

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11766

研究課題名(和文) 機械受容チャネルをターゲットとしたシェーグレン症候群患者の難治性疼痛の解明

研究課題名(英文) Study of intractable pain in Sjogren's syndrome as a target for mechanically-gated ion channel Piezo2.

研究代表者

岡田 明子 (OKADA-OGAWA, Akiko)

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号：10434078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：雄性NFS/sldマウスの生後3日目の胸腺を摘出し、唾液腺・涙腺に局限する自己免疫病変を発症させたシェーグレン症候群類似の病態を呈するシェーグレン症候群モデル(SSモデルマウス)を作製し、口腔乾燥による舌痛発症機序の解明を試みた。その結果、SSモデルマウスの唾液分泌量の低下による強い口腔乾燥により、舌粘膜組織の障害が生じてATPが漏出し、舌粘膜上皮におけるPiezo2チャネルとP2X2/3受容体が刺激される可能性が示唆された。また三叉神経節におけるTRPV4の関与も考えられた。機械受容チャネルとシェーグレン症候群における口腔乾燥由来の舌痛覚過敏との関連を解明するさらなる研究が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、強い口腔乾燥が舌組織を傷害し、機械受容チャネルであるPiezo2やP2X2/3受容体などが刺激され、舌の痛覚過敏を引き起こす可能性を示した。この結果は、これまで解明できなかった、シェーグレン症候群を含む口腔乾燥による難治性の舌痛に苦しんでいる患者に奏功する鎮痛剤の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Thymectomy on day 3 after birth was performed in male NFS/sld mice to produce Sjogren's syndrome (SS) model. SS is an autoimmune disease affecting the lacrimal and salivary glands and show severe dry mouth and burning pain in the mouth. We aimed to investigate the mechanism of tongue pain induced by dry mouth. In the result, tongue tissue was injured by severe dry mouth that was induced by decrease of salivary secretion in SS model. ATP might be leaked out from injured tissue and stimulate Piezo2 channel and P2X2/3 receptor. Besides, TRPV4 might be also involved in the mechanism of tongue pain induced by dry mouth. It is hoped that more research will be conducted in relation of mechanosensitive channel and tongue hyperalgesia induced by dry mouth in Sjogren's syndrome.

研究分野：神経生理学

キーワード：シェーグレン症候群 口腔乾燥 舌痛 Piezo2チャネル 三叉神経節 ATP P2X2/3受容体

様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで、神経障害性疼痛モデルラットを作製し、口腔顔面領域における疼痛異常発症の神経機構を解明してきた。その中で、口腔乾燥により神経障害性様の疼痛が舌に生じることを発見し、特に機械的痛覚過敏が生じることが分かった。この機械刺激を感知する機械受容チャネルの詳細は長年明らかにされなかったが、近年、機械受容チャネルとして Piezo2 チャネルの存在が明らかになった(Ranade et al., 2014, Nature; Coste et al., 2010, Science)。Piezo2 チャネルは哺乳類皮膚のメルケル細胞に存在し、機械刺激を電気シグナルに変換させる分子機構である。脊髄後根神経節神経細胞にも存在しており、触覚だけでなく機械刺激による痛覚にも関与していることが分かっている(Eijkelkamp et al., 2013 Nat. Commun)。しかし、Piezo2 チャネルの生理的機能はまだ不明な点が多く、臨床的意義はほとんど解明されていない。そこで本研究では、唾液腺障害により強い口腔乾燥を引き起こすシェーグレン症候群モデルマウス(Sjögren's syndrome; SS マウス)を用いて、口腔乾燥由来の舌痛と Piezo2 の関係を詳細に調べ、舌痛発症機序の解明を試みることにした。本研究は、機械受容チャネル Piezo2 の生体における生理的機能の一端を解明しようとするものであり、口腔乾燥由来の口腔内痛覚過敏に苦しんでいる患者に奏功する鎮痛剤の開発につながる可能性があると考えられた。

(Ranade et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. Nature 516, 121-125, 2014)

Coste et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science 330, 55-60, 2010

Eijkelkamp et al. A Role for Piezo2 in EPAC1-dependent Mechanical Allodynia. Nat. Commun 4, 1682, 2013)

