

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：32665

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15783

研究課題名(和文) 蛍光標識した摂食関連ペプチドの投与による受容体発現量とカルシウム応答の相関解析

研究課題名(英文) Relationship between receptor expression revealed by rhodamine-labeled peptides and calcium responses in cortical neurons

研究代表者

小林 真之 (KOBAYASHI, Masayuki)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：00300830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、摂食関連タンパク質による味覚野ニューロンの興奮性の調節機構の研究過程で、単一ニューロンもしくは一対一のシナプス結合に対するアゴニストの効果が大きいものとほとんどないものがあることを見出した。その原因として、島皮質ニューロンに発現する受容体が均質ではなく発現密度が大きく異なることが考えられる。そこで本研究では、蛍光標識をしたオレキシンを大脳皮質に投与し、その蛍光輝度と神経細胞応答(カルシウム信号)との相関について2光子励起顕微鏡を用いて解析した。その結果、オレキシン受容体の発現量がカルシウム応答の大きさを決定する一要因であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Neural responses to a ligand exhibit a wide variation from neuron to neuron, however, underlying mechanisms of the response variation remains unclear. One possible mechanism is a variation of the number of receptors expressed in each neural membrane. To examine this hypothesis, we synthesized rhodamine-labeled orexin A compound, which enabled us to quantify the amount of orexin binding to orexin receptors, OX1 and OX2. Application of rhodamine-labeled orexin A to the cortical surface heterogeneously increased both the intensity of the rhodamine fluorescence and $[Ca^{2+}]_i$. We classified neurons into high- and low-responding neurons based on the peak amplitude of $[Ca^{2+}]_i$ increase. Intensity of the rhodamine fluorescence in high-responding neurons was significantly larger than that in low-responding neurons. These results suggest that a part of mechanisms for varying neural responses including $[Ca^{2+}]_i$ increases are the diversity of the amount of receptor expression in the neural membrane.

研究分野：神経生理学

キーワード：オレキシン 島皮質 カルシウム・イメージング Gタンパク質 ロードミン 受容体

1 . 研究開始当初の背景

島皮質は、味覚や口腔内の痛覚、温度感覚、内臓感覚など多様な感覚情報を処理する大脳皮質の一領野であり、我々は島皮質局所回路の情報処理機構や神経修飾物質による調節機構を明らかにしてきた。

摂食関連タンパク質による味覚野ニューロンの興奮性の調節機構の研究過程で、我々は単一ニューロンもしくは一対一のシナプス結合に対する各種アゴニストの効果を調べると、その効果がないものもあれば、非常に強い効果が認められることがあることを見出した。個々のニューロンやシナプスにおいてアゴニストの効果は異なる原因として、島皮質ニューロンに発現する受容体が均質ではなく発現密度が大きく異なることが考えられるが、その機構を明らかにすることは極めて困難であった。

そこで新たな戦略として、蛍光物質で標識したアゴニストを投与することによってアゴニストの受容体への結合量を定量化することを発案し、ニューロン活動を細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇として捉えるカルシウム・イメージング法と同時計測することを着想するに至った。

2 . 研究の目的

(1) ローダミン標識ソマトスタチン

我々はまず、蛍光物質でラベリングされたペプチドが神経細胞周囲に集積する様子が2光子励起顕微鏡によって観察できるかを確認するため、合成に成功していたローダミン標識ソマトスタチンを合成し脳内に注入し、ソマトスタチン受容体の発現量を定量出来るか否かを検討した。

(2) ローダミン標識オレキシン A

オレキシン受容体は主に $G_{q/11}$ タンパクと共役しており、オレキシンがオレキシン受容体に結合すると、細胞内で IP_3 が産生され、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇することが報告されている (Sakurai et al., 1998; Zhu et al., 2003; Ozcan et al., 2010)。細胞内カルシウム濃度に依存して蛍光強度が増大するカルシウム指示タンパクの GCaMP6s を主に興奮性神経細胞に発現している遺伝子改変マウス (GCaMP6s マウス) はカルシウム指示薬の注入による技術的な染色の偏りを回避でき、かつその応答は大きいためオレキシンが誘発するカルシウム応答を捉えるのに適切と考えた。そこで、ローダミン標識オレキシン A を合成し、GCaMP6s マウスを用いてオレキシン受容体に着目した検討を行った。ローダミン標識オレキシン A が誘発するカルシウム応答が大きいニューロンでもし、発現している受容体数が多ければ、そのニューロンではローダミンの集積量が応答の小さいニューロンと比べて大きくなること

