

神経薬理学

教授 申 敏哲
Shin MinChul

現在の研究テーマと内容

末梢神経の刺激が中枢神経の発達、認知症等に及ぼす影響

現在、高齢化が進む中で脳認知症患者数も増加の一途を辿り、これは日本のみならず世界的な問題となっている。2015年時点で日本の認知症患者数は517万人、軽度認知障害（MCI）高齢者数は約600万人であると厚生労働省が発表している。65歳以上の2.3人に1人が認知症患者とその予備軍であることを示し、社会保障費の増加のみならず、介護負担の増加が懸念されている。一方、発達障害とは、何らかの要因による中枢神経系の発達障害のため、生まれつき認知症やコミュニケーション、社会性、学習、注意力等の能力に偏りや問題を生じ、社会生活に困難をきたす障害をいう。治療方法としては、薬物治療や感覚統合（sensory integration）を助け、脳を刺激するリハビリプログラム等の効果が良く知られている。私は現在、その中で末梢刺激の一環として、非薬物治療の一つである音楽療法と舌の体性感覚刺激が中枢神経系に及ぼす影響について検討している。近年音楽療法は医療福祉領域や統合医療、補完代替医療の中でも重要な位置を占め注目されている。臨床的には認知症等の疾患に対する音楽療法を用いた研究が多い。しかし、介入条件を一定に保ちやすい薬物療法に比べて有効性を証明するエビデンスはまだ十分ではなく、より客観的な指標が必要とされている。また、舌は体性感覚と味覚の2種類の感覚情報を受容するとともに、舌下神経を介し精巧かつ複雑な運動を行い、咀嚼、嚥下、発語等の重要な役割を担っている。舌の味覚受容については多くの研究がなされているが、舌のもう1つの重要な役割である体性感覚についての研究は少ないのが現状である。そこで、音楽療法と舌刺激が認知症や発達障害モデルラットに及ぼす影響について行動学的手法、分子生物学的手法を用い、これらの有効性を証明することで基礎科学と臨床治療の科学的エビデンスの提供と応用を検討している。

これまでの研究成果と今後の展開

今まで1.中枢神経損傷や脳疾患に対する予防や治療に関する研究、2.運動能力向上に関する研究、3.生活習慣病に対する予防や治療に関する研究、4.神経毒素を用いた新薬開発に関する研究、5.神経伝達物質の分泌メカニズムとイオンチャンネルに関する研究を行っている。

1. 中枢神経損傷における予防や治療に関する研究では、末梢神経の電気刺激などが脳出血又は虚血などの中枢神経損傷部位の治療に有効的であるかを検討した。その結果、末梢神経の電気刺激は中枢神経損傷部位の細胞死の因子(アポトーシス因子：c-Fos, caspase-3)の発現を減少させることで、アポトーシスを抑制した。このアポトーシスの抑制が脳損傷範囲の縮小を引き起こし、麻痺部分の改善に影響を与えた可能性を証明した。今回の結果から物理療法器の末梢神経刺激治療の有効性を明らかにすることにより、臨床に応用することができる効果的な治療法の一つとして提案を行っていきたい。

・ Effect of electrical peripheral nerve stimulation on intrastriatal hemorrhage-induced apoptotic neuronal cell death in the rat. Japanese journal of electrophysical agents. 22 : 1-9,2015

これまでの研究成果と今後の展開 (つづき)

・ 上肢末梢神経電気刺激が脳出血モデルラットの損傷部位に与える影響. 第 50 回日本理学療法学会大会 (東京). 2015.06.07.

・ 上肢末梢神経電気刺激が脳出血モデルラットの損傷部位に与える影響について. 第22回日本物理療法学会学術大会. 2014.10.25. -10.26.

2. 運動能力向上に関する研究では伝統的に使っている黒酢や漢方薬などが運動パフォーマンスと疲労回復等に及ぼす影響を研究している。黒酢研究の結果では継続的な黒酢の摂取は、活性酸素阻害剤であるSODの発生を上昇、TPHと5-HTの発現量を減少させた。その結果、酸化ストレスにより誘導される疲労や中枢性疲労の軽減と疲労回復を促進させることを証明した。また、黒酢摂取は体内の代謝を促進させ、AMPKの活性化とACCのリン酸化を促進することにより、PGC-1 α mRNAの発現上昇、脂肪酸酸化に関連する遺伝子 (PPAR α 、CPT1 β 、 β -HAD mRNA) の発現上昇を通して、基礎代謝量の増加によるエネルギー代謝の促進と脂肪酸酸化を促進する結果も得た。これらの結果から、黒酢摂取は、基礎代謝を促進することにより、肥満、メタボリックシンドロームに伴うインスリン抵抗性を示す患者などの健康改善に多大なる効果をもたらすことが予想される。

・ Kurozu improves energy metabolism by upregulating the energy metabolism related genes expression in rats. International Society of Food Function. 15 : 2-9, 2016 など