2. 研究の目的

シェーグレン症候群は唾液腺障害による口腔乾燥症を呈し、口腔乾燥由来の口腔痛を引き起こす。シェーグレン症候群を含む口腔乾燥症患者は、国内に 800 万人存在しているといわれ、口腔乾燥由来の口腔内の接触痛に苦しんでいる。舌痛は特に食事や会話に困難が生じるため、日常生活に大きな支障をきたしている。しかし、その発症機構が明らかにされていないために有効な治療法も開発されていない。我々はこれまでに口腔顔面領域の疼痛発症メカニズムを明らかにしてきたが、その過程で口腔粘膜乾燥による口腔内組織細胞の障害に対し機械受容チャネルの変化が深く関与している可能性を発見した。そこで、本研究では末梢組織及び神経系における口腔乾燥由来の難治性疼痛に対する機械感受チャネルの関与を明らかにすることを目的とした。

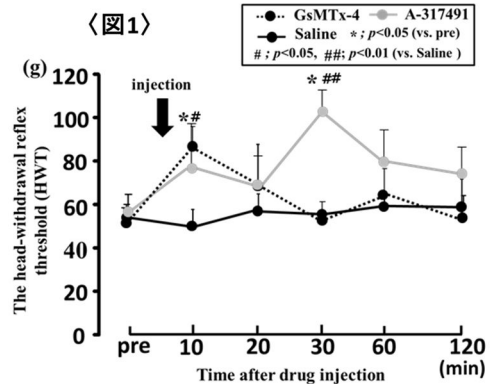
3. 研究の方法

Haneji らの方法(Haneji et al., J Immunol. 1994)に基づき、適麻酔下に NFS/sld 系雄性マウスの生後3日目に胸腺を摘出し、4週目に涙腺・唾液腺に局限する自己免疫病変を引き起こしたシェーグレン症候群モデルマウス(Sjögren's syndrome; SS 群)を作製した。また、同様に胸腺の露出まで行い、胸腺を摘出させない Sham 群を作製した。モデル作製の確認には、手術4週目のマウス涙腺と大唾液腺を摘出し、HE 染色を施して涙腺と大唾液腺に局限したリンパ球の過剰発現により行った。次に、フェノールレッド糸を両群の舌背に置き、湿潤により変色したフェノールレッド糸の長さを測定し唾液量とした。また、ATP 測定キットを用いて、唾液中 ATP 量の測定を行った。行動学的観察として、酸素混入2%イソフルランによる浅麻酔下で、両群マウスの舌に先端がフラットなフォースプスを用いて機械刺激を与えた。次に、温度刺激プローブを用いて、熱刺激を両群マウスの舌に与えた。それぞれの刺激に対する逃避反射行動が生じた刺激強度を反射閾値とした。次に、機械受容チャネル阻害剤である GsMTx-4、ATP 受容体 P2X2/3R の阻害剤である A-317491、TRPV4阻害剤である HC067047とそれぞれの溶媒液を SS マウス舌粘膜上皮に注入し、同様に、注入120分後まで機械刺激に対する HWT を測定した。免疫組織化学的解析として、両群マウスを十分深い麻酔下にて灌流固定して舌を取り出した。舌組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色による舌組織の形態学的観察を行った。さらに、メルケル細胞マーカーである抗 CK20抗体、抗 Piezo2 抗体、抗 P2X2/3R 抗体、神経線維マーカーである抗 PGP9.5抗体を用いて免疫反応を施した。舌

