

令和 4 年 4 月 10 日現在

機関番号：74302

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01586

研究課題名(和文) LPAシグナル制御薬の慢性疼痛診断・治療基盤研究

研究課題名(英文) LPA signaling molecules and basic diagnostic and therapeutic studies on chronic pain

研究代表者

植田 弘師 (UEDA, HIROSHI)

一般財団法人生産開発科学研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：00145674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経傷害性および化学療法剤性の神経障害性疼痛(NeuP)、線維筋痛症(FM)モデルに加えてあらたに糖尿病性、脳梗塞+脳出血型脳卒中、脊髄損傷型モデルでLPAシグナルの遺伝子欠損や拮抗薬が異常痛を遮断することを示した。これらのモデルにおいてLPAシグナルが慢性疼痛の形成と維持にも関与することをLC-MS/MSやMS-imagingによるLPA解析により証明した。FMマウス脾臓T細胞はナイーブマウスに疼痛過敏を誘発させることから、脳の疼痛メモリーが末梢脾臓にも移行して全身性疼痛を形成する新たなフィードフォワード機構となっていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LPAシグナルがほぼ全ての慢性疼痛の形成と維持に関与することを初めて明らかにして以来(Nature Med 2004)、一貫してその役割の証明を継続し、その正当性確かめる我が国発の独創的な研究となっている。疼痛解析における新しい動物モデルや評価系についても開発を続け、すべてがこれまでの仮説を証明することに成功している。本研究では国内外で主張されている末梢性の免疫機構の関与も全身性疼痛におけるフィードフォワード機構という枠組みにおいてキチンと組み込むことにも成功している。こうした研究は難治性と呼ばれる慢性疼痛を症状抑制治療でなく根治療法の足がかりを形成するいみにおいて高い価値がある。

研究成果の概要(英文)：In addition to the cases with nerve injury-induced and chemotherapy-induced neuropathic pain (NeuP), the present study revealed that LPA signaling plays crucial roles in diabetic NeuP, thrombosis+hemorrhage-type poststroke pain and post spinal cord injury-induced central NeuP. The studies were also proved by the measurement of LPA molecules by LC-MS/MS and MS-imaging. The blockade of LPA signaling was also found to show therapeutic actions against established chronic pain. Astrocyte activation and chemokine production were proved to play roles in the chronic pain maintenance. The fact that splenic T cells from FM model mice caused a hyperalgesia in naive mice indicates that brain pain memory is transmitted to the peripheral immune system.

研究分野：疼痛治療学

キーワード：LPA 神経障害性疼痛 線維筋痛症 糖尿病性神経障害性疼痛 脳卒中後痛 脳画像解析 免疫 創薬

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

慢性痛は神経回路可塑性を駆動させ、「痛みメモリー」を構築するために、症状を抑制するのみの鎮痛薬の生涯にわたっての服用は新たな副作用を招く可能性があることから、積極的に「痛みメモリー」を消去させる創薬が望まれている。これまでの科学研究費基盤研究(S)と(A)では慢性疼痛病態形成の神経系でのリゾホスファチジン酸(LPA)シグナルの上流と下流に関連する一連の要素および慢性疼痛のフィードフォワード機構解明に成功した。本研究申請者は国家プロジェクトである長崎大学創薬拠点長を務めているが、そのプロジェクトの一つとして複数のLPA受容体や特異的合成酵素群に対する阻害剤を独自に開発してきているが、それらに共通するのは、これらの制御薬は正常の疼痛閾値には影響しないが、繰り返し投与することで一度形成された痛みメモリーを完全に消去できるという事を示してしている。すなわち、「痛みメモリー消去」という発想はここから生まれた。

## 2. 研究の目的

本研究計画では、1. 新たな慢性疼痛病態マウスにおけるLPAシグナル制御による痛みメモリー消去実験、2. 慢性疼痛病態の分子メカニズム解析、3. LPAシグナル関連の定量的解析、4. イメージング研究、5. 慢性疼痛における全身性免疫機構の関与、6. 創薬などを行う。