が予想される。この仮説を検証する目的で、2光子励起顕微鏡によるカルシウム・イメージングを行った。

3 . 研究の方法

(1) ローダミン標識ソマトスタチン

実験には、興奮性、抑制性ニューロンを区別するため、GABA 性ニューロンに Venus 蛍光タンパクを発現した遺伝子改変ラットを用いた。ウレタンによる全身麻酔を行ったラットの島皮質上の頭蓋骨に小さな開窓を行い、ガラス電極を用いて $10 \mu M$ のローダミン標識ソマトスタチンを2光子励起顕微鏡観察下で微量注入し、30分後、ローダミンの局在を興奮性、抑制性ニューロン別に2光子励起顕微鏡を用いて観察した。

(2) ローダミン標識オレキシン A

実験には細胞内カルシウム濃度をイメージングできる GCaMP6s マウスを用いた。内因性生理活性ペプチドのオレキシンは摂食行動、睡眠制御に関わることが知られている。また、それら以外にも疼痛制御等、多様な生理的機能を担っている可能性が報告されている。疼痛の情報処理には島皮質が関与することが指摘されており、また、オレキシン性の投射があることから、本研究では島皮質に着目し検討を行った。

ウレタンによって全身麻酔をした GCaMP6s マウスの島皮質上の頭蓋骨に小さな開窓を行い、注意深く硬膜を除去した。その後、ニューロンの自然発火を抑制するため、 $1 \mu M$ テトロドトキシン (TTX) を前処置した。自然発火が抑制された後、 $10 \mu M$ のローダミン標識オレキシン A を表面から投与し、個々のニューロンの GCaMP6s の輝度変化とローダミンの蛍光輝度上昇を2光子励起顕微鏡によって観察した。

4 . 研究成果

(1) ローダミン標識ソマトスタチン

脳表から $200 \sim 250 \mu m$ の大脳皮質 2/3 層の興奮性、抑制性ニューロン周囲の集積に応じて、ローダミン蛍光の輝度の上昇が乏しい陰性ニューロン、輝度の上昇が認められる陽性ニューロン、強い蛍光輝度の上昇を認めた強陽性ニューロンに分別し、集計した。観察した 296 個の興奮性ニューロンのうち、約 1/3 のニューロンが陽性であり、残る約 2/3 のニューロンは陰性であった。一方で、160 個の抑制性ニューロンを観察した結果、23% が強陽性、37% が陽性、残る 40% は陰性となった。

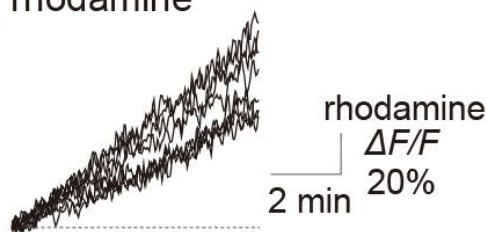
この結果から、蛍光ソマトスタチンは興奮性、抑制性いずれにおいても個々のニューロンに対して集積状況が異なり、このばらつきが薬物の効果、この場合ソマトスタチンの効果をばらつかせる可能性が示唆された。また、

強陽性のニューロンは抑制性ニューロンのみにおいて観察された。抑制性ニューロンには、ソマトスタチン陽性細胞が存在し、その回路に取り込まれた可能性が否定できず、蛍光標識ペプチドを用いた検討では、受容体に結合するもの以外も考慮する必要があることが示唆された。

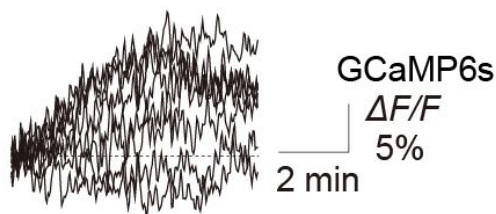
(2) ローダミン標識オレキシン A

ローダミン標識オレキシン A を脳表から処置すると、多くのニューロンでカルシウム応答が誘発されたが、その応答の大きさにはばらつきが認められた。そこで、観察したニューロンを、そのカルシウム応答の大きさに応じて高応答ニューロンと、低応答ニューロンに分類した。そして、それぞれのニューロン周囲のローダミン蛍光輝度を解析した。その結果、高応答ニューロンでは低応答ニューロンと比較して、ニューロン周囲のローダミン蛍光輝度が有意に高いことが示された(図)。