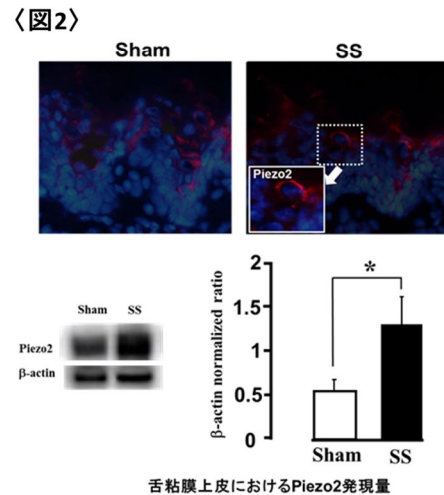
組織の Piezo2 染色には DAPI 染色にて核を可視化した。三叉神経節において、順行性トレーサーである 4% FluoroGold (FG) を舌に注入し、4 日後に同様にして三叉神経節を取り出し組織切片を作製した。FG にて標識された神経節細胞において、抗 Piezo2 抗体、抗 P2X2/3 抗体、抗 TRPV1 抗体、抗 TRPV4 抗体、侵害受容性神経細胞の興奮性マーカーである抗 pERK (anti-Phospho-P44/42-Map Kinase) 抗体と phosphorylated p38 (pp38)、多刺激疼痛受容体マーカーである抗 TRPV1 抗体を用いて免疫染色を施した。両組織切片とも Alexa488 と Alexa568 を用いて蛍光発色させ、2重免疫染色発現様式と発現量を共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いて詳細に解析した。また、GsMTx4 または 溶媒液 を SS マウスの舌および三叉神経節に局所投与し、上記同様の免疫組織学染色を施して各種タンパク質の陽性発現の変化を詳細に観察した。さらに、Western blot 法を用いて、両群マウスの舌組織及び三叉神経節よりタンパク質を抽出し、電気泳動法 (SDS-PAGE) によりメンブレンに転写して Piezo2, pERK, TRPV1 タンパク質を検出し定量した。

4. 研究成果

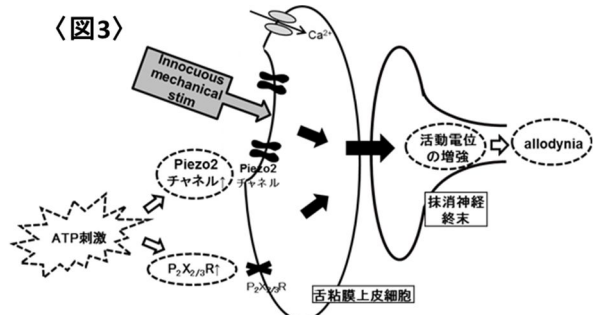
唾液腺の障害が認められる SS 群では、Sham 群と比較し唾液分泌量が有意に減少し舌の強い乾燥が認められた。また、舌の熱刺激に対する逃避反応閾値に変化がないにも関わらず、機械刺激に対する逃避反応閾値が低下していた。この結果は、シェーグレン症候群患者が舌の熱刺激痛よりも接触痛に苦しんでいる臨床症状と矛盾しない結果であった。次に SS 群の舌粘膜組織の変化を観察したところ Sham 群と比較し舌乳頭数が有意に減少しており、乾燥による舌粘膜上皮細胞の組織障害が生じており、両群においてリンパ球の浸潤は認められず炎症反応は認められなかった。また、舌粘膜上皮における PGP9.5 発現様式に変化はなく、自由神経終末の分布に変化は認められなかった。舌粘膜上皮細胞の障害により細胞内から ATP が漏出し、抹消神経における侵害受容器に作用している可能性が考えられ、SS マウスの唾液に含まれる ATP 量を測定したところ Sham 群と比較し有意な増加が認められた。さらに、GsMTx4 と A-317491 を舌に投与したところ、Sham 群と比較し SS 群の機械刺激に対する逃避反応閾値の低下が有意に抑制された (図 1)。



SS 群の舌粘膜上皮内のメルケル細胞における Piezo2 発現量と三叉神経節における Piezo2 発現量は有意に増加していたが (図 2), 三叉神経節の Piezo2 陽性発現細胞における pERK や pp38 の発現量の有意な増加は認められなかった。また、SS 群の舌および三叉神経節に GsMTx4 を局所投与したところ、Piezo2 発現量に有意な変化は認められなかった。また、SS 群の舌粘膜並びに三叉神経節における P2X2/3 の発現量は Sham 群と比較し増加傾向を示した。一方、SS 群の舌粘膜及び三叉神経節における TRPV1 発現量の変化は認められなかった。



以上の結果より、SS 群の唾液分泌量の低下による強い乾燥により舌粘膜組織の障害が生じて ATP が漏出し、舌粘膜上皮における Piezo2 チャンネルと P2X2/3 受容体が刺激される可能性が示唆された (図 3)。しかし、SS 群の舌における機械刺激に対する痛覚過敏の発症メカニズムを裏付けることはできなかった。そこで、追加実験として機械受容チャンネルの一つと考えられている TRPV4 の関与も調べた。その結果、TRPV4 阻害剤である HC067047 を舌に投与したところ、Sham 群



