髄縫線核へレーザー光照射を行うことで、視床下部背内側部に由来する神経

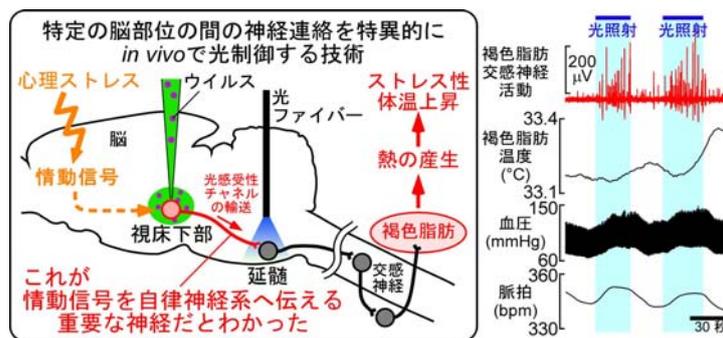


図3: 視床下部から延髄へストレス信号を伝える特定のニューロン群を光で活性化(左)すると褐色脂肪熱産生や血圧・脈拍が上昇する(右)。

終末のみを特異的に脱分極させた(図3、左)。その結果、光照射によって褐色脂肪交感神経活動が惹起され、褐色脂肪組織の温度も上昇したことから、褐色脂肪熱産生が惹起されたことが確認できた。また、それと同時に、血圧ならびに脈拍も上昇した(図3、右)。一方、対照実験として、オレキシンニューロンが分布する視床下部外側部から延髄縫線核への神経伝達を活性化してもこのような強い生理反応は惹起されなかった。こうした結果から、視床下部背内側部から延髄縫線核への直接の神経伝達は、ストレス反応と同様の熱産生ならびに心血管反応を駆動することが明らかとなった(Kataoka *et al.*, *Cell Metab.*, in press)。

(3) 覚醒ラットを用いたストレス性自律生理反応に関わる脳領域の機能的抑制

上記の解析からストレス性自律生理反応の惹起に関わることが強く示唆された視床下部背内側部と延髄縫線核の神経細胞の活動を抑制することで、ストレス反応がどのように変化するかを調べた。覚醒ラットの脳内へ埋め込んだカニューレを通じて視床下部背内側部あるいは延髄縫線核へ薬物を微量注入し、褐色脂肪熱産生、深部体温、血圧、脈拍の変化をテレメトリーシステムを用いて計測した。その結果、神経細胞を抑制する薬物であるムシモールを視床下部背内側部あるいは延髄縫線核に注入すると、社会的敗北ストレスによって生じる褐色脂肪熱産生、体温上昇ならびに脈拍上昇はほぼ完全に消失した(図4)。また、グルタミン酸受容体拮抗薬を延髄縫線核へ微量注入しても同様に、ストレス性の褐色脂肪熱産生、体温上昇ならびに脈拍上昇がほぼ完全に消失した。こうした実験結果は、視床下部背内側部ならびに延髄縫線核の神経細胞の活性化がストレス性

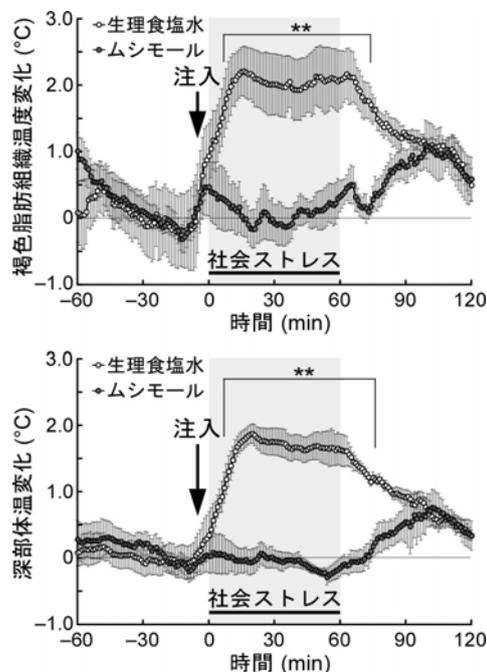


図4: ストレスによる褐色脂肪熱産生(上)と体温上昇(下)は延髄縫線核へムシモールを注入することにより消失した。

の体温上昇ならびに心血管反応の惹起に必要であること、また、視床下部背内側部から延髄縫線核へのグルタミン酸作動性の神経伝達が自律生理反応を生み出すストレス信号の実体であることを示している(Kataoka *et al.*, *Cell Metab.*, in press)。

