

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05658

研究課題名（和文）神経障害性疼痛に直結する神経回路動作異常メカニズムの解明と創薬への応用

研究課題名（英文）Elucidation of abnormal functioning of neuronal circuits underlying neuropathic pain and its application for drug discovery

研究代表者

津田 誠 (Tsuda, Makoto)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：40373394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 153,700,000 円

研究成果の概要（和文）：一次求心性神経A線維（触覚伝達神経）の選択的刺激による新しい神経障害性アロディニア評価法およびウイルスベクター等を用いた神経サブセット特異的機能制御法等を組み合わせた研究を行い、複数の重要な神経およびグリア細胞を同定した。特に、NPY+神経サブセットは神経損傷後に機能不全を起こし、それが神経障害性アロディニアの発症に中核的な役割を担うことを明らかにした。また、同神経の機能不全にグリア細胞からのシグナルが必要であることも見出した。さらに、既存薬デュロキセチンの鎮痛作用にNPY+神経の機能賦活が必要であることも示し、同神経の機能を増強しうる化合物も同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性アロディニアの発症メカニズムの中核を担うNPY+神経等の神経やグリア細胞サブセットを同定したことは、感覚情報伝達系の制御機構および触覚信号の痛覚信号への誤変換の仕組みを紐解く重要な成果であり、神経障害性疼痛の発症機序の解明への大きな前進となった。さらに本研究では、神経障害性アロディニアに直結するNPY+神経サブセットの機能低下を正常化する新たな方法やそれを実現しうる化合物も見出した。以上より、本研究で同定したNPY+神経や化合物等が今後の鎮痛薬開発における新たな標的やシーズとなる可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：Combining our newly established method for evaluating neuropathic allodynia by selective stimulation of primary afferent A fibers (touch-sensing fibers) with a method for regulating cell subset-specific functions using viral vectors, we identified several neuronal and glial subsets important for neuropathic allodynia. In particular, dysfunction of the NPY+ neuronal subset after nerve injury was found to play a central role in the development of neuropathic allodynia. In addition, we found that signaling from glial cells is responsible for the dysfunction of NPY+ neurons. Furthermore, we also showed that an analgesic effect of the clinically approved drug duloxetine requires the activation of NPY+ neurons, and we identified compounds that can enhance the function of NPY+ neurons.

研究分野：神経薬理学

キーワード：神経障害性アロディニア 一次求心性神経A線維 光遺伝学 脊髄後角神経回路

1. 研究開始当初の背景

がんや糖尿病、帯状疱疹、脳梗塞などで神経系が障害された場合、アロディニア(軽い触刺激で痛みが誘発される)を主症状の一つとする神経障害性疼痛が発症する。そのメカニズムは依然未解明で、根本的な治療法が無いため、多くの患者が耐え難い痛みを苦しんでいる。したがって、神経障害性疼痛の克服に向けた新たな発症メカニズムの発見と医薬品開発への応用は極めて重要な課題となっている。

皮膚からの触覚と痛覚信号は一次求心性神経の主に A 線維と A/C 線維を介して脊髄後角の深層と表層にそれぞれ入力する。それ故、通常、触刺激で痛みが起こることはない。しかし、上述の通り、神経の障害後にそれが起こる。なぜ触覚信号が痛覚信号に誤変換されてしまうのか? その根源的問いは未だ解かれていない。

アロディニアの研究において A 線維の選択的刺激法が重要な技術となるが、従来法ではそれが実現できておらず、メカニズム解明への障壁となっていた。代表者は、オプトジェネティクス法(光感受性タンパク質を特定の細胞群に発現させ、光で同細胞を特異的に機能操作する技術)を利用し、A 線維選択的な刺激による神経障害性アロディニアの誘発に世界で初めて成功した(Tashima et al., eNeuro, 2018)。さらに、通常は触刺激で興奮することのない脊髄後角第 I 層神経(脳へ痛覚信号を伝達する神経)が、神経損傷後の A 線維刺激によって、複数の神経を介して興奮することも見出した。したがって、この現象がアロディニアに重要で、A 線維と脊髄後角第 I 層神経の両神経間に存在する神経回路の動作異常がその中核を担うと考えた。

2. 研究の目的

脊髄後角内には、局所回路を構築する多くの介在神経サブセットが存在するため、アロディニアの神経回路の同定には、サブセットごとの機能操作技術が必要となる。代表者はアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた低侵襲脊髄後角内微量注入法を独自に開発し(Kohro et al., Sci Rep, 2015) 幾つかの神経サブセット選択的な遺伝子発現に成功した。その一つがニューロペプチド Y プロモーター活性を有する神経サブセット(NPY+神経)であった。しかし、同サブセットのアロディニアへの役割は不明であった。本研究では、NPY+神経サブセットや関連神経回路の神経損傷による動作異常が A 線維による第 I 層神経の興奮とアロディニアに關与するという作業仮説の実証を目指した。