A rhodamine



B GCaMP6s



C

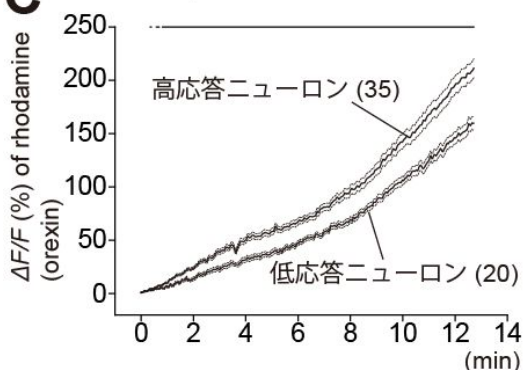


図. 計 8 個の島皮質ニューロンが示した rhodamine 蛍光輝度上昇の経時変化(A)と、それに伴うカルシウム応答(B)例。(C)この 8 個を含む 55 個のニューロンを高応答ニューロンと低応答ニューロンに分類し、rhodamine 蛍光輝度上昇を比較した。その結果、高応答ニューロンでは帝王等ニューロンと比較して rhodamine 蛍光輝度上昇が高かった。グラフ上端のラインは、統計学的に有意な差を認めた時間を示す。

このことから、前述の仮説通りニューロン毎に発現しているオレキシン受容体の発現数がカルシウム応答の大きさを決定するのに寄与していることが示唆された。一方で、一部のニューロンではカルシウム応答が小さいにもかかわらず、高いローダミン蛍光輝度値を示すものや、逆に、カルシウム応答が大きいにもかかわらず、低いローダミン蛍光輝度値を示すニューロンが存在した。

以上のことから、アゴニストが誘発する細胞内応答の大きさを決定する因子として受容体数が関与するが、それが全てでは無く、細胞内の応答の大きさを決定する因子として他の要素、例えば細胞内のカスケードに絡む因子等が存在する可能性が考えられる。今後、さらにアゴニストの効果が個々のニューロンで異なる理由はさらに検討が必要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

- 1) Zama M, Hara Y, Fujita S, Kaneko T, Kobayashi M (2018) Somatotopic organization and temporal characteristics of cerebrocortical excitation in response to nasal mucosa stimulation with and without an odor in the rat: an optical imaging study. *Neuroscience*, 377, 77-86. 査読あり
- 2) Kato R, Yamanaka M, Kobayashi M (2018) Application of unfolding transformation in the random matrix theory to analyze in vivo neuronal spike firing during awake and anesthetized conditions. *J Pharmacol Sci*, 136, 172-176. 査読あり
- 3) Kobayashi M (2018) Mechanisms of orofacial sensory processing in the rat insular cortex. *J Oral Biosci*, in press. 査読あり
- 4) Fujita S, Kaneko M, Nakamura H, Kobayashi M (2017) Spatiotemporal profiles of proprioception processed by the masseter muscle spindles in rat cerebral cortex: an optical imaging study. *Front Neural Circuit*, 11, 4. 査読あり
- 5) Aoki R, Kato R, Fujita S, Shimada J, Koshikawa N, Kobayashi M (2017) Phase-dependent activity of neurons in the rostral part of the thalamic reticular nucleus with saccharin intake in a cue-guided lever-manipulation task. *Brain Res*, 1658, 42-50. 査読あり
- 6) Minoda A, Mizoguchi N, Kobayashi M, Suda N, Muramoto K (2017) Intracortical signal processing of periodontal ligament sensations in rat. *Neuroscience*, 355, 212-224. 査読あり
- 7) Kaneko M, Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2017) Physiological profiles of cortical responses to mechanical stimulation

