

令和元年6月25日現在

機関番号：15401  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2016～2018  
 課題番号：16K11550  
 研究課題名(和文) 難治性疼痛における血小板活性化因子合成酵素の役割と治療戦略・歯科領域への応用  
  
 研究課題名(英文) Role of spinal LPCAT2, an inducible PAF synthesis enzyme on development and maintenance of painful peripheral neuropathy models in mice  
  
 研究代表者  
 本山 直世 (MOTOYAMA, NAOYO)  
  
 広島大学・医歯薬保健学研究所(歯)・助教  
  
 研究者番号：70509661  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は血小板活性化因子(PAF)が難治性疼痛に対して、優れた鎮痛効果を有することを報告してきた。本研究では神経障害性疼痛やがん性疼痛発症時には誘導型PAF合成酵素LPCAT2が脊髄で長期間誘導されていること、脊髄LPCAT2及びPAF受容体のノックダウンにより疼痛反応は消失し、観察期間を通して持続することを見出した。更にPAF受容体阻害薬TCV-309連続頻回投与によっても永続的な疼痛緩和作用認められた。これらの知見はLPCAT2が疼痛の発症と維持(難治化)機構に重要な役割を果たしており、難治性疼痛の新しい治療戦略としてLPCAT2阻害薬の有用性が示唆される。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により創薬が実現化すると種々の難治性疼痛性疾患治療の『恒久的な緩和治療』や『先行除痛』、『痛みの記憶回避』への道が開ける可能性がある、さらには健康長寿(『社会への参画』)の実現に大きく寄与する。それは、痛みの克服、さらには活力ある高齢社会、先制医療の実現をもたらす包括的研究としても意義が高く、医学的、社会的貢献度は非常に高いものがある。加えて、PAFが関係する病態の治療薬となる可能性もあり、医薬品としての開発も期待が大きい。がん生存率の延伸やがんの化学療法に伴う神経障害性疼痛に対しても有効性を認めており、がんの薬物療法においても福音をもたらす可能性も期待される。

研究成果の概要(英文)：The present study examined the pain relieving effect of knockdown of spinal LPCAT2, a novel inducible PAF synthesis enzyme on several neuropathic pain models. The amount of a LPCAT2 protein significantly increased in the spinal cord after nerve ligation and bone cancer pain model in animal. The knockdown of LPCAT2 and PAF receptor ameliorated tactile allodynia. Knockdown of LPCAT2 and PAF receptor before nerve injury prevented the development of pain. The appearance of pain behaviors was abolished by consecutive administration of TCV-309, a specific PAF receptor antagonist. The anti-nociceptive effects of knockdown of LPCAT2 and PAF receptor, and administration of TCV-309 was appeared certainly in any other models tested. These data suggest that spinal LPCAT2 play a causal role in the development and maintenance of neuropathic pain in animal models, and that LPCAT2 antagonists may highlight a potential novel therapeutic strategy for the treatment of persistent neuropathic pain.