## 3. 研究の方法

3-1 LPAシグナル制御による痛みメモリー消去実験：本研究では、Streptozotocin (STZ)投与による1型糖尿病モデルマウス、High Fat Diet (HFD)による、あるいはレプチン欠損に基づくdb/dbマウスにおける2型糖尿病モデルを用いた糖尿病性神経障害性疼痛(DPN)モデル、軽度な脊髄損傷による中枢性慢性疼痛(SCI)モデル、ローズベンガル色素を用いた光感受性脳血栓と遅延性tPA投与による脳出血を組み合わせたhybrid脳卒中後疼痛(CPSP)モデルを用いた。

3-2 慢性疼痛病態の分子メカニズム解析：部分的坐骨神経損傷による神経障害性疼痛(pSNL)モデルにおけるLPAシグナルのフィードフォワード機構をLPA合成酵素の探索、アストロサイトの関与について研究を行った。

3-3 LPAシグナル関連の定量的解析：LC-MS/MSと組み合わせて、LPAの高感度定量化を可能とした。pSNLモデルにおける脊髄後角とCPSPモデルでのLPA定量を行った。

3-4 イメージング解析：PET解析により線維筋痛症ICGPモデルを用いた。ホルマリン刺激に対する変化がtype-1 LPA受容体(LPAR1)-KOマウスにより影響を受ける脳領域を解析した。今ひとつはMcGill大学との共同研究でAcGPモデルを用いて機能相関MRI(FcMRI)計測を行った。

3-5 慢性疼痛における全身性免疫機構の関与：慢性疼痛と末梢性免疫機能との関連性はよく報告されているが、線維筋痛症モデル動物の脾臓細胞がナイーブマウスで疼痛誘発が観察されるかを解析した。

3-6 創薬：C線維の機能抑制に関わる Nav1.8 遺伝子のエピゲノム性抑制を co-repressor mSin3 に着目しその創薬スクリーニングと機能検証、化合物最適化研究をおこなった。LPA 産生に関わる sPLA2G3 阻害剤を大規模創薬スクリーニングから見だし、機能検証した。Cuprizone を用いた脱髄性の多発性硬化症モデルにおける LPAR5 の役割を検討した。CPSP モデルにおいて脳障害保護性ペプチド P6Q の疼痛治療効果を解析した。

## 4. 研究成果

4-1 慢性疼痛病態マウスにおける LPA シグナル制御による痛みメモリー消去：STZ による 1 型糖尿病モデルでは STZ 投与後 49 日までの熱性疼痛過敏は LPAR1-KO マウスでは完全に疼痛過敏は遮断されたが、LPAR3-KO では 28 日以降の完全な遮断が認められたことから、LPAR3 メカニズムは疼痛維持期に認められる二次的なものだと示唆された。HFD による 2 型 DNP モデルにおける熱性疼痛過敏と A 線維に特異的な疼痛過敏は LPAR1-と LPAR3-KO において疼痛過敏の消失を示した。C 線維の疼痛鈍麻についても LPAR1-と LPAR3-KO マウスにより遮断された。db/db マウスは 2 型 DPN を示すが、HFD と同様熱性疼痛過敏、A 線維依存性疼痛過敏並びに C 線維性疼痛鈍麻が観察された。LPAR1/3 拮抗薬 Ki16425 投与はこれらすべての異常性疼痛応答を遮断した。(Cells 9: 1906, 2020)。

軽度な IH Impactor 衝撃による運動障害は 2 週間で改善するが、疼痛過敏は 12 週以上持続し。LPAR1-KO マウスや LPA 合成酵素 ATX-HT マウスでは完全に消失した (Prog Lipid Res. 81: 101079, 2021)。Hybrid 型脳卒中後慢性疼痛 (CPSP) モデルでは左中大脳動脈の脳梗塞と脳出血があらわれるが安定した両側性の慢性疼痛を示す。この慢性疼痛は LPAR1-および LPAR3-KO マウスや LPAR1/3 拮抗薬 Ki16425 の連続投与によって消失した (Neurobiol Pain 5: 100020, 2019)。