と比較し SS 群の機械刺激に対する逃避反応閾値の低下が有意に抑制された。また SS 群の三叉神経節において TRPV4 と p38 の陽性発現傾向が示され、SS 群の舌における機械的痛覚過敏に TRPV4 の関与が新たに考えられた。GsMTx4 は機械受容チャネル阻害剤であるが、Piezo2 だけでなく、Piezo チャネルファミリーの一つである Piezo1 も阻害することが分かっている。最近の報告では、侵害性機械刺激受容チャネルとして Piezo1 が注目されており、シェーグレン症候群における口腔乾燥由来の舌痛覚過敏との関連に対するさらなる研究の発展が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sekine N, Okada-Ogawa A, Asano S, Takanezawa D, Nishihara C, Tanabe N, Imamura Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Analgesic effect of gum-chewing in patients with the Burning Mouth Syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jui Yen Chen, Asako Kubo, Masamichi Shinoda, Akiko Okada-Ogawa, Yoshiki Imamura, Koichi Iwata	4. 巻 62
2. 論文標題 Involvement of TRPV4 ionotropic channel in tongue mechanical hypersensitivity in dry-tongue rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 13-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.18-0468.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shinoda M, Hayashi Y, Kubo A, Iwata K	4. 巻 62
2. 論文標題 Pathophysiological mechanisms of persistent orofacial pain.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 131-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.19-0373. Epub 2020 Mar 4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinoda M, Fujita S, Sugawara S, Asano S, Koyama R, Fujiwara S, Soma K, Tamagawa T, Matsui T, Ikutame D, Ando M, Osada A, Kimura Y, Kobayashi K, Yamamoto T, Kusama-Eguchi K, Kobayashi M, Hayashi Y, Iwata K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Suppression of Superficial Microglial Activation by Spinal Cord Stimulation Attenuates Neuropathic Pain Following Sciatic Nerve Injury in Rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/ijms21072390.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lee J, Ohara K, Shinoda M, Hayashi Y, Kubo A, Sugawara S, Asano S, Soma K, Kanno K, Ando M, Koyama R, Kimura Y, Sakanashi K, Iinuma T, Iwata K	4. 巻 21
2. 論文標題 Involvement of Satellite Cell Activation via Nitric Oxide Signaling in Ectopic Orofacial Hypersensitivity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041252.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohashi R, Shinozaki T, Sekine N, Watanabe K, Takanezawa D, Nishihara C, Ozasa K, Ikeda M, Noma N, Okada-Ogawa A, Imamura Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Time-dependent responses in brain activity to ongoing hot stimulation in burning mouth syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 170-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnugd.18-0431.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soma K, Shinoda M, Hayashi Y, Kanno K, Shirakawa T, Iwata K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Involvement of TNF in the enhancement of hypersensitivity in the adulthood-injured face associated with facial injury in infancy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Wada A, Abe O, Wang K, Svensson P.	4. 巻 46
2. 論文標題 An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Rehabil.	6. 最初と最後の頁 574-587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.12795.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 浅野早哉香, 岡田明子, 阿部郷, 佃亜由美, 今村佳樹	4. 巻 47
2. 論文標題 眼窩下神経結紮による神経障害性疼痛モデルラットにおける三叉神経脊髄路核尾側亜核ミクログリアとIFN- の関係	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯科麻酔学会雑誌	6. 最初と最後の頁 34-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada-Ogawa A, Sekine N, Watanabe K, Kohashi R, Asano S, Iwata K, Imamura Y.	4. 巻 61
2. 論文標題 Change in muscle hardness after trigger point injection and physiotherapy for myofascial pain syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 36-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnugd.17-0453. Epub 2018 Dec 20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwata K, Shinoda M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Role of neuron and non-neuronal cell communication in persistent orofacial pain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dent Anesth Pain Med.	6. 最初と最後の頁 77-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17245/jdapm.2019.19.2.77. Epub 2019 Apr 30.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe K, Noma N, Sekine N, Takanezawa D, Hirota C, Eliav E, Imamura Y	4. 巻 23
2. 論文標題 Association of somatosensory dysfunction with symptom duration in burning mouth syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Oral Investig	6. 最初と最後の頁 3471-3477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-018-2765-7. Epub 2018 Dec 19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda M, Kubo A, Hayashi Y, Iwata K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Peripheral and Central Mechanisms of Persistent Orofacial Pain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.01227. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara S, Shinoda M, Hayashi Y, Saito H, Asano S, Kubo A, Shibuta I, Furukawa A, Toyofuku A, Iwata K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Increase in IGF-1 Expression in the Injured Infraorbital Nerve and Possible Implications for Orofacial Neuropathic Pain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 6360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246360.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda M, Fukuoka T, Takeda M, Iwata K, Noguchi K	4. 巻 15