研究分野：保存治療系歯学

キーワード：血小板活性化因子(PAF) PAF合成酵素(LPCAT2) 疼痛の発症と維持 LPCAT2阻害薬 鎮痛薬開発

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は、病変や感覚神経系の疾患によって引き起こされる慢性的な痛みであり、既存の鎮痛薬が奏効せず、効果的な鎮痛薬の開発が待たれている。神経障害性疼痛の治療を難しくする理由の1つは、基盤となる分子メカニズムの多様性にある。神経損傷により、多種多様な機能分子の発現および機能的変化が感覚神経に誘導される。最近、申請者らは血小板活性化因子(PAF)受容体阻害薬が神経障害性疼痛に対して、優れた鎮痛効果を有することを報告した。血小板活性化因子(PAF)は細胞外からの刺激に反応して、細胞膜リン脂質から産生され、気管支喘息を始めとする炎症・免疫応答に関わるリン脂質性メディエーターとして知られている。中枢神経系、心臓・血管系、妊娠・分娩、さらに虚血等による組織障害など多彩な生理・病態生理に関係するオートコイドとしての作用が注目されている。最近、PAF合成酵素LPCAT1およびLPCAT2がクローニングされた。LPCAT1は恒常的に発現してPAFの生理機能に関係しており、LPCAT2は誘導型酵素で、マクロファージ、好中球に強く発現して、炎症時に誘導・活性化されることが明らかとなり、病態に機能するとされる(Shindo et al., *J Biol Chem*, 2007)。近年、ミクログリアやアストロサイト等のグリア細胞と神経のクロストークが疼痛病態の形成に重要な役割を果たすことが明らかになってきている。PAFは免疫担当細胞やグリア細胞を活性化し、PAFを産生・遊離するというpositive feedback loopが存在することも知られている。申請者らは、PAFを極微量脊髄腔内投与することにより強力な疼痛を惹起することから、脊髄で疼痛制御に重要な役割を果たすこと(Morita et al, *Pain*, 2004)、その機序に脊髄抑制性グリシン神経の変調(脱抑制)が関係すること(Morita et al, *Pain*, 2008)、PAF受容体阻害薬が、がん性疼痛を含む原因の異なる種々の疼痛モデルで、長期間持続性の鎮痛作用を引き起こすことを見出した(国際特許出願 PCT/JP2011/078508; Motoyama et al, *Eur J Pain*, 2013)。

## 2. 研究の目的

私達は慢性疼痛疾患の増悪における病巣局所のPAFが関与すること(Shibata et al, *J Int Acad Periodontol*, 1999)、PAF阻害薬が種々の難治性疼痛モデルで、疼痛の発症から維持過程における全てのステージで強力な鎮痛作用を示すことから、末梢知覚神経障害や侵害刺激により産生されたPAF(ソースは未定)がミクログリアやアストロサイトを活性化し、LPCAT2を誘導して、持続的にPAF産生・遊離を促進する。このpositive feedback loopが疼痛の発症と維持(難治化)に寄与しており、疼痛の期間を通してPAFが上昇していることが推測される。さらに、このloopを断ち切ることで疼痛の維持(難治化)を防ぐことができる。即ち、「恒久的疼痛緩和」が実現できるのではないかとこの作業仮説を提唱するに至った。

**LPCAT2** 阻害薬および**LPCAT2**の誘導が困難となるような処置により、原因の異なる様々な疼痛の発症および維持を抑制することが出来る。即ち、疼痛の恒久的な緩和治療が可能ではないかとの独自の発想のもと、種々の難治性疼痛の画期的な治療法・治療薬の開発に向け、独自の発想から新しい治療戦略の構築にチャレンジするもので、その成果の臨床応用として治療法の確立・治療薬の開発、適切な治療薬の使用法の理解、およびそれに科学的根拠を与えることを目的とする。

本研究では、疼痛病態の発症と維持におけるPAFの役割に注目し、「新しい作業仮説」の実証と「恒久的な疼痛緩和」という画期的な治療法の開発を目標とする。(1)難治性疼痛の発症と維持におけるPAF合成酵素LPCAT2の役割について明確にし、作業仮説の妥当性について実証する。(2)**LPCAT2**の誘導が困難となるような処置 即ち、**LPCAT2**ノックダウン、**LPCAT2**阻害薬、既存の**PAF**受容体阻害薬の適切な使用法(長期間の連続頻回投与等)の検索から『**LPCAT2**の誘導を阻止 ミクログリア/アストロサイトの活性化を長期間抑える 難治性疼痛の緩和治療が可能』との治療戦略を実証することで、疼痛の発症と難治化の機序解明のブレークスルーとなればと期待される。と同時に**LPCAT2**システムを指標とした新しい鎮痛薬の開発を目指すものである。