4-2 慢性疼痛病態の分子メカニズム解析：pSNL モデルマウス脊髄後角組織を用いて様々な sPLA2 酵素の遺伝子発現を解析したとき、PLA2G3 が障害後 3 時間をピークに 24 時間まで発現上昇を示した。神経細胞内の cPLA2 や cPLA2 の活性化が障害後 1 時間までしか持続しないことを考慮すると分泌型酵素である PLA2G3 の遺伝子発現上昇は重要な価値を持っていると考えられる。それは脂質二重膜の outer leaflet の 80% 以上が PC であり、細胞外の PLA2 はそれを標的とし、容易に細胞外での LPC を産生できるからである。そうすると脳脊髄液中に十分存在する ATX により LPA が作られることから、LPA のソースとしては重要であると想定できた (BBRC 568: 167-173, 2021)。このことを証明したのは PLA2G3 に対する miRNA をアデノ随伴ウイルス用ベクターに組み込んだウイルスを脊髄後角実質に 4 週間前に注入することにより pSNL で見られる熱性、機械性、A 線維特異的な神経障害性疼痛と C 線維特異的な疼痛鈍麻すべてがほぼ完全に抑制されたことで証明された。pSNL 後 2 週間並びに 3 週間の時点でも脊髄後角における LC-MS/MS で測定した LPA レベルは上昇していたので LPAR1/3 拮抗薬 Ki16425 を pSNL 後 8 日から 14 日まで投与すると、その疼痛過敏はほぼ

完全に回復した (Pain 159: 2170-2178, 2018)。pSNL 後 2 週間での脊髄後角では GFAP で評価したアストロサイトの活性化とケモカイン CXCL1 の発現上昇が同一の細胞群で見出され、その活性化は Ki16425 により遮断された。アストロサイト初代培養に LPA を添加したとき、CXCL1 の発現上昇を示し、Ki16425 で遮断されたが、アストロサイトには LPAR3 の発現はないので LPAR1 を介した作用であったと推論されたので、アストロサイトに LPA を添加しナイーブマウスの脊髄くも膜下腔に投与したとき有意な疼痛応答が観察され、Ki16425 の同時添加で遮断された。この事実から、少なくとも pSNL 2 週間後の LPAR1 を介したアストロサイト活性化により賛成されるケモカインが疼痛過敏に関与することが証明された。

4-3 LPA シグナル関連の定量的解析：脊髄後角において LC-MS/MS 測定では 18:1-LPA が最も高濃度であり pSNL 後にも 2 週間まで持続して上昇を示した。16:0-LPA や 18:0-LPA も存在するが pSNL 後の変化としては顕著ではない。20:4-LPA も検出されるが絶対量はかなり低い。pSNL で上昇する傾向にあった。しかしながら、末梢血に多く観察される 18:2-LPA は検出されなかった。この事実から、pSNL 処置あるいは脊髄後角調製時に血液混入は無視できると考えられた (Pain 159: 2170-2178, 2018)。Hybrid 型 CPSP モデルにおける LPA を LC/MS/MS で測定したとき SI/SII 大脳皮質と視床中央部 MD において tPA 依存性に 18:1-LPA、16:0-LPA であり、20:4-LPA の増加が観察された (Neurobiol Pain 5: 100020, 2019)。この MD は情動性疼痛に関連の深い前帯状回への投射がよく知られていることから、MD での LPA 産生は左 CPSP により観察される両側性疼痛過敏の一つのメカニズムである可能性がある。

4-4 イメージング解析：<sup>18</sup>F-Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose を用いた PET 解析において線維筋痛症様 ICGP モデルにホルマリンを足蹠皮下に投与したときに顕著に増加するシグナルを観察し、LPAR1-KO マウスで同様な解析を行い、それらの動物データを統合したとき中脳水道周囲灰白質 (PAG) 領域にその LPAR1 依存的な変化が観察された。線維筋痛症様 AcGP モデルを用いて、脳内の機能連関について FcMRI 解析を行ったとき、PAG 領域にその一つを中心が存在する結果を得た (Brain Imaging and Behavior 15:2406-2416, 2021)。PET 解析と合わせるとともに PAG 領域が一つの責任領域であると想定できるが、それが一次的なものか二次性のものかは不明なままである。Hybrid 型 CPSP モデルにおいて LPA 量を MS-Imaging 解析したとき、SI/SII 以外に島皮質にも 18:1-LPA 量の増加が観察された。この活性は ATX 阻害剤により遮断され、18:2-LPA は検出されなかったことから、障害を受けた領域とそれに密接に関連する領域の LPA 産生が重要な意義を有することが明らかとなった。左右交連連絡を有する島皮質領域の LPA 産生は、両側性疼痛の一つのメカニズムであるかもしれない。