- of the tooth in the rat: An optical imaging study. *Neuroscience*, 358, 170-180. 査読あり
- 8) Murayama S, Yamamoto K, Kaneko M, Ogiso B, Kobayashi M (2017) Ablation of C-fibers decreases quantal size of GABAergic synaptic transmission in the insular cortex. *Neuroscience*, 365, 179-191. 査読あり
 - 9) Takei H, Yamamoto K, Bae YC, Shirakawa T, Kobayashi M (2017) Histamine H₃ heteroreceptors suppress glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the rat insular cortex. *Front Neural Circuits*, 11, 85. 査読あり
 - 10) Kobayashi M, Horinuki E (2017) Neural mechanisms of nociception by orthodontic treatment. *J Oral Sci*, 59, 167-171. 査読あり
 - 11) Kobayashi M, Oi Y (2017) Actions of propofol on neurons in the cerebral cortex. *J Nippon Med Sch*, 84, 165-169. 査読あり
 - 12) Horinuki E, Yamamoto K, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Sequential changes in cortical excitation during orthodontic treatment. *J Dent Res*, 95, 897-905. 査読あり
 - 13) Yokota E, Koyanagi Y, Nakamura H, Horinuki E, Oi Y, Kobayashi M (2016) Opposite effects of mu and delta opioid receptor agonists on excitatory propagation induced in rat somatosensory and insular cortices by dental pulp stimulation. *Neurosci Lett*, 628, 52-58. 査読あり
 - 14) Kato R, Yamanaka M, Yokota E, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Spike timing rigidity is maintained in bursting neurons under pentobarbital-induced anesthetic conditions. *Front Neural Circuits*, 10, 86. 査読あり
 - 15) Yokota E, Koyanagi Y, Yamamoto K, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Opioid subtype- and cell type-dependent regulation of inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. *Neuroscience*, 339, 478-490. 査読あり
 - 16) Kaneko K, Koyanagi Y, Oi Y, Kobayashi M (2016) Propofol-induced spike firing suppression is more pronounced in pyramidal neurons than in fast-spiking neurons in the rat insular cortex. *Neuroscience*, 339, 548-560. 査読あり
 - 17) Kohnomi S, Ebihara K, Kobayashi M (2016) Suppressive regulation of lateral inhibition between medium spiny neurons via dopamine D1 receptors in the rat nucleus accumbens shell. *Neurosci Lett*, 636, 58-63. 査読あり

[学会発表](計 58 件)

- 1) 小林真之 (2017) What happens in the cerebral cortex of the trigeminal nerve-injured animals?- Pathophysiological mechanisms and a pharmacological approach-. 第 90 回日本薬理学会年会企画シンポジウム
- 2) 小林真之 (2017) 島皮質における口腔顔面

- 感覚の制御機構解明に向けて. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会ライオン賞受賞講演
- 3) Kobayashi M (2017) What happens in the insular cortex by trigeminal nerve injury? 第 94 回日本生理学会シンポジウム
 - 4) Kaneko M, Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2017) Differences in cortical excitation profiles between mechanical and electrical stimulation of the periodontal ligament. *Neuropathic Pain 2017*
 - 5) Usui M, Oi Y, Kobayashi M (2017) Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. *Neuropathic Pain 2017*
 - 6) Murayama S, Ogiso B, Kobayashi M (2017) Driving dynamics of membrane potential response to dental pulp stimulation in vivo targeted patch clamp recording in the rat insular cortex. *Oral Neuroscience 2017*
 - 7) Murayama S, Yamamoto K, Ogiso B, Kobayashi M (2017) Nociceptive input imbalance mediated by ablation of C-fibers causes plastic change of GABAergic neuronal circuits in the insular cortex. *Society for Neuroscience Meeting 2017*
 - 8) Ohtani S, Fujita S, Kobayashi M, Hasegawa K, Tonogi M (2017) Correlation between fluorescent intensity of rhodamine-labeled orexin and calcium responses of neurons in the insular cortex. The 11th Sleep Respiration Forum in Hawaii combined with Hawaii Sleep Society
 - 9) Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2017) Orthodontic force changes response properties of excitatory and inhibitory neurons in the somatosensory and insular cortices. 30th Taiwan Association of Orthodontists annual meeting.
 - 10) 臼井緑, 横田英子, 大井良之, 小林真之 (2017) Orexinergic modulation of GABAergic synaptic transmission in the rat insular cortex. 第90回日本薬理学会
 - 11) 金子茉莉, 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2017) Mechanical stimulation of the periodontal ligament changes spatiotemporal profiles of cortical excitation during experimental tooth movement. 第90回日本薬理学会
 - 12) 富山勝則, 加藤梨紗子, 青野悠里, 三枝禎, Waddington J, 小林真之 (2017) Orofacial movements and locomotion in mice treated chronically with MPTP. 第90回日本薬理学会
 - 13) 山本清文, 小林真之 (2017) N- and P/Q-type calcium channels determine short-term plasticity of the GABAergic synapses in the rat insular cortex. 第90回日本薬理学会
 - 14) 大谷紗織, 藤田智史, 外木守雄, 小林真之 (2017) 蛍光標識ペプチドの集積を利用した受容体と細胞応答の相関解明に向けた新規