## 3. 研究の方法

**試験薬物**: 疼痛の発症と維持機構におけるLPCAT2の役割を検討するために、特異的PAF受容体阻害薬TCV-309(武田薬品工業、京都より譲渡)を使用した。薬物はACSFまたは生理食塩水に溶解した。薬物は静脈内投与(i.v.投与)あるいは脊髄くも膜下腔内投与(i.t.投与)した。i.t.投与はisoflurane麻酔下にマウスの第5、第6腰椎間から薬物5 $\mu$ lをゆっくり投与した。

**実験動物**: 実験には生後6週齢、ddY系雄性マウス(30~40g)、C3H/HeN系雄性マウス(25~30g)を用い、室温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、12時間の明暗サイクルの環境下で飼育した。飼料と水は自由に摂取させた。動物の取り扱いは全て日本薬理学会動物取り扱いガイドラインおよび広島大学動物取り扱いガイドラインに準拠して行った。研究は観察者に処置群を判別できない環境下でおこなった。短期間で体重の著しい減少(20%以上)、或いは、摂水や摂食が困難となり衰弱の著しいマウスは、苦痛軽減をはかるため、安楽死処置した。

### 実験的疼痛モデルの作製

**坐骨神経部分結紮(PSNL)モデル**: マウスを麻酔下に坐骨神経を培出し、絹糸を用いて1/2~1/3をきつく結紮して作製した。

**Streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病性 painful neuropathy モデル**: STZ (200 mg/kg)をマウス尾静脈

から i.v. 投与した。血中 glucose 濃度が 400 mg/dl 以上で糖尿病モデルマウスとして使用した。  
**Complete Freund's Adjuvant (CFA) 誘発慢性炎症性疼痛モデル:** 麻酔下に CFA (20  $\mu$ l) をマウス足蹠へ皮下投与することにより形成した。対照群にはミネラルオイル 20  $\mu$ l を皮下投与した。  
**マウス大腿骨がん(FBC)モデル:** FBC モデルは C3H/HeN マウス左大腿骨骨髓内に骨溶解性肉腫細胞 NCTC 2472 を移植して作製した。Sham マウスは凍結・溶解により、死滅させた当該細胞を移植した。  
**化学療法薬(抗がん剤)による painful neuropathy モデル:** マウスに Cisplatin (CDDP, 3 mg/kg i.v. 1 日 1 回 5 日間), Oxaliplatin (L-OHP, 3 mg/kg i.v. 3 日間隔で 3 回), Paclitaxel (PTX, 5 mg/kg i.v. 2 日間隔で 4 回), Vincristin (VCR, 0.1 mg/kg i.v. 2 日間隔で 2~3 回) により疼痛モデルを作製した。

**慢性及び難治性疼痛強度の評価:** 疼痛の重篤度は以下の ~ で評価した。

**アロディニアスコア;** ペイントブラシで軽く患部を撫でる触覚刺激に対する逃避行動(疼痛関連行動)の程度をスコア化(0: 反応なし, 1: 軽く鳴く, 筆から逃れようとする, 2: 激しく鳴く, 筆にかみつこうとする, 筆から激しく逃れようとする)して評価した。

**アロディニア閾値;** von Frey hairs フィラメントによる患肢足蹠刺激に対するマウス後足の逃避行動閾値より評価した

**Guarding behavior** (安静時に患肢を持ち上げる行動); マウスを金網底のプラスチックケージ内で自由に行動させ、2 分間の観察中に患肢の防御行動、即ち、患肢を床から持ち上げている時間を測定して評価した。

**Limb-use abnormality** (体動時に患肢を不自然に使う行動); マウスの歩行異常の程度をスコア化して評価した。即ち、0: 正常な歩行, 1: 軽い跛行, 2: 明らかな跛行, 3: 患肢を一部使用せずに歩行, 4: 患肢を使用せずに歩行、を基準とした。

#### 侵害受容性疼痛、急性炎症性疼痛の評価

**Formalin test:** マウス足蹠に formalin (1.5% in saline, 20  $\mu$ l) を皮下投与し、自発痛によって生じる行動 (licking, flinching, lifting, biting, guarding, shaking) の行動回数を解析した。