3. 生活習慣病に関する研究では、糖尿病に対する温熱療法(温泉やサウナ)、黒酢や漢方薬などの効果、を検討している。糖尿病は年々増加傾向にあり、温熱療法が糖尿病の症状緩和効果があるという報告もみられる。本研究では温熱療法としてサウナ療法が糖尿病に及ぼす有効性を明らかにすることを目的に動物実験を行った。糖尿病モデルラットの血糖値、体重、食物摂取量、水分摂取量はサウナ療法群が非サウナ療法群と比べ正常群に近い有意な回復を示した。しかし、冷水療法による改善はみられなかった。これらの結果から、サウナ療法は糖尿病の包括的治療に貢献する新しい非薬物療法となり得る可能性と我国に多い温泉の活用についての提案も行っていく。

・ STZ糖尿病モデルラットにおけるサウナの効果. 保健科学研究誌. 14:71-76,2017

4. 神経毒素を用いた新薬開発に関する研究では、神経毒素の一つであるボツリヌス毒素と破傷風毒素を用いた難病治療剤の開発研究を行っている。その中で、A型ボツリヌス毒素(A1LL、A2NTX)を用いては炎症性の痛み刺激や、熱刺激の閾値、炎症性の浮腫に対する影響を炎症モデルラットで検証した。その結果、炎症モデルラットの痛み刺激に対して、A1LL、A2NTX投与群ともに濃度依存的に閾値の低下を惹起した。特にA2NTX群では臨床濃度に近い4U/kgで閾値の有意な低下を認めたと、炎症性浮腫に対してはA1LL、A2NTXともに無効であった。これに対し、インドメタシン投与群では、痛み刺激閾値の有意な低下とともに炎症性浮腫も有意に抑制された。以上の結果から、ボツリヌス毒素による鎮痛作用の発現は、NSAIDsとは異なる機序によると結論付けることができた。本研究の結果から、脳性麻痺患者や脊髄損傷、脳血管障害患者をはじめ異常筋緊張や疼痛などの症状のために日常生活や余暇活動を制限されている人々に対して、これら毒素の使用が生活の質 (Quality of Life ; QOL) の改善に繋がり、また、リハビリテーション領域における治療の一助となることを願う。

・ Antinociceptive effects of A1 and A2 type botulinum toxins on carrageenan-induced hyperalgesia in rat. Toxicon. 15;64:12-19,2013.

・ Antinociceptive effects of A1 and A2 type botulinum toxins on carrageenan-induced hyperalgesia in rat. 2013 Neuroscience USA. 2013.11.9.-11.13.

これまでの研究成果と今後の展開 (つづき)

5. 神経伝達物質の分泌メカニズムとイオンチャンネルに関する研究では、パッチクランプテクニックを用いてイオンチャンネルの分布や薬物の作用メカニズムを証明している。最近の研究では、興奮性グルタミン酸神経伝達物質の放出に関係する神経終末部分Ca²⁺チャンネルの研究を行った。その結果、グルタミン酸神経伝達物質の放出に関与するCa²⁺チャンネルサブタイプの分布がこれまで報告された抑制性神経伝達物質の放出に関与するCa²⁺チャンネルサブタイプの分布と異なることを報告した。また、環境ホルモン(ベンゾピレン)が末梢神経および脊髄感覚系シナプス伝達に及ぼす作用に関する研究も行っている。その結果として、ベンゾピレンは選択的にA・線維の伝導速度の緩徐化を惹起し、しびれなどの感覚異常を引き起こした可能性を明らかにした。しかし、脊髄内膠様質でのシナプス応答には有意な変化が見られなかったことから、本研究の条件下ではダイオキシ類似化合物は主に末梢感覚神経に作用し、脊髄感覚神経におけるシナプス伝達に有意な変化を起こさないことを明らかにした。この結果は、環境ホルモンによる神経しびれなどを経験している患者さんの治療に一つの情報として提案が出来ると思う。

・ Effects of benzo[a]pyrene on conduction velocity of the rat dorsal root and synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of the rat spinal dorsal horn. Fukuoka Acta Medica. 108(3):17–24, 2017.

・ 末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響. 平成28年度 全国油症治療研究班会. 2016.06.30.

・ Calcium channel subtypes on glutamatergic presynaptic terminal projecting to rat hippocampal CA3 neurons. 2014 Neuroscience USA, 2014.11.15.–11.19.

大学院を目指すみなさんへメッセージ

大学院は、研究者を養成するところだといわれます。優れた研究者になるために求められる能力とは何でしょうか。私の研究室では、「創造性を育て、実験方法を学び、自分の論文を発表する」、この三つが研究活動を不可欠な要素として、日々研究に励んでいる仲間がいます。では、どのようにしてこれらの能力を身に付け、世界の研究者と渡り合えるレベルにまで向上させることができるのでしょうか。この問いに対する具体的な答えを模索することが大学院生活における一つの課題なのかもしれません。やはり、大学院はより専門的に広くなっていく世界だと思います。自分の興味があることややりたいことを現実に出来るように、十分に検討し、それに向けて頑張ればいい結果を出すことが出来ると思います。本大学の修士課程では就労との配慮もなされており通学しやすい環境にあります。研究室は、いつでもオープンになって研究している学生がいます。気軽に研究室を覗いてみるのも一つの方法でしょう。興味のある方は、門戸をたたいて見て下さい。お待ちしております。

E-mailアドレス karosu94[at]kumamoto-hsu.ac.jp ([at]を@に変換すること)