- アプローチ. 第69回日本大学歯学会総会・学術大会
- 15) 金子啓介, 大井良之, 小林真之 (2017) ラット大脳皮質に存在するコリン作動性ニューロンの役割. 第69回日本大学歯学会総会・学術大会
 - 16) 金子茉莉, 堀貫恵利, 小林真之, 清水典佳 (2017) 歯の実験的移動は大脳皮質の体部位局在地図を変化させる. 第69回日本大学歯学会総会・学術大会
 - 17) 村山翔太, 小木曾文内, 小林真之 (2017) Ablation of unmyelinated C-fibers modulates of GABAergic transmission in insular cortex. 第69回日本大学歯学会総会・学術大会
 - 18) 村山翔太, 林誠, 小林真之, 小木曾文内 (2017) 無髄神経欠損モデルラットにおける島皮質の抑制性神経伝達機構の変化. 第146回日本歯科保存学会
 - 19) 臼井緑, 横田英子, 大井良之, 小林真之 (2017) ラット島皮質における抑制性シナプス伝達に対するオレキシンの作用. 第64回日本麻酔学会
 - 20) 金子啓介, 小柳裕子, 大井良之, 小林真之 (2017) ラット無顆粒島皮質における錐体細胞および抑制性介在ニューロンの電気生理学的膜特性に及ぼすプロポフォールの影響. 第64回日本麻酔学会
 - 21) Usui M, Oi Y, Kobayashi M (2017) Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. 第40回日本神経科学学会
 - 22) Yamamoto K, Kobayashi M (2017) N- and P/Q- type calcium channels differentially regulate short-term plasticity in rat cortical inhibitory synapses. 第40回日本神経科学学会
 - 23) 中谷有香, 岩田幸一, 小林真之 (2017) 舌乾燥に起因する三叉神経脊髄路核尾側亜核のAMPA受容体のリン酸化. 第136回日本薬理学会関東部会
 - 24) 臼井緑, 大井良之, 小林真之 (2017) Orexin facilitates GABAergic inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. 第59回歯科基礎医学会学術大会
 - 25) 坐間学, 堀貫恵利, 金子忠良, 小林真之 (2017) Infraorbital nerve injury facilitates the excitatory propagation evoked by the stimulation of orofacial regions in insular cortex. 第59回歯科基礎医学会学術大会
 - 26) 中谷有香, 山本清文, 小林真之 (2017) 三叉神経脊髄路核尾側亜核第1層に存在する興奮性及びおよび抑制性ニューロンの膜特性. 第59回歯科基礎医学会学術大会
 - 27) 藤田智史, 小林真之 (2017) ラット皮質における咬筋筋紡錘刺激に反応する興奮伝播の時空間的特徴. 第59回歯科基礎医学会学術大会
 - 28) 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2017) Experimental tooth movement increases the excitability of excitatory and inhibitory neurons in the insular cortex. 第59回歯科基礎医学会学術大会
 - 29) 山本清文, 小林真之 (2017) The agranular insular cortical fast-spiking interneurons receive excitatory inputs from the piriform cortex. 第59回歯科基礎医学会学術大会
 - 30) 金子茉莉, 小林真之, 清水典佳 (2017) 歯の実験的移動にともなう大脳皮質の体部位局在の変化. Orthodontic treatment induces plastic changes of somatotopic organization in the cerebral cortex. 第76回日本矯正歯科学会
 - 31) 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2017) 矯正力は島皮質ニューロンの歯根膜電気刺激に対する応答を増大させる. 第76回日本矯正歯科学会
 - 32) 大谷紗織, 藤田智史, 小林真之, 長谷川功紀, 外木守雄 (2017) Rhodamine標識オレキシンの蛍光強度とニューロンのカルシウム応答との相関. 第16回日本睡眠歯科学会総会・学術集会
 - 33) 藤田智史, 小林真之 (2017) ローダミン標識オレキシンの用いた島皮質ニューロンの受容体数とカルシウム応答の相関の解析. 第11回三叉神経領域の感覚—運動統合機構研究会
 - 34) 中谷有香, 山本清文, 小林真之 (2017) 光遺伝学的手法による島皮質から三叉神経脊髄路核尾側亜核への投射経路の機能解明. 第95回日本生理学会
 - 35) 小林真之 (2016) コリン作動性ニューロンによる側坐核の機能調節. 第58回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム
 - 36) 小林真之 (2016) 矯正力負荷によって生じる大脳皮質における興奮伝播の変化. 第58回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム
 - 37) 溝口尚子, 小林真之, 村本和世 (2016) 味覚と嗅覚の皮質内情報統合機構. 第58回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム
 - 38) Nakamura H, Kobayashi M, Shirakawa T (2016) Spatiotemporal profiles of nociceptive information processing of dental pulp in rat cerebral cortex. 10th Biennial Conference of the Pediatric Dentistry Association of Asia
 - 39) Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K (2016) The gustatory response is accelerated by the olfactory information in rat insular cortex. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016)
 - 40) Murayama S, Kobayashi M (2016) Depression of GABAergic synaptic transmission in the insular cortex of the capsaicin-treated rats. Oral Neuroscience 2016
 - 41) Fujita S, Kato R, Nakamura H, Kaneko M, Kobayashi M (2016) Changes of neural activity responding to dental pulp stimulation