**Tail immersion test:** マウスの尾を 48 度の温水につけて、尾が反応するまでの潜時を測定した。

**アストロサイト単離培養:** ddY 系新生児 (生後 0-3 日目) マウス脊髄を摘出し、Versene で反応後、パスツールピペットを用いて細胞を単離した。細胞をポリエチレンジイミン(PEI)コートしたシャーレに播種し初代培養をおこなった。ミクログリアの混入を避けるため 3 回の継代培養を行なった。培養アストロサイトの純度は 96% 以上であった。

**アストロサイトの脊髄移植実験:** 継代したアストロサイトを非コートシャーレに播種し、48 時間培養した後、PAF (0.4 nM) または ATP (100  $\mu$ M), LPS (1  $\mu$ g/ml) で 3 時間培養することによって活性化 (炎症反応性を獲得) させた。細胞を洗浄した後に fresh medium で 12 時間培養した上清を conditioned medium とした。活性化アストロサイトを正常マウスの脊髄くも膜下腔内に移植し、アロディニアスコア、アロディニア閾値を経時的に評価した。

**RNA 干渉による脊髄該当遺伝子ノックダウンマウスの作成:** 標的遺伝子の特異配列から siRNA を作成した。In vivo での siRNA 導入は HVJ-Envelope Vector に封入後、マウスに i.t. 投与することで脊髄特異的に標的遺伝子のノックダウンを行った (Morita et al, Pain 2008)。標的タンパク質の発現は免疫ブロット法により解析した。対照群については、同量の mutant siRNA および HVJ-Envelope Vector のみを投与した。

**LPCAT2 タンパクの発現解析:** LPCAT2 タンパクの発現量は抗 LPCAT2 抗体 (Sigma-Aldrich) を用いた Western 解析により評価した。

## 4. 研究成果

### 1) 難治性疼痛モデル動物での LPCAT2 発現動態

脊髄 LPCAT2 タンパク発現量は坐骨神経結紮 1 日後ではすでに増加 (約 1.7 倍) しており、28 日以上持続した。FBC モデルでは、がん細胞移植 3 日目より増加 (2 倍以上) を認め、30 日以上持続した。LPCAT1 タンパク質発現に変化は認められなかった。難治性疼痛発症時には LPCAT2 の発現が亢進され PAF の産生が維持されていることが示唆された。

### 2) 神経障害性疼痛モデルにおける脊髄 LPCAT2 及び PAF 受容体ノックダウンの影響

PSNL モデルマウスにおいて、脊髄 LPCAT2 をノックダウンすることにより、3 ヶ月後においてもなおアロディニアが発現しない、というこれまで得たことのない長期間持続する鎮痛効果を認めた。LPCAT1 のノックダウンでは、鎮痛効果は弱く、その効果は投与 6 日後には消失した。PAF 受容体ノックダウンでは一過性の鎮痛効果を示したが、3 日間隔で 2 回ノックダウンすることによりアロディニアは消失した。TCV-309 を 5 日間連続投与してもアロディニアの消失を認めた。これらの処置を何れのタイミングで行っても疼痛は消失した。特に神経結紮前に処置することで結紮後にアロディニア応答は全く発現しなかった。更に、LPCAT2 ノックダウン 80 日後に対照足の坐骨神経を部分結紮することにより、両足にアロディニア性疼痛を発症し、LPCAT2 の発現誘導が疼痛の維持に必須である可能性が示唆された。

### 3) PAF 脊髄腔内投与による持続性アロディニアと LPCAT2 誘導

申請者らの発見した PAF 脊髄腔内投与によるアロディニア応答は、0.1 pg で最大強度となり大変強いものであったが、これは一過性であった。このことは PAF の生体内半減期が短いことに