さらに、神経回路動作異常メカニズムとして、神経細胞に加え、グリア細胞にも注目した。代表者は、これまでの研究からグリア細胞(特にミクログリアやアストロサイト)が神経障害性疼痛に極めて重要な役割を担うことを世界で初めて発見し、グリアの新規概念構築の礎となる重要例を示し、グリアから慢性疼痛を研究するという潮流を創った(Tsuda et al., Nature, 2003; Coull et al., Nature, 2005; Tsuda et al., PNAS, 2009; Biber et al., EMBO J, 2011; Masuda et al., Cell Rep, 2012; Masuda et al., Nat Commun, 2014, 2016; Inoue and Tsuda, Nat Rev Neurosci, 2018 など)。この研究基盤と実績を生かし、グリア細胞による神経・回路選択的な制御メカニズムについて検討した。

また、代表者が所属する九州大学薬学研究院附属産学官連携創薬育薬センターでは、既存薬から新規薬理作用を同定し、基礎研究の成果を迅速に臨床につなげるアカデミア創薬育薬研究を行っている。この取り組みを本研究と融合させ、神経やグリア機能を調節する既存薬の同定も試みた。

3. 研究の方法

NPY+神経サブセットを含む複数の神経およびグリア細胞を解析対象とし、それぞれの遺伝子プロモーターを搭載した AAV を独自に作製した。さらに当該神経・グリアの可視化・除去・活動操作のための遺伝子(詳細は以下)を組み込み、各 AAV をラットやマウスの脊髄後角へ微量注入した。それらを用いて、脊髄後角内で形成する回路と、神経障害後の機能およびシナプス伝達の変化、そして神経障害性アロディニアにおける役割等について、光遺伝学等を用いた行動解析法、免疫組織染色法、in situ hybridization 法、パッチクランプ法等を用いて検討した。

本研究では 4 つの研究項目を設定した。以下はそれらに共通して用いた主な方法である。

▶細胞の可視化: 解析対象神経・グリアの脊髄後角内の局在性や神経化学的特徴、回路を明らかにするため、蛍光タンパク質(tdTomato など)や神経トレーサー(小麦胚芽レクチン:WGA)遺伝子を含む AAV を用いて解析対象細胞に発現させた。

▶細胞の除去: 解析対象神経にジフテリア毒素受容体(DTR)を AAV にて発現させ、ジフテリア毒素の投与により当該神経を除去した。グリアについては ROSA-DTR マウスを用いた。

▶細胞の機能操作: 内因性リガンドに反応しない人工受容体(hM3Dq, hM4Di, PSAM-5HT3R など)を AAV にて発現させ、それらの合成作用薬(CNO や PSEM89S)の投与により神経やグリア細胞の機能を賦活あるいは低下させた(ケモジェネティクス法)。

▶アロディニア行動解析: 従来の von Frey フィラメントを用いた評価法(柔らかく細いプラスチック製フィラメントを動物の後肢足底皮膚へ押し当て、動物が足を退けるグラム数を算出)

および上述したオプトジェネティクスを利用した A 線維刺激による評価法（動物の後肢足底皮膚に青色光を照射し、足を退ける行動を数値化）を用いた。

▶**神経活動やシナプス応答**：後根付脊髄スライス標本にホールセルパッチクランプ法を適用し、電流固定下で活動電位の発生や膜電位の変化を、電位固定下で興奮性・抑制性シナプス後電流（EPSC と IPSC）を解析した。

その他の方法については各項目で適宜説明する。

項目① アロディニアに必須な神経サブセットとその動作異常の解明

NPY+神経の可視化、除去、神経活動の人工的操作技術を用いて、同神経のアロディニアへの役割を検討した。また、上記操作で生じるアロディニアのモルヒネ抵抗性および脊髄後角第 I 層神経の活性化も評価した。NPY+神経へのシナプス入力と同神経からの出力はパッチクランプや神経トレーサー実験等で解析し、神経損傷後の同神経の機能変化も検討した。NPY+神経を中心とした回路を同定すべく、他の 17 遺伝子（*Cnr1*, *Iqsec3*, *Pdyn* など）のプロモーター（ラット）をクローニングして AAV ベクターを作製し、うち 11 種類を *in vivo* で解析した。その中で、陽性神経細胞数が一定数確認できたもの、脊髄後角内の陽性神経分布が特徴的であったものを選抜し、NPY+神経と同様の検討を行った。また、NPY+神経との関係性も検討した。