- in an inferior alveolar nerve transection model. International Congress on Orofacial Pain 2016
- 42) Kaneko M, Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2016) Spatiotemporal profiles of cortical excitation induced by mechanical stimulation of the periodontal ligament during experimental tooth movement. International Congress on Orofacial Pain 2016
- 43) Murayama S, Kobayashi M, Ogiso B (2016) Changes of insular cortical local circuits in the model rats that receive ablation of unmyelinated primary sensory fibers by capsaicin injection. International Congress on Orofacial Pain 2016
- 44) Adachi K, Kobayashi M, Sakagami H (2016) Involvement of GABAergic transmission in the sensory processing in the agranular insular cortex. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience
- 45) Horinuki E, Fujita S, Shimizu N, Kobayashi M (2016) Sequential changes in rat cortical excitation during experimental tooth movement. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience
- 46) Kaneko K, Koyanagi Y, Oi Y, Kobayashi M (2016) Propofol-mediated spike firing suppression is more sensitive in pyramidal neurons than in fast-spiking interneurons in the rat insular cortex. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience
- 47) Kato R, Yamanaka M, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Spike timing rigidity is maintained in bursting neurons under pentobarbital-induced anesthetic conditions. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience
- 48) Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K (2016) Modification of the gustatory responses in rat insular cortex by the olfactory stimulation. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience
- 49) Yokota E, Oi Y, Kobayashi M (2016) Mu and delta opioidergic modulation of inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience
- 50) 山本清文, 小林真之 (2016) 島皮質における抑制性シナプス伝達の短期可塑性に対する電位依存性カルシウムチャンネルサブタイプの役割. 第134回日本薬理学会関東部会
- 51) 横田英子, 大井良之, 小林真之 (2016) μ および δ オピオイド受容体による無顆粒島皮質における抑制性シナプス伝達修飾作用の解明. 第134回日本薬理学会関東部会
- 52) 堀貫恵利, 小林真之, 越川憲明, 清水典佳 (2016) 矯正力負荷による歯根膜の炎症は大脳皮質感覚野の興奮性を増大する. 第75回東京矯正歯科学会大会
- 53) 金子茉莉, 堀貫恵利, 清水典佳, 小林真之 (2016) The spatial profiles of cortical excitation induced by mechanical stimulation of the periodontal ligament. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会
- 54) 村山翔太, 小林真之 (2016) 無髄神経欠損モデルラットにおける島皮質局所回路の変化. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会
- 55) 堀貫恵利, 小林真之, 越川憲明, 清水典佳 (2016) 矯正力負荷下の歯根膜刺激に対する大脳皮質の神経応答. 第58回歯科基礎医学会学術大会・総会
- 56) 村山翔太, 武市収, 清水康平, 小林真之, 小木曾文内 (2016) 無髄神経欠損モデルラットにおける島皮質局所回路の変化. 第145回日本歯科保存学会
- 57) 金子茉莉, 堀貫恵利, 小林真之, 清水典佳 (2016) 歯根膜機械刺激によって誘発される大脳皮質体性感覚野および島皮質の応答特性. 第75回日本矯正歯科学会
- 58) 堀貫恵利, 小林真之, 越川憲明, 清水典佳 (2016) 矯正力は歯根膜電気刺激に対する大脳皮質神経応答を変化させる. 第75回日本矯正歯科学会
- 〔図書〕(計0件)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)
- 〔その他〕
- ホームページ等
<http://www2.dent.nihon-u.ac.jp/pharmacology/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 小林 真之 (KOBAYASHI, Masayuki)
 日本大学・歯学部・教授
 研究者番号: 00300830
- (2) 研究分担者
 長谷川 功紀 (HASEGAWA, Kouki)
 京都薬科大学・薬学部・准教授
 研究者番号: 50525798
- 崔 翼龍 (CUI, Yilong)
 理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤
 研究センター・ユニットリーダー
 研究者番号: 60312229