5. 研究成果・波及効果

本研究はストレス性自律生理反応の発現においてカギとなる神経伝達の仕組みを世界に先駆けて明らかにしたものである。視床下部背内側部のニューロン群がストレスによって活性化されると、グルタミン酸作動性の興奮性信号が延髄縫線核へ伝えられ、交感神経プレモーターニューロンを活性化することで、褐色

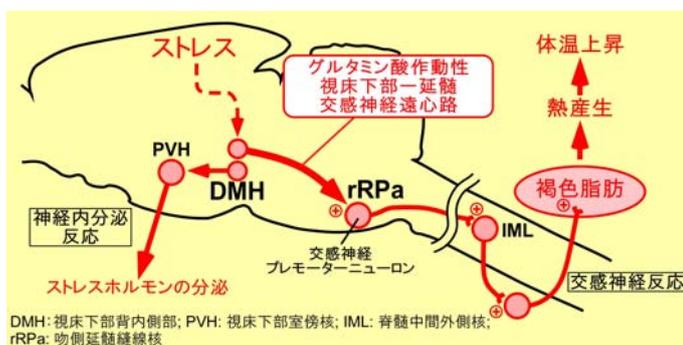


図5: ストレスによる交感神経反応(褐色脂肪熱産生)と神経内分泌反応(ストレスホルモン分泌)を駆動する神経回路。

脂肪熱産生や頻脈などのストレス性自律生理反応が惹起されるという、ストレス信号伝達の中樞神経回路メカニズムを解明した(図5)。このストレス信号伝達機構は、前脳の心理ストレス・情動の信号を延髄の自律神経出力システムへつなぐ重要な役割を担っており、熱産生、体温上昇、心血管反応だけでなく、呼吸反応や心因性のふるえなど、様々な自律性の心理・ストレス反応にも関わる可能性が考えられる。また、視床下部背内側部にはストレス性の熱産生や心血管反応などの交感神経反応を駆動する神経細胞群とストレスホルモンの分泌に関わる神経内分泌系を駆動する神経細胞群が存在することを見出し、視床下部背内側部が様々なストレス生理反応を生み出す神経回路のハブ(ネットワークの中心)として機能していることを見出した(図5;Kataoka *et al.*, *Cell Metab.*, in press)。

本研究では、特定の脳領域を連絡する神経伝達を *in vivo* で人為的に操作する技術の開発にも成功した。この技術は、遺伝子改変動物の作出を必要とせず、ウイルスを打つ部位と光照射する部位を変えるだけで、原理的にはどの脳部位間の神経伝達でもその活動を操作することが可能となる。したがって、様々な生体機能をつかさどる神経回路の解明を目指す神経科学や生理学分野の幅広い研究へ応用できる、非常に汎用性の高い技術である。本研究では、特定の神経投射の光刺激によって熱産生・代謝反応を惹起することに世界で初めて成功した。研究代表者は現在、さらに上位の大脳辺縁系から視床下部へ至る神経経路を特定しつつあり、新規手法を用いて、この神経経路の活性化がストレス反応を惹起できるか否かを確認している。

本研究で得られた知見は、ストレス性自律生理反応を生み出す中枢神経回路の基本的な仕組みに関するものであるが、慢性的なストレス刺激を受けたときには、この神経回路が異常に活性化し、これが心因性発熱や高血圧などのストレス疾患の原因となっている可能性が考えられる。今後、本研究で得られた基礎的知見をもとに研究をさらに発展させ、「病は気から」を科学的に解明する研究を展開する。また、ストレス臨床の専門家である九州大学の岡孝和准教授と共同で、

様式21

ストレス疾患を克服するための新たな治療法の開発を目指す。研究代表者はすでに、本研究で得られた成果をストレス疾患治療に役立てるための生理実験を開始している。その一環として、ストレスを緩和する可能性のあるペプチドであるオキシトシンに着目し、本研究で解明した視床下部－延髄間のストレス性神経伝達がオキシトシンによって修飾されるという仮説を立て、光操作技術を駆使することでこの仮説を検証している。こうした研究を発展させることで、ストレス緩和薬の開発など、ストレス疾患を克服するための革新的医療技術を生み出したいと考えている。