起因すると考えられた。PAFの高容量(10 pg i.t.)により、3ヶ月を超えて持続するアロディニアの発現を認めた。この時LPCAT2の発現誘導も認められた。脊髄LPCAT2 或いはPAF受容体のノックダウン、及びTCV-309, TSI-01投与をいずれのタイミングで行っても高濃度PAFによるアロディニアは消失した。さらにLPCAT2ノックダウンマウスにPAF(10 pg i.t.)投与すると、一過性(1~2時間)のアロディニアの発現に留まった。PAF受容体ノックダウンやTCV-309の前処置ではアロディニアは全く認めなかった。

以上の知見を併せ考えると、PAF受容体刺激により、LPCAT2の発現誘導がおり、PAFの産生遊離が持続することで疼痛が維持されている可能性が示唆される。加えて、LPCAT2ノックダウンやPAF受容体ノックダウン、さらにPAF阻害薬を連続頻回投与はPAFのpositive feedback loopを断切することで疼痛の発症と維持(難治化)を抑えている可能性が考えられる。

#### 4) PAF loopを断切る処置によるがん性疼痛緩和作用

C3H/HeNマウスにがん細胞移植により2~3日の潜時の後疼痛反応(Allodynia score, Withdrawal threshold, Garding behavior, Limb-use abnormality)のポイントが上昇し始め、10前後で最大に達した。FBCモデルマウスに、癌細胞移植前および移植2日後にLPCAT2 siRNA投与により、疼痛反応は20日後まで生じず、以後徐々に疼痛反応が見られはじめた。疼痛反応が最大に達した移植10日後にLPCAT2 siRNAを投与した場合でも、疼痛反応はほぼ消失し、移植20日以後に徐々に疼痛反応が出現し始めた。様々なタイミングでTCV-309連続頻回投与やPAF受容体ノックダウン(2回)を行っても、投与時期に関わらず20日過ぎまで疼痛反応を抑制し、その後ゆっくりとした疼痛の発現を認めた。

#### 5) 抗がん剤投与による神経障害性疼痛に対するPAF loopを断切る処置の効果

マウスにCDDP 或いはL-OHP, PTX, VCRの静脈内投与により90日以上持続するアロディニア応答が惹起された。抗がん剤投与誘発アロディニアにおいてもLPCAT2ノックダウンやTCV-309連続頻回投与により消失した。90日後にもう一度当該薬物を投与することにより、アロディニアの再発を認めた。加えて、LPCAT2 siRNAおよびTCV-309を抗がん剤投与開始3日前から投与終了までの期間を通して処置することにより、アロディニア応答や痛覚過敏はみられず、先行除痛に有効なことが示唆された。

#### 6) 慢性炎症性疼痛モデル、急性炎症性モデルでの効果

LPCAT2およびPAF受容体ノックダウンはCFA誘発慢性炎症性疼痛モデル及びSTZ誘発糖尿病性painful neuropathyモデル、ホルマリンテスト(急性炎症性疼痛モデル)、Tail immersion test(侵害受容性疼痛モデル)でも強力な鎮痛作用を示した。同様な鎮痛作用はTCV-309前処置でも認めた。

#### 7) 活性化アストロサイトの関与

活性化アストロサイトを正常マウスの脊髄への移植により、移植3時間前後よりアロディニアの発現を認め、1日後で最大に達し50日以上持続した。このアロディニア応答はTCV-309 i.v.投与や脊髄LPCAT2ノックダウン、さらにアストロサイト阻害薬fluorocitrate, L- $\alpha$ -amino adipateで抑制された。活性化アストロサイトConditioned mediumをi.t.投与してもTCV-309感受性の一過性のアロディニアを生じた。TCV-309存在下に活性化した培養アストロサイトを移植してもアロディニアは発症しなかった。加えて、LPCAT2ノックダウン及びTCV-309前処置したマウスに活性化アストロサイトを移植しても持続するアロディニアの発症は認められず、アストロサイトの活性化がLPCAT2の発現誘導を引き起こし、それに基づく持続したPAFの産生・遊離が疼痛の発症と維持(難治化)に寄与することが示唆された。

