

研究課題別研究評価

1. 研究課題: 脊髄ニューロンにおける痛み信号の処理機構

2. 研究者名: 靱山明子

3. 研究のねらい

脊髄のニューロンが、どのような機構で痛み信号を処理しているのかという疑問に対して、ニューロンが発生する電気信号を中心に解析を行なった。そのため痛み信号伝達ニューロンを同定して記録できる実験系として、脊髄のスライス標本からのパッチクランプ記録法を確立することを目指した。そして信号伝達に関与する受容体チャネル特性、シナプス応答、ニューロン固有の特性、シナプスネットワークの解明を目指した実験を順次行った。

4. 研究成果と自己評価

(1) 成熟脊髄スライス標本からのパッチクランプ記録と受容体電流の解析

すでに幼若動物の脊髄のスライス標本からのパッチクランプ解析はなされてきたが、成熟動物におけるデータを得ることはより重要と考えた。特に成熟動物では、信号伝達に関与する受容体チャネル特性については全く知られていなかった。さまざまな種類の受容体チャネルのなかで、歴史的に痛みと関連づけて捉えられてきたのが、興奮性トランスミッター受容体の一種である N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体であった。そこで成熟脊髄の痛み伝達ニューロンにどのような NMDA 受容体が存在し、機能しているのかの解明を行なった。その結果、シナプス直下とシナプス外とは NMDA 受容体の異なるサブタイプが発現していることが明らかになった。従って、急性の痛みと慢性の痛みの際に、違うサブタイプが活性化されていると示唆される。

自己評価: 成熟動物脊髄のスライス標本でのチャネル特性解析という最初の目的を達成できたことには満足できるものの、効率の良い実験系とは言えない点が今後の課題である。また、NMDA 受容体の分子自体を、機能的な側面からサブタイプと同定した点は、基礎的な研究成果としての価値があると考えている。実際に、異なるサブタイプがシナプス内外で住み分けている意味については、それぞれのサブタイプに特異的な調節機構を中心に、今後の研究を待たなければならないと思われる。

(2) 脊髄視床路ニューロンの標識と記録

脊髄スライス標本には、痛みに関与しているニューロンと、そうでないニューロンとが混在している。その中から痛みに関与するニューロンを同定する方法を確立することは、実験上必須の課題である。痛み信号を脊髄から出力して上位の中枢に発信するニューロンは、視床に神経の突起(軸索)を伸ばして、脊髄視床路と呼ばれる痛み信号の伝達路を形成していることが知られている。このような脊髄視床路ニューロンだけを正確に同定し、その活動を解析できる実験系を確立した。すなわち、視床に蛍光色素をあらかじめ注入しておく、数日後には逆行性輸送によって脊髄内に位置する脊髄視床路ニューロンの細胞体が染まっているのが観察される。比較的幼若な動物を用いてであるが、この色素標識されたニューロンから電気信号を記録することができるようになった。その基本的性質のひとつとして、膜電位の過分極により活性化されるチャネル(hyperpolarization-activated channel、または H-チャネル)が発現していることがわかった。この

H-チャンネルは活性化されると、膜電位を反対に脱分極側に引き戻す働きがある。そこで過分極を引き起こす抑制性シナプス入力を刺激すると、それによって脊髄視床路ニューロンの H-チャンネルが活性化され、脱分極を誘発する結果として活動電位の発生を引き起こすことが分った。いいかえれば、興奮性ではなく抑制性のシナプス入力、結果としてはニューロンを興奮させることが分ったのである。また、抑制性シナプス入力は、痛み線維の支配をうけて発生することも明らかになった。

自己評価: 確実に脊髄の痛み信号出力ニューロンを同定して記録できるようになったことは、痛み研究には重要な点であると思う。上記の成果は、痛み入力線維－抑制性介在ニューロン－脊髄視床路ニューロン－視床、というニューロンネットワークの存在を強く示唆しているので、今後さらにこのネットワークを解剖学的にも同定したい。抑制性シナプス入力によっても、痛み信号が発信できることは意外な発見であったが、興奮性シナプス入力による痛み信号の発生の仕方とどう異なるのか、今後さらに詳しい解析が必要である。

5. 領域総括の見解

脊髄ニューロンでの知覚情報伝達機構の解明を目指して、その発生する電気信号をパッチクランプ法によって追跡する方法の開発を行っている。その過程で、これまで未知であった成熟脊髄において、痛み伝達物質 NMDA の受容体が場所により異なることを見出している。また、痛み信号を脊髄から中枢に伝える脊髄視床路が視床にまで軸索を伸ばしている。この脊髄視床路ニューロンだけに注目して、その動きを見ることのできる実験系を、視床に蛍光色素を注入して標識する方法により確立している。本研究者の努力はこれら実験法の確立に向けられてきた。その熟練した技法による今後の解明的研究を期待する。

6. 主な発表論文

Momiyama, A. (2000). Distinct synaptic and extrasynaptic NMDA receptors identified in dorsal horn neurons of the adult rat spinal cord. J. Physiol. 523, 621-628 .

Iwasaki, S., Momiyama, A., Uchitel, O.D., and Takahashi, T. (2000). Developmental changes in calcium channel types mediating central synaptic transmission. J. Neurosci. 20, 59-65.

舩山明子 (1998). 「受容体の電流測定」脳・神経研究の進め方 p.139-147 羊土社

舩山明子 (1999). 「成熟脊髄ニューロンの NMDA 受容体」ブレインサイエンスレビュー p.53-67
医学書院

舩山明子 (2000). 「電気生理学的手法」脳神経科学イラストレイテッド p.314-321 羊土社

7. その他

招待講演、受賞、特許出願なし