2. 論文標題 Spinal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion reverses reduction of Kv4.1-mediated A-type potassium currents of injured myelinated primary afferent neurons in a neuropathic pain model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Pain.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806919841196.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watase T, Shimizu K, Ohara K, Komiya H, Kanno K, Hatori K, Noma N, Honda K, Tsuboi Y, Katagiri A, Shinoda M, Ogiso B, Iwata K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Role of medullary astroglial glutamine synthesis in tooth pulp hypersensitivity associated with frequent masseter muscle contraction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806918763270. Epub 2018 Feb 15.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koniya H, Shimizu K, Ishii K, Kudo H, Okamura T, Kanno K, Shinoda M, Ogiso B, Iwata K.	4. 巻 60
2. 論文標題 Connexin 43 expression in satellite glial cells contributes to ectopic tooth-pulp pain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 493-499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnugd.17-0452.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lee J, Yamate C, Taira M, Shinoda M, Urata K, Maruno M, Ito R, Saito H, Gionhaku N, Iinuma T, Iwata K.	4. 巻 60
2. 論文標題 Prefrontal cortex activity during swallowing in dysphagia patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 329-335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnugd.17-0238. Epub 2018 May 24.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Urata K, Shinoda M, Ikutame D, Iinuma T, Iwata K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Involvement of transient receptor potential vanilloid 2 in intra-oral incisional pain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Dis.	6. 最初と最後の頁 1093-1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.12853. Epub 2018 Jun 8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa A, Shinoda M, Kubo A, Honda K, Akasaka R, Yonehara Y, Iwata K.	4. 巻 128
2. 論文標題 Endothelin Signaling Contributes to Modulation of Nociception in Early-stage Tongue Cancer in Rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 1207-1219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000002139.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito R, Shinoda M, Honda K, Urata K, Lee J, Maruno M, Soma K, Okada S, Gionhaku N, Iwata K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Tumor Necrosis Factor Alpha Signaling in Trigeminal Ganglion Contributes to Mechanical Hypersensitivity in Masseter Muscle During Temporomandibular Joint Inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Facial Pain Headache.	6. 最初と最後の頁 75-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11607/ofph.1854. Epub 2017 Nov 16.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe M, Shinoda M, Batbold D, Sugano N, Sato S, Iwata K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Peripheral Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Facilitates the Functional Recovery of Mechanical Nociception Following Inferior Alveolar Nerve Transection in Rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Facial Pain Headache.	6. 最初と最後の頁 229-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11607/ofph.2052. Epub 2018 May 15. PMID: 29767652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi S, Okada-Ogawa A, Sato Y, Shibuta-Suzuki I, Shinoda M, Imamura Y, Ono K, Iwata K.	4. 巻 647
2. 論文標題 Enhancement of ERK phosphorylation and photic responses in Vc/C1 neurons of a migraine model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci lett.	6. 最初と最後の頁 14-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet. 2017. 03. 023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡田明子、今村佳樹	4. 巻 94
2. 論文標題 歯科領域の痛み	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi S, Okada-Ogawa A, Sato Y, Shibuta-Suzuki I, Shinoda M, Imamura Y, Ono K, Iwata K	4. 巻 647
2. 論文標題 Enhancement of ERK phosphorylation and photic responses in Vc/C1 neurons of a migraine model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci lett.	6. 最初と最後の頁 14-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.03.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda K, Shinoda M, Kondo M, Shimizu K, Yonemoto H, Otsuki K, Akasaka R, Furukawa A, Iwata K.	4. 巻 158
2. 論文標題 Sensitization of TRPV1 and TRPA1 via peripheral mGluR5 signaling contributes to thermal and mechanical hypersensitivity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 1754-1764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000000973.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwata K, Katagiri A, Shinoda M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Neuron-glia interaction is a key mechanism underlying persistent orofacial pain.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 173-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.16-0858.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubo A, Shinoda M, Katagiri A, Takeda M, Suzuki T, Asaka J, Yeomans DC, Iwata K.	4. 巻 158