#### 8) 小青竜湯経口投与による鎮痛作用

マウス神経障害性疼痛モデルに小青竜湯を1週間連続して経口投与した。初回小青竜湯投与3時間後には鎮痛作用が発現し、6時間後で最大となり、以後持続した。投与を中止しても5-6日は鎮痛作用が維持された。大量投与(1 g/kg)では疼痛は消失し、投与中止後30日以上疼痛は出現しなかった。小青竜湯エキスにPAFの合成阻害が知られており(ツムラ医療関係者情報)、本研究で認められた小青竜湯の長期間にわたる神経障害性疼痛抑制作用は、PAF合成阻害に基づく可能性が考えられる。タイプの異なった特異的LPCAT2阻害薬開発の糸口を開く。

#### 9) PAF loopを断切る処置によるFBCマウスの延命効果

FBCマウスにNCTC2472細胞の移植により、移植17日後から摂水/摂食が困難になる例が出現し始め、移植26日後では50%以上のマウスが、60日後では全てのマウスが極度の衰弱に陥り、生命維持が困難な状態(安楽死の対象)となった。LPCAT2ノックダウン群では、移植35日後でも全てのマウスの摂食状態は良好であった。なお移植40日後から衰弱が観察され初め、50日後に50%のマウスが、80日後で全てのマウスで生命維持が困難な状態となった。TCV-309を1日1回で6~7日間連続投与によっても移植60日後前後から衰弱が観察され始め、99日後に50%のマウスが、130日後で80%前後のマウスで生命維持が困難な状態となった。以上よりPAFのfeedback loopを断切することでがんの延命効果が得られることが明らかとなった。

更に、PAFはがん組織の微小環境で産生され、増殖、浸潤、転移等に関係する(Tsoupras et al., *Infect Disord Drug Targets*, 2009)。がんの化学療法に伴う神経障害性疼痛に対しても、PAF阻害薬の有効性を認めており、がんの薬物療法においてもLPCAT2の誘導阻害が福音をもたらす可能性が期待される。

神経障害性疼痛やがん性疼痛等の種々な難治性疼痛モデルマウスで誘導型PAF合成酵素LPCAT2の発現が上昇しており、脊髄LPCAT2ノックダウンにより疼痛関連行動が消失する等、

各種難治性疼痛の発症・維持に脊髄 LPCAT2 の誘導が重要な役割を果たすことを見出した。加えて、脊髄 LPCAT2 を予めノックダウンしたマウスに各種疼痛モデルを作成しても痛み関連行動の発現はみられず、先行除痛のための重要な薬物となる可能性を示した。LPCAT2 阻害薬が神経障害性疼痛、抗がん剤誘発性疼痛、がん性疼痛および炎症性疼痛といった様々な疼痛に対して有効な新規鎮痛薬・治療法開発のシーズとなる可能性を明らかにした。更に、LPCAT2 阻害薬が鎮痛薬としてだけでなく、先行除痛のための重要な薬物となる可能性が示された。

最近、LPCAT2 阻害薬のプロトタイプが開発された。申請者らは、予備的な研究で阻害薬の単回投与で LPCAT2 ノックダウンと同様の疼痛緩和作用を認めており、LPCAT2 を標的とした新しい治療薬の現実のものとなりつつある。これからの進展が期待される。

申請者らは、口腔慢性炎症疾患の増悪に病巣局所の PAF が関与することを報告してきた (Shibata et al, *J Int Acad Periodontol*, 1999) 加えて、PAF 阻害薬は脊髄で痛覚を抑制し (Morita et al, *Pain* 2004; *Pain* 2008), 末梢組織においては抗炎症作用を示す (未発表)。口腔領域の炎症性・疼痛疾患 (歯周病, 歯髄炎, 顎骨骨髄炎, 口内炎等) における LPCAT2 阻害の有用性が示唆される。炎症の消退, 疼痛の緩和により, 新しい歯科保存療法の開発, 更には, がんの化学放射線療法における重大な副作用とされる口内炎の治療法開発の基盤となることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Kitayama T, Morita K, Motoyama N and Dohi T. Down-regulation of zinc transporter-1 in astrocytes induces neuropathic pain via the brain-derived neurotrophic factor -  $K^+$ - $Cl^-$  co-transporter-2 signaling pathway in the mouse spinal cord. *Neurochem Int.* 101:120-131, 2016. doi: 10.1016/j.neuint.2016.11.001. 査読あり / 謝辞記載あり