4-5 免疫機構の関与：線維筋痛症様 AcGP マウス由来脾臓細胞移植による疼痛過敏作用 AcGP マウスの脾臓を摘出し、脾臓細胞にまで調製したものをナイーブマウスに静脈内投与すると、疼痛の誘発作用が観察された。あらかじめ脳内の疼痛メカニズムを LPAR 拮抗薬により遮断しておくとも脾臓の疼痛メモリーは消失した。抗体磁気ビーズ (Miltenyi 社) を用いて細胞分画を行うと CD4 陽性の T 細胞にその疼痛メモリーが再現できることがわかった (Front Neurosci. 14: 600166, 2020)。

4-6 創薬研究：pSNL モデルに着目して C 線維機能の低下が観察され、エピゲノム解析から Nav1.8 遺伝子発現低下がそのメカニズムの一端であることが明らかとなった。Nav1.8 遺伝子の発現制御に関わる co-Repressor mSin3 阻害剤を横浜市立大学の西村善文教授との共同研究で NMR を指標として大規模スクリーニングを行い、2 種のヒット化合物を得、さらに化学的最適化研究から ms-11 を得、その化合物投与による疼痛鈍麻とモルヒネ鎮痛抵抗性の解除を見出した (Bioorg Med Chem Lett. 27: 4705-4709, 2017)。分泌型 PLA2 酵素である PLA2G3 阻害を示す化合物を東京大学化合物ライブラリーから探索し、#29 と #107 化合物を得た。これに加えて既知の性格づけが十分に完了していなかった化合物も加えて、PLA2 阻害化合物酵素特異性と疼痛抑制効果の相関を解析した。その結果、#29 とともにするとともに、Luffariellolide が疼痛応答を抑制する有効な PLA2G3 阻害剤であることが判明した (BBRC 568: 167-173, 2021)。お茶の水大学室伏きみ子教授との共同研究において Cuprizone は脱髄を誘発させる化合物であり多発性硬化症の一つのモデルとなり、中枢性の神経障害性疼痛モデルを形成することがわかった。Cuprizone 処置を行なったマウスの脳梁では LPAR5 の遺伝子発現の上昇が顕著であったことから、LPAR5-KO マウスを用いたとき、A $\delta$  線維を介する疼痛過敏は完全に抑制された (J Pharmacol Sci. 136: 93-96, 2018)。ハイブリッド型 CPSP モデルでは脳保護作用を有する DAMPs/Alarmins の一つである Prothymosin  $\alpha$  は著名に脳保護作用を示すことを報告しているが、その部分ペプチド由来の 6 アミノ酸からなる P6Q も同様な神経保護作用を示す。後遺症の一つに慢性疼痛があるが、P6Q を投与すると疼痛過敏を有意に抑制した (Peptides 126: 170265, 2020)。この効果は LPA 産生を抑制した結果であるかどうかは今後の課題である。この研究論文は Gayle A. Olson & Richard D. Olson Prize 2020 の対象となった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tanaka Keigo, Dozono Naoki, Neyama Hiroyuki, Nagai Jun, Tsukahara Ryoko, Nagayasu Kazuki, Kaneko Shuji, Ueda Hiroshi	4. 巻 568
2. 論文標題 Secreted PLA2-III is a possible therapeutic target to treat neuropathic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 167 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.06.058	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 Nasseef Md Taufiq, Ma Weiya, Singh Jai Puneet, Dozono Naoki, Lan?on Kevin, S?gu?la Philippe, Darcq Emmanuel, Ueda Hiroshi, Kieffer Brigitte L.	4. 巻 15
2. 論文標題 Chronic generalized pain disrupts whole brain functional connectivity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Imaging and Behavior	6. 最初と最後の頁 2406 ~ 2416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11682-020-00438-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Sasaki Keita, Halder Sebok Kumar, Matsunaga Hayato, Ueda Hiroshi	4. 巻 126
2. 論文標題 Beneficial actions of prothymosin alpha-mimetic hexapeptide on central post-stroke pain, reduced social activity, learning-deficit and depression following cerebral ischemia in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170265 ~ 170265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2020.170265	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 Neyama Hiroyuki, Dozono Naoki, Uchida Hitoshi, Ueda Hiroshi	4. 巻 375
2. 論文標題 Mirtazapine, an <i> </i>2 Antagonist-Type Antidepressant, Reverses Pain and Lack of Morphine Analgesia in Fibromyalgia-Like Mouse Models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.265942	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 Neyama Hiroyuki, Dozono Naoki, Ueda Hiroshi	4. 巻 373
2. 論文標題 NR2A-NMDA Receptor Blockade Reverses the Lack of Morphine Analgesia Without Affecting Chronic Pain Status in a Fibromyalgia-Like Mouse Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 103 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.119.262642	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 Ueda Hiroshi, Dozono Naoki, Tanaka Keigo, Kaneko Shuji, Neyama Hiroyuki, Uchida Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Allodynia by Splenocytes From Mice With Acid-Induced Fibromyalgia-Like Generalized Pain and Its Sexual Dimorphic Regulation by Brain Microglia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 600166-600166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.600166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroshi, Neyama Hiroyuki, Matsushita Yosuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Lysophosphatidic Acid Receptor 1- and 3-Mediated Hyperalgesia and Hypoalgesia in Diabetic Neuropathic Pain Models in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1906 ~ 1906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9081906	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroshi, Neyama Hiroyuki, Sasaki Keita, Miyama Chiho, Iwamoto Ryusei	4. 巻 5