6. 研究発表等

雑誌論文 計16件	(掲載済み一査読有り) 計9件 1. Battuvshin Lkhagvasuren, Takakazu Oka, Yoshiko Nakamura, Haruo Hayashi, Nobuyuki Sudo & Kazuhiro Nakamura (責任著者) (2014) Distribution of Fos-immunoreactive cells in rat forebrain and midbrain following social defeat stress and diazepam treatment. <i>Neuroscience</i> , 272: 34–57. [ISSN: 0306-4522] (査読有り) http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.04.047 2. Hiraoka, Y., Matsuoka, T., Ohno, M., Nakamura, K. , Saijo, S., Matsumura, S., Nishi, K., Sakamoto, J., Chen, P.-M., Inoue, K., Fushiki, T., Kita, T., Kimura, T. & Nishi, E. (2014) Critical roles of nardilysin in the maintenance of body temperature homeostasis. <i>Nature Communications</i> , 5: 3224. [ISSN: 2041-1723] http://www.nature.com/ncomms/2014/140204/ncomms4224/full/ncomms4224.html 3. 近藤高史、 中村和弘 (2012) すぐき汁の味成分分析—かぶら汁との比較—. <i>日本味と匂学会誌</i> , 19 (2): 223–229. [ISSN: 1340-4806] http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=cw7jasts&ye=2012&vo=19&nu=2 4. Kazuhiro Nakamura (責任著者) & Shaun F. Morrison (2011) Central efferent pathways for cold- defensive and febrile shivering. <i>The Journal of Physiology</i> , 589 (14): 3641–3658. [ISSN: 1469-7793] http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2011.210047 5. Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Takakazu Oka, Nobuyuki Sudo & Kazuhiro Nakamura (責任著者) (2011) Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. <i>European Journal of Neuroscience</i> , 34 (9): 1442–1452. [ISSN: 1460-9568] http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07863.x 6. Kazuhiro Nakamura (責任著者) (2011) Central circuitries for body temperature regulation and fever. <i>American Journal of Physiology–Regulatory, Integrative and Comparative Physiology</i> , 301 (5): R1207–R1228. [ISSN: 1522-1490] http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00109.2011 7. Shaun F. Morrison & Kazuhiro Nakamura (2011) Central neural pathways for thermoregulation. <i>Frontiers in Bioscience</i> 16: 74–104. [ISSN: 1093-4715] http://dx.doi.org/10.2741/3677 8. Zhi-Hua Zhang, Yang Yu, Shun-Guang Wei, Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura & Robert B. Felder (2011) EP ₃ receptors mediate PGE ₂ -induced hypothalamic paraventricular nucleus excitation and sympathetic activation. <i>American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology</i> 301 (4): H1559–H1569. [ISSN: 1522-1539] http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00262.2011 9. Shengxi Wu, Shigeyuki Esumi, Keisuke Watanabe, Jing Chen, Kouichi C. Nakamura, Kazuhiro Nakamura , Kouhei Kometani, Nagahiro Minato, Yuchio Yanagawa, Kaori Akashi, Kenji Sakimura, Takeshi Kaneko & Nobuaki Tamamaki (2011) Tangential migration and proliferation of intermediate progenitors of GABAergic neurons in the mouse telencephalon. <i>Development</i> 138 (12): 2499–2509. [ISSN: 0950-1991] http://dx.doi.org/10.1242/dev.063032 (掲載済み一査読無し) 計5件 1. 中村和弘 (責任著者) (2014) 神経による褐色脂肪の機能調節. <i>The Lipid</i> . 25 (1): 36–42.
--------------	---