2. 論文標題 Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve injury through vasopressin-1A receptors of the rat trigeminal ganglia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 649-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000000808.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagashima H, Shinoda M, Honda K, Kamio N, Watanabe M, Suzuki T, Sugano N, Sato S, Iwata K.	4. 巻 13
2. 論文標題 CXCR4 signaling in macrophages contributes to periodontal mechanical hypersensitivity in Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806916689269.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada A, Shizukuishi T, Kikuta J, Yamada H, Watanabe Y, Imamura Y, Shinozaki T, Dezawa K, Haradome H, Abe O.	4. 巻 59
2. 論文標題 Altered structural connectivity of pain-related brain network in burning mouth syndrome- investigation by graph analysis of probabilistic tractography.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 525-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-017-1830-2. Epub 2017 Mar 30.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Batbold D, Shinoda M, Honda K, Furukawa A, Koizumi M, Akasaka R, Yamaguchi S, Iwata K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Macrophages in trigeminal ganglion contribute to ectopic mechanical hypersensitivity following inferior alveolar nerve injury in rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-017-1022-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noma N, Watanabe K, Sato Y, Imamura Y, Yamamoto Y, Ito R, Maruno M, Shimizu K, Iwata K	4. 巻 637
2. 論文標題 Botulinum neurotoxin type A alleviates mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve constriction injury in rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 96-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2016.11.043. Epub 2016 Nov 21.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koniya H, Shimizu K, Noma N, Tsuboi Y, Honda K, Kanno K, Ohara K, Shinoda M, Ogiso B, Iwata K. Role of Neuron-Glial Interaction Mediated by IL-1 in Ectopic Tooth Pain. J Dent Res. 97:467-475, 2017Noma N, Watanabe K, Sato Y, Imamura Y, Yamamoto Y, Ito R, Maruno M, Shimizu K, Iwata K.	4. 巻 637
2. 論文標題 Botulinum neurotoxin type A alleviates mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve constriction injury in rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 96-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2016.11.043. Epub 2016 Nov 21.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagashima H, Shinoda M, Honda K, Kamio N, Hasuike A, Sugano N, Arai Y, Sato S, Iwata K.	4. 巻 59
2. 論文標題 CXCR4 signaling contributes to alveolar bone resorption in Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 571-577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.16-0830. Epub 2017 Oct 31.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruno M, Shinoda M, Honda K, Ito R, Urata K, Watanabe M, Okada S, Lee J, Gionhaku N, Iwata K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Phosphorylation of p38 in Trigeminal Ganglion Neurons Contributes to Tongue Heat Hypersensitivity in Mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Facial Pain Headache.	6. 最初と最後の頁 372-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11607/ofph.1849. Epub 2017 Oct 3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara K, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Matsukawa Y, Dezawa K, Nakaya Y, Chen JY, Noma N, Oka S, Iwata K, Imamura Y.	4. 巻 58
2. 論文標題 Headache attributed to temporomandibular disorders and masticatory myofascial pain.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Oral Sci.	6. 最初と最後の頁 195-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.15-0491.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakaya Y, Tsuboi Y, Okada-Ogawa A, Shinoda M, Kubo A, Chen JY, Noma N, Batbold D, Imamura Y, Sessle BJ, Iwata K.	4. 巻 26
2. 論文標題 ERK-GluR1 phosphorylation in trigeminal spinal subnucleus caudalis neurons is involved in pain associated with dry tongue.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mol Pain.	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806916641680. Print 2016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 浅野早哉香、岡田明子、松川由美子、小林あずさ、阿部郷、佃亜由美、矢富香織、坪井栄達、今村佳樹
2. 発表標題 眼窩下神経結紮による神経障害性疼痛モデルラットにおける三叉神経脊髄路核尾側亜核ニューロンとIFN- の関係
3. 学会等名 第46回日本歯科麻酔学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田明子
2. 発表標題 シンポジウム「歯科における「診断」を考える」「歯の痛みの診断 非歯原性疼痛を考える」
3. 学会等名 第31回日本口腔診断学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田明子
2. 発表標題 シンポジウム「口腔領域の原因不明痛に迫る 難治性疼痛の病態とその対応」非歯原性歯痛の分類・診断と治療法について
3. 学会等名 第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田明子, 松川由美子, 河野春奈, 小林あずさ, 佃亜由美, 矢富香織, 坪井栄達,
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルラットにおける舌痛発生機序の解明
3. 学会等名 第44回歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岡田明子
2. 発表標題 神経障害性疼痛 - 中枢神経における神経障害性疼痛 -
3. 学会等名 第21回日本口腔顔面痛学会学術大会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akiko Okada-Ogawa, Yoshiki Imamura, Koichi Iwata
2. 発表標題 Study of the neuronal mechanism of tongue pain in a mice model of Sjogren's syndrome.
3. 学会等名 16th world congress on pain (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岡田明子
2. 発表標題 神経障害性疼痛の発症機序
3. 学会等名 神経障害性疼痛関連歯科学会合同シンポジウム2016(招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計5件