項目② 神経損傷後の神経サブセットの形態変化とグリアとの相互作用

NPY+神経の樹状突起スパインや A 線維神経線維終末等の組織学的な解析を行い、神経損傷後の変化やグリア細胞との空間的位置関係を検討した。さらに、ミクログリアの貪食やアストロサイトの神経機能調節作用を解析した。また、項目①で認められた神経障害後の NPY+神経の機能変化および神経障害性アロディニア等に対する役割を検討した。

項目③ 脳からのトップダウンシグナルのインターフェイスとしての役割

脊髄後角 NPY+神経へ投射する脳部位を特定するため、まずマウスを用いた全脳イメージング解析を実施した。具体的には、ROSA-tdTomato マウスの脊髄後角へ AAV2/retro-ESYN-Cre を投与し、脊髄後角へ直接投射する神経の細胞体で tdTomato を発現させた。解析対象脳部位の神経をケモジェネティクス法等で刺激し、アロディニア行動や神経・グリア細胞応答を解析した。

項目④ 神経サブセットや回路の機能を調節する既存薬の探索

上記の項目①～③の結果を踏まえ、NPY+神経を中心とした神経回路（グリアを含む）の機能を調節できる化合物のスクリーニングを実施した（方法の具体は、「4. 研究成果」に記載）。

4. 研究成果

項目① 脊髄後角の NPY+神経を tdTomato で可視化したラットの解析から、同神経は抑制性神経マーカー PAX2 陽性の第 II 外側層に特異的な神経サブセットであることを明らかにした。NPY+神経可視化ラットの脊髄スライスを用いたパッチクランプ解析から、NPY+神経は A 線維神経からの興奮性単・多シナプス入力を受け、WGA による神経トレーシング実験から、NPY+神経は表層と深層の神経とシナプス結合することが示された。表層の第 I 層神経は脳へ痛覚信号を伝達する NK1R+神経であり、NPY+神経は GABA を介してこの第 I 層神経を抑制していた。さらに、NPY+神経を除去したラットは A 線維刺激によるアロディニアを発症し、同症状はモルヒネに抵抗性であった。hM4Di による NPY+神経機能の低下でも同様のアロディニアが出現し、A 線維刺激後の c-FOS 発現が脊髄後角第 I/II 層（痛覚信号受容領域）で認められた。すなわち、NPY+神経の機能低下は、A 線維由来信号の痛覚信号受容領域への誤入力を引き起こすのに十分な変化であることが示された。さらに、神経障害性疼痛モデルの NPY+神経では、A 線維からの興奮性シナプス入力の減少、静止膜電位の低下とそれに伴う活動電位発生数の減少が認められ、NPY+神経の機能が神経障害後に不全となることを明らかにした。特に静止膜電位の低下は A 線維由来アロディニアの重症度と有意に相関した。そこで、PSAM-5HT3R 刺激により NPY+神経機能を賦活したところ、神経損傷後の A 線維由来アロディニアと脊髄後角第 I/II 層での c-FOS 発現が共に抑制された。以上より、NPY+神経はモルヒネ抵抗性の A 線維由来アロディニアに中核的な役割を担う細胞であることが初めて示された（[Tashima et al., PNAS 118: e2021220118, 2021](#)；九州大学広報からプレス発表し、科学新聞と Science Japan 等で紹介された）。

NPY+神経を中心とした回路の同定を目指し、神経細胞に発現する 17 遺伝子プロモーター（ラット）をクローニングして AAV ベクターを新規に作製し、そのうち 11 種類を *in vivo* で解析した。tdTomato 等の遺伝子を組み込んだ各 AAV の脊髄後角実質内投与により tdTomato 等陽性神経をそれぞれで確認できたが、その細胞数が少ないプロモーターはその後の解析から除外し、特徴的な空間的分布パターンを示したものを選抜した。プロダイノルフィンプロモーター搭載 AAV によって制御される PDYN+神経は、脊髄後角の主に第 I 層に分布し、その約 7 割が抑制性介在神経であった。PDYN+神経を除去したところ、正常時の A 線維刺激による行動は変化せず、神経損傷後の A 線維性アロディニアが抑制された。さらに、神経障害後に A 線維由来の興奮性シナプス入力が増大し、正常では全く認められない活動電位がほぼすべての PDYN+神経で認められた。すなわち、新たに同定した PDYN+神経は神経損傷後のアロディ