	<p>[ISSN: 0915-6607] http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J12_25_01</p> <p>2. 中村和弘 (責任著者) (2012) 体温調節の中樞神経機構. <i>日本臨牀</i>. 70 (6): 922-926. [ISSN: 0047-1852] http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=ag6niria&vo=70&nu=6</p> <p>3. 中村和弘 (責任著者) (2012) 褐色脂肪熱産生を調節する中樞神経機構—寒冷、感染、ストレスを生き抜くために. <i>医学のあゆみ</i> 242 (12): 913-917. [ISSN: 0039-2359] http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/AyumiArticleDetail.aspx?BC=924212&AC=11870</p> <p>4. 中村和弘 (責任著者) (2011) 褐色脂肪組織熱産生の中樞神経調節メカニズム. <i>肥満研究</i> 17 (2): 87-95. [ISSN: 1343-229X] http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=dx4himan&vo=17&nu=2</p> <p>5. 中村和弘 (責任著者) (2011) 視床下部からの交感神経遠心路. <i>分子精神医学</i> 11 (1): 23-29. [ISSN: 1345-9082] http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=ae6mopsb&ye=2011&vo=11&issue=1</p> <p>(未掲載) 計2件</p> <p>1. Naoya Kataoka, Hiroyuki Hioki, Takeshi Kaneko & Kazuhiro Nakamura (責任著者) (2014) Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus–medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia. <i>Cell Metabolism</i>, in press. [ISSN: 1550-4131] (査読有り) http://www.cell.com/cell-metabolism/home</p> <p>2. 中村和弘 (責任著者) (2014) 体温調節に必要な環境温度情報の神経伝達機構. <i>自律神経</i>. 51 (2): in press. [ISSN: 0288-9250] (査読有り) http://mol.medicalonline.jp/archive/select?jo=cj3jirit</p>
<p>会議発表 計52件</p>	<p>専門家向け 計51件</p> <p>1. 片岡直也、中村和弘. 社会心理ストレスで惹起される褐色脂肪熱産生と体温上昇に関わる視床下部—延髄投射ニューロン. <i>第91回日本生理学会大会</i> (主催: 日本生理学会), 2014年3月16~18日 鹿児島市 (招待講演) (本講演は、中村和弘と京都大学・疋田貴俊が企画したシンポジウム「心理と生理をつなぐ神経基盤(日本神経科学学会連携シンポジウム)」にて行われた).</p> <p>2. 中村和弘. 体温調節における外側結合腕傍核の役割. <i>第91回日本生理学会大会</i> (主催: 日本生理学会), 2014年3月16~18日 鹿児島市 (招待講演).</p> <p>3. 中村佳子、中村和弘. 視床下部ニューロペプチドYは延髄縫線核へのGABA抑制を介して褐色脂肪熱産生を抑制する. <i>第91回日本生理学会大会</i> (主催: 日本生理学会), 2014年3月16~18日 鹿児島市.</p> <p>4. 中村佳子、中村和弘. 視床下部ニューロペプチド Y による褐色脂肪熱産生の抑制機構. <i>第9回環境生理学プレコングレス</i> (主催: 環境生理学プレコングレス世話人会), 2014年3月15日 鹿児島市.</p> <p>5. 片岡直也、中村和弘. 視床下部背内側部から延髄縫線核への興奮性入力褐色脂肪熱産生を惹起する. <i>第9回環境生理学プレコングレス</i> (主催: 環境生理学プレコングレス世話人会), 2014年3月15日 鹿児島市.</p> <p>6. 中村和弘. オキシトシンニューロン特異的な遺伝子導入を行うウイルスの開発. <i>第41回自律神経生理研究会</i> (主催: 自治医科大学医学部生理学講座 神経脳生理学部門), 2013</p>

	<p>年 12 月 7 日 東京都.</p> <p>7. 中村和弘. 心因性発熱の神経経路. <i>生活習慣病・肥満症トランスレーショナルフロンティア</i> (主催:京都大学メディカルイノベーションセンター), 2013 年 11 月 30 日 京都市 (招待講演).</p> <p>8. Kazuhiro Nakamura, Naoya Kataoka, Hiroyuki Hioki & Takeshi Kaneko. Hypothalamomedullary projection neurons that drive psychological stress-induced thermogenesis in brown adipose tissue and hyperthermia. <i>Neuroscience2013</i> (主催:北米神経科学学会), 2013 年 11 月 9~13 日 サンディエゴ・米国.</p> <p>9. 中村和弘. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. <i>第66回日本自律神経学会総会</i> (主催:日本自律神経学会), 2013 年 10 月 24~25 日 愛知県名古屋市 (日本自律神経学会賞受賞講演).</p> <p>10. Kazuhiro Nakamura. Hypothalamus-medullary neural pathway that drives thermogenesis for fever and stress-induced hyperthermia. <i>22nd World Congress on Psychosomatic Medicine</i> (主催:国際心身医学会), 2013 年 9 月 12~14 日 リスボン・ポルトガル (招待講演).</p> <p>11. 中村和弘. 視床下部室傍核から延髄縫線核へのオキシトシン入力は褐色脂肪熱産生を活性化する. <i>平成25年度温熱生理研究会</i> (主催:自然科学研究機構・生理学研究所), 2013 年 9 月 5~6 日 愛知県岡崎市 (本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである).</p> <p>12. 中村佳子、中村和弘. 視床下部室傍核のニューロペプチド Y が褐色脂肪熱産生を低下させる仕組み. <i>平成25年度温熱生理研究会</i> (主催:自然科学研究機構・生理学研究所), 2013 年 9 月 5~6 日 愛知県岡崎市 (本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである).</p> <p>13. 片岡直也、中村和弘. 視床下部背内側部から吻側延髄縫線核への興奮性の直接入力は社会的敗北ストレスによる褐色脂肪熱産生を惹起する. <i>平成25年度温熱生理研究会</i> (主催:自然科学研究機構・生理学研究所), 2013 年 9 月 5~6 日 愛知県岡崎市 (本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである).</p> <p>14. 山國紘志、松村 潔、中村和弘. マウス皮膚局所へのメントール刺激と冷刺激に対して活性化する中枢部位. <i>平成25年度温熱生理研究会</i> (主催:自然科学研究機構・生理学研究所), 2013 年 9 月 5~6 日 愛知県岡崎市 (本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである).</p> <p>15. 西城さやか、大野美紀子、中村和弘、平岡義範、松岡龍彦、松村成暢、西 清人、北 徹、木村 剛、西 英一郎. 体温恒常性維持におけるナルディライジンの役割. <i>平成25年度温熱生理研究会</i> (主催:自然科学研究機構・生理学研究所), 2013 年 9 月 5~6 日 愛知県岡崎市 (本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである).</p> <p>16. Kazuhiro Nakamura. An oxytocinergic projection from the paraventricular hypothalamic nucleus to the rostral medullary raphe activates thermogenesis in brown adipose tissue. <i>FASEB Science Research Conferences: Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation</i> (主催:米国実験生物学会連合), 2013 年 7 月 14~19 日 オレゴン・米国.</p> <p>17. Yoshiko Nakamura & Kazuhiro Nakamura. Neuropeptide Y in the paraventricular hypothalamic nucleus inhibits brown adipose tissue thermogenesis through GABA inhibition of the rostral medullary raphe. <i>FASEB Science Research Conferences: Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation</i> (主催:米国実験生物学会連合), 2013 年 7 月 14~19 日 オレゴン・米国 (Travel Award 受賞発表).</p>
--	---