〔学会発表〕(計 9 件)

- 1) 本山直世, 森田克也, 永安慎太郎, 平田-土屋志津, 進藤 智, 西藤法子, 柴 秀樹, 土肥敏博. 血小板活性化因子(PAF)合成酵素 LPCAT2 阻害薬の難治性疼痛の発症と維持における役割 第 149 回日本歯科保存学会 2018 年度秋季学術大会 (京都) 2018.11. 1-2.
- 2) Motoyama N, Morita K, Asano S, Jodo Y, Shigaki M, Sanai M and Dohi T. Secreted extracellular miRNA, Let-7b-5p causes neuropathic pain via TLR7 in peripheral nerve injury. 18th World congress of basic and clinical pharmacology (Kyoto). Pharmacology for the future science, drug development and therapeutics. 2018.7. 1-6.
- 3) Morita K, Motoyama N, Kitayama T, Sanai M, Hashimoto M, Tsuchii A, Kato K, Kawai Y and Dohi T. Role of spinal LPCAT2, an inducible PAF synthesis enzyme on development and maintenance of painful peripheral neuropathy models in mice. 18th World congress of basic and clinical pharmacology (Kyoto). Pharmacology for the future science, drug development and therapeutics. 2018.7. 1-6.
- 4) Morita K, Motoyama N and Dohi T. Extracellular miRNA causes neuropathic pain via spinal TLR7 in peripheral nerve injury. The 90th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. (Nagasaki) 2017.3. 15-17.
- 5) Motoyama N, Morita K, Shiba H and Dohi T. Anti-allodynic effect of knockdown of spinal LPCAT2, an inducible PAF synthesis enzyme in neuropathic pain models in mice. 49th Annual Meeting of the Hiroshima University Dental Society, (Hiroshima) 2016.7.2.
- 6) 本山直世, 森田克也, 土肥敏博. 血小板活性化因子(PAF)合成酵素 LPCAT2 の難治性疼痛における役割 第 36 回 日本歯科薬物療法学会学術大会 (新潟) 2016.6. 18-19.
- 7) Morita K, Motoyama N, Kitayama T, Kanematsu T and Dohi T. Role of spinal LPCAT2, an inducible PAF synthesis enzyme on development and maintenance of painful peripheral neuropathy models in mice. The 89th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society (Yokohama) 2016.3. 9-11.
- 8) Dohi T, Morita K, Motoyama N and Shiraiishi S. Glycine transporters as novel targets in pain therapy. The 89th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society. (Yokohama) 2016.3. 9-11.

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：森田 克也  
ローマ字氏名：MORITA KATSUYA  
所属研究機関名：広島文化学園大学  
部局名：看護学部  
職名：教授  
研究者番号 (8 桁)：10116684

研究分担者氏名：土肥 敏博  
ローマ字氏名：DOHI TOSHIHIRO  
所属研究機関名：広島文化学園大学

部局名：看護学部  
職名：教授  
研究者番号(8桁): 00034182

研究分担者氏名：北山 友也  
ローマ字氏名：KITAYAMA TOMOYA  
所属研究機関名：武庫川女子大学  
部局名：薬学部  
職名：講師  
研究者番号(8桁): 60363082

研究分担者氏名：峯岡 茜 [辞退]  
ローマ字氏名：MINEOKA AKANE  
所属研究機関名：広島大学  
部局名：病院(歯)  
職名：助教  
研究者番号(8桁): 00452623

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。