ニアに選択的な役割を有することが示唆された ([Ishibashi et al., Front Mol Neurosci 15: 911122, 2022](#))。神経損傷後には NPY+神経の機能が不全となるため、NPY+神経と PDYN+神経との関連性を検討し、NPY+神経除去によるアロディニアが PDYN+神経除去により抑制されることを明らかにした。そこで、NPY+神経の投射先に PDYN+神経が位置する回路モデルを想定し、NPY+神経に WGA を発現させたところ PDYN+神経で WGA が検出された。しかし、NPY+神経刺激によるシナプス応答は PDYN+神経で認められなかった。WGA は多シナプス性にも伝播することから、NPY+神経と PDYN+神経は多シナプス性に接続している可能性がある ([Sueto et al., Pain Res. 39: 40-45, 2024](#))。

神経障害後に A 線維刺激で第 I 層神経が興奮するには、それを仲介する興奮性神経が必要となる。本研究で検討した AAV の中で興奮性神経に指向性があった遺伝子プロモーターとして *Iqsec3* と *Cnr1* を同定した。IQSEC3+および CNR1+神経機能を hM3Dq にて賦活したところ、両神経共に A 線維由来アロディニアを誘発した。しかし、その症状は CNR1+神経の方で強かったこと、また鎮痛作用を有する医療用大麻の標的受容体がカンナビノイド受容体 CB1 (CNR1) であることから、CNR1+神経の解析に注力した。CNR1+神経は脊髄後角第 I および II 層と深層で認められた。CNR1+神経は A 線維からの興奮入力 (主に多シナプス性) を受け、CNR1+神経に発現させた WGA が第 I 層 NK1R+神経で検出された。そこで、神経障害性疼痛における CNR1+神経の役割を検討し、hM4Di による神経機能低下でアロディニア症状が抑制されることを明らかにした。以上の結果より、CNR1+神経が A 線維由来の神経障害性アロディニアの発症に重要であることが示唆された。NPY+神経から CNR1+神経への接続を想定し、ChR2 を発現させた NPY+神経を光照射で刺激した結果、CNR1+神経で抑制性シナプス応答が検出され、その応答は GABA_A 受容体拮抗薬ピククリンで消失した。また、CNR1+神経での A 線維由来興奮性シナプス応答がピククリン (+グリシン受容体拮抗薬ストリキニーネ) により顕著に増加した。さらに、NPY+神経除去によるアロディニアが CNR1+神経機能抑制により減弱した (論文作成準備中)。

従来の研究では、特定の遺伝子発現で特徴づけられる単一の神経集団や、空間的に離れた部位間でのネットワークの解析が主であり、複数の神経サブセットが織りなす局所神経回路の同定には至っていなかった。本研究では、各神経サブセット選択的な可視化と機能操作を可能とした AAV を開発し研究に利用したことで、神経障害性アロディニアの発症に直結する NPY+神経を中心とした神経回路を明らかにした。

項目② 上記項目で見出した NPY+神経の機能不全を神経障害性アロディニアの発症に直結する重要な現象と位置づけ、本項目ではその原因を究明すべく、グリア細胞の役割を検討した。以前に代表者は、神経損傷後の脊髄後角アストロサイトの活性化に転写因子 STAT3 が必要であることを報告している (Tsuda et al., *Brain*, 2011; Kohro et al., *Sci Rep*, 2015)。そこで、ドミナントネガティブ STAT3 (dnSTAT3) の発現させることで神経損傷後のアストロサイトの活性化を抑制するため、ラット脊髄後角アストロサイト特異的な dnSTAT3 発現を可能にする AAV を新規に作製した。同 AAV の脊髄後角内投与によってアストロサイトで dnSTAT3 を発現させたところ、A 線維由来アロディニアが抑制され、NPY+神経で低下した静止膜電位および活動電位発生数が正常化することを発見した。また、正常ラットの脊髄後角アストロサイト特異的に恒常活性化型 STAT3 を発現させた結果、NPY+神経の静止膜電位の低下と活動電位発生数の減少、そしてアロディニアの発症が認められ、NPY+神経機能不全とアロディニア発症におけるアストロサイトの STAT3 シグナルの十分性も実証した (論文作成準備中)。さらに、アストロサイトから NPY+神経へのシグナル分子の同定のために AAV を用いた CRISPR-Cas9 システムによる脊髄後角アストロサイト特異的遺伝子欠損法を確立し ([Koga et al., J Allergy Clin Immunol 145: 183-191.e10, 2020](#))、神経損傷によるアロディニアおよび NPY+神経の機能不全に必要なアストロサイト由来因子 A を同定した。以上より、神経障害後の NPY+神経機能不全にアストロサイトが必須であることが明らかとなった (論文作成準備中)。さらに代表者は、脊髄後角表層 (第 I 層 ~ III 外側層) に局在する新規アストロサイトサブセット (転写因子 HES5 を発現) を世界で初めて発見し ([Kohro et al., Nat Neurosci 23: 1376-1387, 2020](#))、同サブセットを hM3Dq にて活性化することで A 線維由来アロディニアおよび脊髄後角第 I/II 層での c-FOS 発現が誘導されることを明らかにした ([Kohro et al., Nat Neurosci 23: 1376-1387, 2020](#); [Sueto et al., J Pharmacol Sci 154: 312-315, 2024](#))。以上、A 線維由来信号を痛覚に変換するグリア細胞として HES5+アストロサイトサブセットが同定された (九州大学広報よりプレス発表し、NHK 福岡や毎日新聞、共同通信で紹介)。