	<p>18. Kazuhiro Nakamura. Sympathetic outflow for psychological stress-induced thermogenesis in brown adipose tissue. <i>Experimental Biology 2013</i> (主催: 米国実験生物学会連合), 2013年4月20~24日 ポストン・米国 (招待講演).</p> <p>19. Yoshiko Nakamura, Hiroyuki Hioki, Naoya Kataoka, Takeshi Kaneko & Kazuhiro Nakamura. Optogenetic stimulation of preoptic neurons inhibits brown adipose tissue sympathetic nerve activity. <i>Experimental Biology 2013</i> (主催: 米国実験生物学会連合), 2013年4月20~24日 ポストン・米国.</p> <p>20. Naoya Kataoka, Hiroyuki Hioki, Takeshi Kaneko & Kazuhiro Nakamura. Direct projection from the dorsomedial hypothalamus to the rostral medullary raphe drives brown adipose tissue thermogenesis. <i>Experimental Biology 2013</i> (主催: 米国実験生物学会連合), 2013年4月20~24日 ポストン・米国.</p> <p>21. 中村和弘、片岡直也. オプトジェネティクスを用いた投射ニューロンの選択的活性化による熱産生指令メカニズムの同定. 第90回日本生理学会大会 (主催: 日本生理学会), 2013年3月27~29日 東京都 (招待講演) (本講演は、中村和弘と名古屋大学・山中章弘によって企画されたシンポジウム「Optogenetics を用いた <i>in vivo</i> 生理学の新たな夜明け(日本神経科学学会連携シンポジウム)」にて行われた).</p> <p>22. 中村佳子、日置寛之、片岡直也、金子武嗣、中村和弘. オプトジェネティクスを用いた視索前野ニューロンの刺激による代謝性熱産生の抑制. 第90回日本生理学会大会 (主催: 日本生理学会), 2013年3月27~29日 東京都.</p> <p>23. 中村和弘. 視床下部室傍核から延髄縫線核へのオキシトシン入力は褐色脂肪熱産生を亢進させる. 第8回環境生理学プレコンgres (主催: 環境生理学プレコンgres世話人会), 2013年3月26日 東京都.</p> <p>24. 中村和弘. 視床下部室傍核から延髄縫線核へのオキシトシン入力は褐色脂肪熱産生を亢進させる. 第40回自律神経生理研究会 (主催: 東京都健康長寿医療センター研究所・自律神経機能研究室), 2012年12月1日 東京都.</p> <p>25. 中村和弘. 皮膚温度の変化に対する自律性体温調節反応の中樞神経機構. 第65回日本自律神経学会総会 (主催: 日本自律神経学会), 2012年10月25~26日 東京都 (招待講演).</p> <p>26. Kazuhiro Nakamura & Naoya Kataoka. Social defeat stress-induced thermogenesis in brown adipose tissue is inhibited by the serotonin-1A receptor agonist, 8-OH-DPAT. <i>Neuroscience2012</i> (主催: 北米神経科学学会), 2012年10月13~17日 ニューオーリンズ・米国.</p> <p>27. Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura Yuchio Yanagawa & Shaun F. Morrison. Medullary GABA neurons that inhibit sympathetic premotor neurons controlling brown adipose tissue thermogenesis. <i>Neuroscience2012</i> (主催: 北米神経科学学会), 2012年10月13~17日 ニューオーリンズ・米国.</p> <p>28. Kazuhiro Nakamura, Naoya Kataoka, Hiroyuki Hioki & Takeshi Kaneko. Optogenetic stimulation of medullary raphe-projecting axons of dorsomedial hypothalamic neurons elicits thermogenic and cardiovascular responses. <i>Optogenetics and Pharmacogenetics in Neuronal Function and Dysfunction (7th Brain Research Conference)</i> (主催: エルゼビア), 2012年10月11~12日 ニューオーリンズ・米国.</p> <p>29. 中村佳子、中村和弘. 体温調節と発熱の視索前野メカニズム. 第35回日本神経科学大会 (主催: 日本神経科学学会), 2012年9月18~21日 愛知県名古屋市 (招待講演) (本講演は、群馬大学・柴崎真志と中村和弘によって企画されたシンポジウム「温度環境に依存した神経活動」にて行われた).</p>
--	--

