

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)
実施状況報告書(平成25年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

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. 当該年度の研究目的

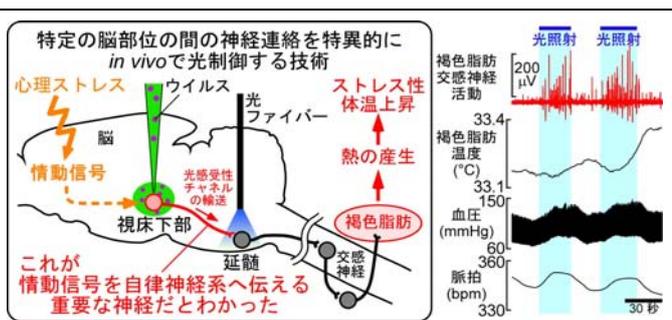
ラットに社会ストレスなどの心理ストレスを与えると、交感神経性熱産生などが亢進して体温が上昇する(ストレス性高体温症)。昨年度は、自由行動下のラットの視床下部や延髄の特定の部位に神経活動を阻害する薬物を微量注入することで、社会ストレスによる交感神経性熱産生および体温上昇反応が消失することを見出した。ここで見出した視床下部の領域から延髄の領域へ直接の神経投射があることに着目し、この投射ニューロンを特異的に活性化することでストレス反応に類似した生理反応が惹起できるかどうかを、光遺伝学技術(オプトジェネティクス)を用いて昨年度から検証している。本年度は、この *in vivo* での神経活動の光活性化実験を引き続き継続し、大脳辺縁系からストレスを受ける自律神経制御システムの神経回路を解明する。

また、人間のストレス疾患の克服に向け、いくつかの治療薬候補の作用点ならびに作用機序を探ることを試みる。こうした解析によってストレス反応の惹起に重要な大脳辺縁系の部位を明らかにできる可能性があり、その中から情動-自律連関に関わる神経接続を見出す。

2. 研究の実施状況

昨年度までに、視床下部背内側部と延髄縫線核という2つの脳領域が心理ストレスによる褐色脂肪熱産生と体温上昇の惹起に機能することを明らかにした。特に、視床下部背内側部から延髄縫線核へは直接の神経連絡があり、この神経伝達によってストレス性の熱産生と体温上昇を引き起こすという仮説が考えられた。

そこで本年度は、この仮説を検証するために、機能的神経トレーサー実験を行った。その結果、ストレス信号が視床下部背内側部の2つのニューロン群を活性化することを見出した。そのうち背側のニューロン群は延髄縫線核へ信号を伝達することで熱産生などの交感神経反応を惹起し、一方、腹側のニューロンは視床下部室傍核へ伝達することでストレスホルモンの放出を駆動することが示された。次に、光遺伝学を応用した新規実験技術(図、左)を用いて、視床下部背内側部から延髄縫線核へ投射するニューロン群を特異的に活性化させた。その結果、褐色脂肪交感神経活動、褐色脂肪温度、血圧、脈拍が上昇し、ストレス反応に類似した自律生理反応が生じた(図、右)。



図：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)。

こうした研究代表者の実験結果から、ストレスによって活性化される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、交感神経プレモーターニューロンの活性化を通じて交感神経出力を亢進させ、褐色脂肪熱産生や心拍を上昇させるという、ストレス性自律生理反応のメカニズム(図、左)を提示した。この成果は、心理ストレスによる自律生理反応の惹起において情動と自律神経出力をつなぐ、鍵となる仕組みを世界に先駆けて示したものである(Manuscript in revision)。

研究代表者は視床下部背内側部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)抗不安薬によってその活性化が低下するニューロン群を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、ストレス反応に関わる可能性があるものとして報告した(Lkhagvasuren *et al.*, *Neuroscience*, in press)。現在、さらなる解析を行っており、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。上記の特定の脳領域間の神経連絡を特異的に光活性化する技術を用い、この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。

研究代表者はまた、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行っている。近年、ストレスを緩和する可能性のあるペプチドとしてオキシトシンが注目されており、研究代表者は、本研究でこれまでに解明した、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のではないかと仮説を立てている。現在、オキシトシンニューロンの活動を光操作する技術を開発し、自律生理反応への影響を調べている。このような実験から、オキシトシンが脳内に作用する部位とメカニズムを明らかにし、将来的なストレス緩和薬の開発につなげる。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計4件</p>	<p>(掲載済み-査読有り) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>(掲載済み-査読無し) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. [ISSN: 0915-6607] http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J12_25_01 <p>(未掲載) 計2件</p> <ol style="list-style-type: none"> Lkhagvasuren, B., Oka, T., Nakamura, Y., Hayashi, Y., Sudo, N. & Nakamura, K. (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>, 印刷中. [ISSN: 0306-4522] (査読有り) http://www.journals.elsevier.com/neuroscience 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): 印刷中. [ISSN: 0288-9250] (査読有り) http://mol.medicalonline.jp/archive/select?jo=cj3jirit
<p>会議発表 計20件</p>	<p>専門家向け 計20件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 第91回日本生理学会大会 (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)。 中村和弘. 体温調節における外側結合腕傍核の役割. 第91回日本生理学会大会 (主催: 日本生理学会), 2014年3月16~18日 鹿児島市 (招待講演)。