2. 論文標題 Lysophosphatidic acid LPA1 and LPA3 receptors play roles in the maintenance of late tissue plasminogen activator-induced central poststroke pain in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Pain	6. 最初と最後の頁 100020 ~ 100020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ynpai.2018.07.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukahara Tamotsu, Yamagishi Shuhei, Neyama Hiroyuki, Ueda Hiroshi	4. 巻 101
2. 論文標題 Tyrosyl-tRNA synthetase: A potential kyotorphin synthetase in mammals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 60 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2017.12.026	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 Sumitani Masahiko, Nishizawa Daisuke, Nagashima Makoto, Ikeda Kazutaka, Abe Hiroaki, Kato Ryoji, Ueda Hiroshi, Yamada Yoshitsugu, for the Japanese TR-Cancer Pain research group	4. 巻 19
2. 論文標題 Association Between Polymorphisms in the Purinergic P2Y12 Receptor Gene and Severity of Both Cancer Pain and Postoperative Pain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pain Medicine	6. 最初と最後の頁 348 ~ 354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pm/pnx102	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 Ueda Hiroshi, Neyama Hiroyuki, Nagai Jun, Matsushita Yosuke, Tsukahara Tamotsu, Tsukahara Ryoko	4. 巻 159
2. 論文標題 Involvement of lysophosphatidic acid?induced astrocyte activation underlying the maintenance of partial sciatic nerve injury?induced neuropathic pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 2170 ~ 2178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000001316	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 Neyama Hiroyuki, Hamada Yusuke, Tsukahara Ryoko, Narita Minoru, Tsukamoto Kazuhiro, Ueda Hiroshi	4. 巻 107
2. 論文標題 Blockade of analgesic effects following systemic administration of N-methyl-kyotorphin, NMYR and arginine in mice deficient of preproenkephalin or proopiomelanocortin gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 10 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.06.010	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 Tsukahara Ryoko, Yamamoto Shinji, Yoshikawa Keisuke, Gotoh Mari, Tsukahara Tamotsu, Neyama Hiroyuki, Ishii Satoshi, Akahoshi Noriyuki, Yanagida Keisuke, Sumida Hayakazu, Araki Masatake, Araki Kimi, Yamamura Ken-ichi, Murakami-Murofushi Kimiko, Ueda Hiroshi	4. 巻 136
2. 論文標題 LPA5 signaling is involved in multiple sclerosis-mediated neuropathic pain in the cuprizone mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 93 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroshi, Kurita Jun-ichi, Neyama Hiroyuki, Hirao Yuuka, Kouji Hiroyuki, Mishina Tadashi, Kasai Masaji, Nakano Hirofumi, Yoshimori Atsushi, Nishimura Yoshifumi	4. 巻 27
2. 論文標題 A mimetic of the mSin3-binding helix of NRSF/REST ameliorates abnormal pain behavior in chronic pain models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 4705 ~ 4709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.09.006	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 Ueda Hiroshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Pathogenic mechanisms of lipid mediator lysophosphatidic acid in chronic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Progress in Lipid Research	6. 最初と最後の頁 101079 ~ 101079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.plipres.2020.101079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Review of Kyotorphin Research: A Mysterious Opioid Analgesic Dipeptide and Its Molecular, Physiological, and Pharmacological Characteristics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medical Technology	6. 