	<p>30. 片岡直也、中村和弘。社会的敗北ストレスによって引き起こされる体温上昇には褐色脂肪組織における非ふるえ熱産生が関与する。第35回日本神経科学大会（主催：日本神経科学学会）、2012年9月18～21日 愛知県名古屋市。</p> <p>31. 岡孝和、Battuvshin Lkhagvasuren、中村佳子、林晴男、中村和弘。社会的敗北ストレスによるストレス性高体温症には視床下部背内側核の活性化を伴う。第35回日本神経科学大会（主催：日本神経科学学会）、2012年9月18～21日 愛知県名古屋市。</p> <p>32. 中村和弘、片岡直也、日置寛之、金子武嗣。視床下部—延髄投射ニューロンの光刺激による褐色脂肪熱産生の惹起。平成24年度温熱生理研究会（主催：自然科学研究機構・生理学研究所）、2012年9月4～5日 愛知県岡崎市（本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである）。</p> <p>33. 中村佳子、日置寛之、片岡直也、金子武嗣、中村和弘。視索前野ニューロン活動の光操作による褐色脂肪交感神経活動の調節。平成24年度温熱生理研究会（主催：自然科学研究機構・生理学研究所）2012年9月4～5日 愛知県岡崎市（本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである）。</p> <p>34. 片岡直也、中村和弘。社会的敗北ストレスによる高体温は延髄縫線核を介した褐色脂肪熱産生が寄与する。平成24年度温熱生理研究会（主催：自然科学研究機構・生理学研究所）2012年9月4～5日 愛知県岡崎市（本研究会は、中村和弘が世話人となって企画したものである）。</p> <p>35. 中村和弘。多様な環境ストレスから生命を守るための温熱生理反応メカニズム。岡崎統合バイオサイエンスセンター サマースクール 2012（主催：岡崎統合バイオサイエンスセンター）、2012年8月8～9日 愛知県岡崎市（招待講演）。</p> <p>36. Naoya Kataoka & Kazuhiro Nakamura. Social defeat stress-induced hyperthermia involves non-shivering thermogenesis in brown adipose tissue. <i>Experimental Biology</i> 2012（主催：米国実験生物学会連合）、2012年4月21～25日 サンディエゴ・米国。</p> <p>37. 中村和弘。褐色脂肪組織熱産生を調節する交感神経プレモーターメカニズム。第89回日本生理学会大会（主催：日本生理学会）、2012年3月29～31日 長野県松本市（招待講演）（本講演は、中村和弘と天使大学・斉藤昌之によって企画されたシンポジウム「新たにわかった褐色脂肪の生体機能とそのメカニズム」にて行われた）。</p> <p>38. Kazuhiro Nakamura, Battuvshin Lkhagvasuren, Naoya Kataoka, Yoshiko Nakamura & Takakazu Oka. Social defeat stress-induced hyperthermia involves brown adipose tissue thermogenesis mediated by medullary raphe sympathetic premotor neurons. <i>The 4th International Symposium on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation</i>（主催：国際生理科学連合・温熱生理学部門）、2012年3月22～25日 ブジオス・リオデジャネイロ・ブラジル。</p> <p>39. 中村和弘, Battuvshin Lkhagvasuren, 片岡直也, 中村佳子 & 岡孝和。社会的敗北ストレスによる体温上昇反応には褐色脂肪熱産生が寄与する。第39回自律神経生理研究会（主催：鹿児島大学・統合分子生理学）、2011年12月3日 東京都。</p> <p>40. 岡孝和, Battuvshin Lkhagvasuren, 中村佳子 & 中村和弘。社会的敗北ストレスは延髄縫線核領域の交感神経プレモーターニューロンの活性化を介して体温上昇を生じる。第34回日本神経科学大会（主催：日本神経科学学会）、2011年9月14～17日 横浜市。</p> <p>41. Kazuhiro Nakamura. Stress-induced hyperthermia. <i>7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience / 22nd Symposium of the American Autonomic Society</i>（主催：国際自律神経科学学会）、2011年9月12～16日 ブジオス・リオデジャネイロ・ブラジル（招待講演）。</p> <p>42. 中村和弘, Battuvshin Lkhagvasuren, 中村佳子 & 岡孝和。社会的敗北ストレスで活性化される体温調節性交感神経プレモーターニューロン。平成23年度温熱生理研究会（主催：</p>
--	---