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。第91回日本生理学会大会（主催：日本生理学会），2014年3月16～18日 鹿児島市。
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。第9回環境生理学プレコングレス（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。
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は褐色脂肪熱産生を惹起する。第9回環境生理学プレコングレス（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。
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。第41回自律神経生理研究会（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年12月7日 東京都。
7. **中村和弘**。心因性発熱の神経経路。生活習慣病・肥満症トランスレーショナルフロンティア（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）。
8. **Kazuhiro Nakamura**, Naoya Kataoka, Hiroyuki Hioki & Takeshi Kaneko. Hypothalamomedullary projection neurons that drive psychological stress-induced thermogenesis in brown adipose tissue and hyperthermia. *Neuroscience2013*（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。
9. **中村和弘**。A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. 第66回日本自律神経学会総会（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）。
10. **Kazuhiro Nakamura**. Hypothalamus-medullary neural pathway that drives thermogenesis for fever and stress-induced hyperthermia. *22nd World Congress on Psychosomatic Medicine*（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）。
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。平成25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），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）。
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。平成25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），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）。
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。平成25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），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）。
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。平成25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），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）。
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。平成25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），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）。
16. **Kazuhiro Nakamura**. An oxytocinergic projection from the paraventricular hypothalamic nucleus to the rostral medullary raphe activates thermogenesis in brown adipose tissue. *FASEB Science Research Conferences: Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation*（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。
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. *FASEB Science Research Conferences: Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation*（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）

様式19 別紙1

	<p>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>一般向け 計0件</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・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>	<p>1. 2014年2月28日~3月1日に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)。</p> <p>2. 2013年8月3日に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。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計3件</p>	<p>1. 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.</p> <p>2. 中日新聞 2013年11月1日「初のボウディッチ賞」朝刊・37面.</p> <p>3. 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/nkx1320131101eaaad.html</p>
<p>その他</p>	<p>【その他インタビュー記事】</p> <p>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.</p>

様式19 別紙1

4. 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)を行う。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。

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	123,000,000	89,848,000	33,152,000	0	0
間接経費	36,900,000	26,954,400	9,945,600	0	0
合計	159,900,000	116,802,400	43,097,600	0	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	4,505,492	33,152,000	0	37,657,492	37,657,492	0	0
間接経費	21,114,450	9,945,600	0	31,060,050	31,060,050	0	0
合計	25,619,942	43,097,600	0	68,717,542	68,717,542	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	19,278,994	レーザー照射装置、刺激光源用合波ユニット、試薬等
旅費	3,263,020	研究成果発表旅費(北米神経科学会議)等
謝金・人件費等	13,958,962	博士研究員、研究補助員人件費
その他	1,156,516	動物実験施設管理負担費、学会発表参加費等
直接経費計	37,657,492	
間接経費計	31,060,050	
合計	68,717,542	

4. 当該年度の主な購入物品(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
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	平成25年5月9日	京都大学
長焦点実体顕微鏡	ライカM320	1	1,724,100	1,724,100	平成25年5月24日	京都大学
脳定位装置	Kopf1430-B	1	1,606,262	1,606,262	平成25年6月4日	京都大学
空気ばね式除振装 置	明立ADZ- A0806K	1	571,756	571,756	平成25年6月10日	京都大学
電気刺激装置	日本光電SEN- 8203	1	697,200	697,200	平成25年6月11日	京都大学
微量薬物注入用圧 注入装置	Picospritzer III	1	556,920	556,920	平成25年6月19日	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	平成25年6月21日	京都大学
レーザー照射装 置	LuxX445-100, 445 nm	1	1,157,100	1,157,100	平成25年12月11日	京都大学
電気生理用浸透圧 計	WESCOR5600	1	1,365,000	1,365,000	平成25年12月18日	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	平成25年12月20日	京都大学
分析天秤	メトラーXP205	1	818,370	818,370	平成26年2月20日	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	平成26年2月25日	京都大学
刺激光源用合波ユ ニット	COME2-445- 593-MIX	1	677,145	677,145	平成26年2月27日	京都大学