最初と最後の頁 662697-662697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmedt.2021.662697	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gazerani Parisa, Aloisi Anna Maria, Ueda Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Editorial: Differences in Pain Biology, Perception, and Coping Strategies: Towards Sex and Gender Specific Treatments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 697285-697285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.697285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ueda Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 LPA receptor signaling as a therapeutic target for radical treatment of neuropathic pain and fibromyalgia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pain Management	6. 最初と最後の頁 43 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/pmt-2019-0036	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 Ueda Hiroshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Systems Pathology of Neuropathic Pain and Fibromyalgia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1773 ~ 1782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00535	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Hiroshi	4. 巻 158
2. 論文標題 Lysophosphatidic acid signaling is the definitive mechanism underlying neuropathic pain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 S55 ~ S65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000000813	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Advances in the studies on LPA roles in chronic pain
3. 学会等名 FASEB SRC on Lysophospholipid and related mediators: from bench to clinic Lisbon (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda
2. 発表標題 LPA signaling in chronic pain
3. 学会等名 2019 International Symposium on Neuroscience and Pain Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田弘師
2. 発表標題 慢性疼痛におけるフィードフォワード性の痛みメモリー機構とオピオイド機能低下
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田弘師
2. 発表標題 線維筋痛症と痛みメモリーについて
3. 学会等名 線維筋痛症東京フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田弘師、根山広行、堂園直貴
2. 発表標題 Centralized Painとしての線維筋痛症動物モデル - 病態生理学と治療 薬理学
3. 学会等名 日本線維筋痛症学会第10回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Lysophosphatidic acid signaling is involved in the development and maintenance of neuropathic pain and fibromyalgia.
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植田弘師
2. 発表標題 tPA誘発性脳卒中後疼痛CPSPマウスモデルとLPAの関与
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植田弘師
2. 発表標題 「Centralized Pain」について
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植田弘師
2. 発表標題 心理ストレス型線維筋痛症モデルの病態生理と治療薬理学ならびに LPAシグナル機構
3. 学会等名 第47回日本慢性疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Recent Advances in Neurobiology of Prothymosin 1 Non-Classical Release and New Receptor System.
3. 学会等名 5th International Symposium on Thymosins in Health and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植田弘師
2. 発表標題 断続的繰り返し精神ストレス (Empathy) による新しい線維筋痛症モデル とLPAシグナルを介するメカニズム
3. 学会等名 日本線維筋痛症学会第9回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda and Hiroyuki Neyama
2. 発表標題 Brain mechanisms of LPA-signaling in the central pain.
3. 学会等名 2017 FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Therapeutic recovery from diminished morphine analgesia in chronic pain state.
3. 学会等名 The International Narcotics Research Conference 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構線維筋痛症研究班	4. 発行年 2017年
2. 出版社 線維筋痛症学会 (日本医事新報社出版局)	5. 総ページ数 216
3. 書名 線維筋痛症ガイドライン2017 疾患の解説とトピックス：慢性疼痛の基礎科学の進歩	

〔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	金子 周司 (Kaneko Shuji)  (60177516)	京都大学・薬学研究科・教授  (14301)	
研究分担者	塚原 完 (Tsukahara Tamotsu)  (00529943)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授  (17301)	
研究分担者	崔 翼龍 (Cui Yi Long)  (60312229)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー  (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	酒井 佑宜  (Sakai Yuki)  (70588095)	横浜薬科大学・薬学部・講師    (32723)	
研究分担者	藤田 和歌子  (Fujita Wakako)  (30382328)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授    (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関