	<p>自然科学研究機構・生理学研究所), 2011年9月1~2日 愛知県岡崎市.</p> <p>43. 中村佳子, 中村和弘, 柳川右千夫 & Shaun F Morrison. 体温調節性交感神経プレモーターニューロンの制御に関わる延髄 GABA ニューロン群の探索. <i>平成 23 年度温熱生理研究会</i> (主催:自然科学研究機構・生理学研究所), 2011年9月1~2日 愛知県岡崎市.</p> <p>44. 松村潔, 中村和弘 & 小林茂夫. 皮膚メンソール塗布により活性化される脳領域. <i>平成 23 年度温熱生理研究会</i> (主催:自然科学研究機構・生理学研究所), 2011年9月1~2日 愛知県岡崎市.</p> <p>45. Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Takakazu Oka, Nobuyuki Sudo & Kazuhiro Nakamura. Psychosocial stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region in rats. <i>The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine</i> (主催:国際心身医学会), 2011年8月25~28日 ソウル・韓国.</p> <p>46. 中村和弘. 褐色脂肪組織熱産生の中枢制御メカニズム. <i>第16回 アディポサイエンスシンポジウム</i> (主催:アディポサイエンス研究会), 2011年8月20日 大阪府豊中市 (招待講演).</p> <p>47. 中村和弘. Neural control of cold-induced BAT thermogenesis. <i>Brown Adipose Tissue 2011 Update シンポジウム「褐色脂肪研究の新展開」</i> (主催:天使大学大学院看護栄養学研究科栄養管理学専攻), 2011年6月18~19日 札幌市 (招待講演).</p> <p>48. Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura, Yuchio Yanagawa & Shaun F. Morrison. Medullary reticular GABAergic neurons that control brown adipose tissue thermogenesis through inhibition of sympathetic premotor neurons. <i>Brown Adipose Tissue 2011 Update シンポジウム「褐色脂肪研究の新展開」</i> (主催:天使大学大学院看護栄養学研究科栄養管理学専攻), 2011年6月18~19日 札幌市.</p> <p>49. Kazuhiro Nakamura, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura & Takakazu Oka. Social defeat stress activates thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the rostral medullary raphe. <i>Experimental Biology 2011</i> (主催:米国実験生物学会連合), 2011年4月9~13日 ワシントンDC・米国.</p> <p>50. 中村和弘. 「病は気から」の科学的理解を目指して—自律神経生理学からのアプローチ. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術総会 2011年3月28~30日 横浜(東日本大震災のため J. Physiol. Sci. 誌上開催)</p> <p>51. 中村佳子, 中村和弘, 柳川右千夫, Shaun Morrison. 体温調節性交感神経プレモーターニューロンを制御する GABA 作動性延髄ニューロン. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術総会 2011年3月28~30日 横浜(東日本大震災のため J. Physiol. Sci. 誌上開催)</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1. Kazuhiro Nakamura. Brain circuitries for homeostatic thermal responses to environmental stresses. <i>The Second International Young Scientists Career Development Organization Symposium</i> (主催:京大学生命科学系キャリアパス形成ユニット), 2012年1月31日~2月1日 京都市.</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>1. 中村和弘 (2013) 第3章 脳が調節する褐色脂肪組織の熱産生. “ここまでわかった 燃える褐色脂肪の不思議” 齊藤昌之、大野秀樹編 ナップ 57-77. [ISBN: 978-4-905168-25-6] http://www.nap-ltd.co.jp/book/NO125.html</p>