<p>1. 著者名 福島和昭、一戸達也、北畑洋、嶋田昌彦、金子謙、佐久間泰司、瀬尾憲司、原田純、佐藤曾士、川合宏仁、大井良之、松浦信幸、智原栄一、佐藤健一、飯島毅彦、佐野公人、渋谷鑑、山口秀紀、深山治久、百田義弘、藤澤俊明、前田茂、入舩正浩、吉田充広、櫻井学、松木由起子、半田俊之、正木英二、河原博、澁谷徹、今村佳樹、岡田明子</p>	<p>4. 発行年 2019年</p>
<p>2. 出版社 医歯薬出版株式会社</p>	<p>5. 総ページ数 614</p>
<p>3. 書名 歯科麻酔学 第8版</p>	
<p>1. 著者名 五十嵐千浪、江島堅一郎、岡田明子、川嶋祥史、澤田久仁彦、志賀博、高津国樹、高橋富久、月村直樹、野間昇、濱田良樹、本田美知子、山寺智美、依田哲也</p>	<p>4. 発行年 2018年</p>
<p>2. 出版社 メディア株式会社</p>	<p>5. 総ページ数 153</p>
<p>3. 書名 顎関節症 診療ハンドブック 改訂版</p>	
<p>1. 著者名 古谷野潔、和気裕之、久保田英朗、小林 馨、高木律男、岡田明子</p>	<p>4. 発行年 2018年</p>
<p>2. 出版社 医歯薬出版株式会社</p>	<p>5. 総ページ数 197</p>
<p>3. 書名 新編顎関節症 改訂版</p>	
<p>1. 著者名 小谷順一郎、砂田勝久、足立裕康、足立了平、鮎瀬卓郎、飯島毅彦、一條智康、今村佳樹、上中清隆、上野尚雄、宇佐美雄司、岡崎定司、岡田明子、柿本和俊、唐木田一成、河合峰雄、川田達、川原幹夫、菊谷武、岸本直隆</p>	<p>4. 発行年 2017年</p>
<p>2. 出版社 未永出版</p>	<p>5. 総ページ数 263</p>
<p>3. 書名 新訂版 知りたいことがすぐわかる高齢者歯科医療 第2版</p>	

1. 著者名 井川雅子、石垣尚一、今村佳樹、岩田幸一、岡田明子、岡本圭一郎、柿木隆介、小見山道、金銅英二、坂本英治、佐々木啓一、篠田雅路、嶋田昌彦、瀬尾憲司、田代晃正、野間昇、福田謙一、矢谷博文、山田和男、和嶋浩一	4. 発行年 2016年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 264(57-61、108-113)
3. 書名 口腔顔面痛の診断と治療ガイドブック第2版-性差と痛み,局所麻酔薬-	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩田 幸一 (IWATA Koichi) (60160115)	日本大学・歯学部・教授 (32665)	
研究分担者	今村 佳樹 (IMAMURA Yoshiki) (90176503)	日本大学・歯学部・教授 (32665)	