<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>京都大学・生命科学系キャリアパス形成ユニット・中村研究室ホームページ http://www.cp.kyoto-u.ac.jp/Nakamura/nakamura-j.html</p> <p>京都大学ホームページ “寒さによって「ふるえ」を起こす脳の仕組みを解明” http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2011/110531_1.htm</p> <p>京都大学ホームページ・「平成 24 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰」受賞者 http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news7/2012/120409_1.htm</p> <p>京都大学ホームページ・中村和弘 学際融合教育研究推進センター・生命科学系キャリアパス形成ユニット講師の Bowditch 賞受賞が決定しました。 http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news7/2013_1/131031_1.htm</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2014年2月28日-3月1日 東京で開催された国民との科学・技術対話イベント『FIRST シンポジウム「科学技術が拓く 2030 年」へのシナリオ』にて本研究課題に関するポスター展示を出展し、来場した一般市民に本助成研究の最新の研究成果をわかりやすく解説した(のべ来場者数 327 人)。 2013年8月3日 スーパーサイエンスハイスクール事業の一環として、京都大学・生命科学系キャリアパス形成ユニット・中村研究室を訪問した福岡県立小倉高等学校の生徒(2年生 26 名)に本研究内容をわかりやすく解説するとともに、顕微鏡観察などの研究体験授業を実施した。 2012年9月2日 京都大学にて開催された国民との科学・技術対話イベント「京都大学アカデミックデイ」にて「病は気からを科学する」と題する展示を出展し、来場した一般市民に本助成研究の最新の研究成果をわかりやすく解説した(来場者数 531 人)。 http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news4/2012/120902_1.htm 2011年10月6日 大阪府立高津高等学校にて「寒さでふるえるしくみ 一脳の神経回路を探る」と題する出前授業(模擬講義)を行い、私達の体温がどのように調節されているのかについての最新の研究成果をわかりやすく解説した(参加生徒数 45 人)。
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計11件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 京都新聞 2013年11月1日「米ボウディッチ賞 京大の中村講師に 日本人初」朝刊・23面. 中日新聞 2013年11月1日「初のボウディッチ賞」朝刊・37面. 日刊工業新聞 2013年11月1日「中村京大講師にボウディッチ賞 米国生理学会」朝刊・25面. http://www.nikkan.co.jp/news/nkx1320131101eaad.html 毎日小学生新聞 2012年1月8日「なぜ寒いと感じるの? 皮ふのセンサーから脳へ」「きょうのなぜ」欄. 読売新聞 2011年7月25日「寒さで震える仕組み」朝刊・17面(科学面). 朝日新聞 2011年6月1日「寒いとブルッ 仕組み解明」朝刊・29面. 毎日新聞 2011年6月1日「“震え”の仕組み京大チーム解明」朝刊・22面.

	<ol style="list-style-type: none"> 8. 産経新聞 2011年6月1日「寒いとなぜ震える? 京大グループ解明」朝刊・20面. 9. 京都新聞 2011年6月1日「寒さで震える仕組み解明」朝刊・23面. 10. 中日新聞 2011年6月1日「寒さで震える仕組みを解明」朝刊・28面. 11. 日刊工業新聞 2011年6月1日「寒さ・発熱時の震え 脳の指令解明」朝刊・23面.
<p>その他</p>	<p>【テレビニュースによる報道】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NHK京都放送局 2011年5月31日「寒さの「ふるえ」仕組み解明」番組名:「ニュース610 京いちにち」および「京都ニュース845」. 2. KBS京都 2011年5月31日「ふるえのメカニズムを解明 京都大学の研究グループ」番組名:「京プラス」. <p>【学会会報への掲載】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 中村和弘、齊藤昌之. 新たにわかった褐色脂肪の生体機能とそのメカニズム. <i>日本生理学雑誌</i> 74, 299-302 (2012). 2. Kazuhiro Nakamura & Shaun F. Morrison. (2011) Central neural circuitry for shivering. <i>Physiology News</i> (英国生理学会会報), 85: 21–24. http://external.website.physiological.mwdev.co.uk/sites/default/files/page/251-PhysiologyNewsWinter2011.pdf 3. 中村和弘. (2011) 研究室紹介. <i>神経科学ニュース</i> (日本神経科学学会会報), 186: 27–28. <p>【その他インタビュー記事】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 『「病は気からを科学する」を京都大学から』河合塾発行「京大合格白書」2013年6月1日 ページ9–10.

7. その他特記事項

2013年10月31日 中村和弘が米国生理学会より「2014 Henry Pickering Bowditch Award」を受賞することが決定した。本賞は同学会最高の賞の一つであり、他薦によって1956年から毎年一名ずつ、42歳未満の卓越した生理学研究者を選び、授与している歴史ある賞である。これまで、ノーベル賞受賞者を含めた数々の著名な生理学者が過去に受賞してきた。今回、日本人初受賞となり、2014年4月27日に米国・サンディエゴで行われる同学会の年次総会にて「Central thermoregulatory system: a mechanism that defends life from various environmental stressors」と題する受賞講演(Bowditch レクチャー)を行った。講演内容には本研究課題の成果も含まれる。

2013年10月24日 中村和弘が日本自律神経学会より「2013年度 日本自律神経学会賞」を受賞した。

2012年4月17日 中村和弘が「平成24年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞」を受賞した。