項目 において、神経損傷後に NPY+神経への A 線維由来興奮性シナプス入力低下したことから、A 線維終末と NPY+神経間のシナプスの変化を組織形態学的に解析した。A 線維終末マーカー VGLUT1 の陽性数は神経損傷後のアロディニア発症の時間経過と共に減少し、NPY+神経のシナプス後マーカー HOMER1 との共同在数にも減少傾向が認められた。VGLUT1 減少領域には多数の活性化したミクログリアが存在し、ミクログリア内に VGLUT1 が認められた。また、NPY+神経の細胞体に接触している活性化ミクログリアも多数観察された。これらが神経損傷後の A 神経線維から NPY+神経への興奮性シナプス入力の低下に関与すると思われる (論文作成準備中)。活性化ミクログリアのリソソームには、損傷 A 神経線維から離脱したミエリンデブリも含まれていた。さらに、貪食関連分子を介するシグナルでミクログリアが CD11c+サ

ブセットに変化するという新たな現象を発見した。興味深いことに、本研究で利用したモデルマウスで通常見られる神経障害性アロディニア行動の自然寛解が同サブセットの除去により全く起こらず、アロディニアが長期化するという想定外の結果を得た。FACS で分取した CD11c⁺ミクログリアの RNA-seq 解析および同細胞特異的遺伝子欠損マウス等の解析から、アロディニアの自然寛解に必要な同サブセット由来因子としてインスリン様成長因子 1 (IGF1) を同定した。以上の結果は、神経損傷による疼痛の発症後に一部のミクログリアが変化して新たなサブセットとなり、これが神経障害性疼痛の自然回復に必須であることを示唆している ([Kohno et al., Science 376: 86-90, 2022](#); 九州大学広報よりプレス発表し、NHK (全国) や読売新聞など多くのメディアで紹介され、Science 誌掲載号の表紙と Perspective でも紹介された)。この新知見は、神経損傷後早期に活性化したミクログリアがその後の文脈に依存して多様性を示すという新しい概念を創出し、神経障害性疼痛メカニズムの解明とその診断・治療法の開発に新たな道筋を拓く成果となった ([Tsuda et al., Trends Neurosci 46: 597-610, 2023](#))。

項目③ 脊髄後角へ直接投射する脳由来神経の網羅的全脳イメージング解析から、数多くの脳部位が検出された。その中で多数の神経が確認された大脳皮質一次体性感覚野 (S1) では、第 V 層に存在する興奮性神経が脊髄後角へ軸索を投射しており、同神経機能を hM4Di にて低下させることで神経損傷後のアロディニアが減弱し、A 線維刺激による脊髄後角第 I/II 層での c-FOS 発現が抑制された ([Fujimori et al., Neurosci Res 181: 115-119, 2022](#))。また、NPY⁺神経除去によるアロディニアが S1 下行性神経の抑制により減弱したことから、S1-脊髄神経路が NPY⁺神経に関連した神経障害性アロディニアに重要なトップダウン制御系であることが示唆された。一方で、S1 に AAV2/1-ESYN-Cre、脊髄後角に AAV2/5-ESYN-flex[EGFP] を投与し、S1 神経とシナプス結合する神経を標識したところ、脊髄後角で多数の EGFP⁺神経が見られたが、NPY⁺神経では陰性であった。したがって、S1 下行性神経は多シナプス性に NPY⁺神経と接続していると思われる (論文作成準備中)。さらに本研究では、脊髄スライス標本を用いたパッチクランプ解析から、抑制性 GABA 神経 ([Uchiyama et al., Mol Brain 15: 6, 2022](#))、特に NPY⁺神経が高確率で NA に応答することを見出した ([Ishibashi et al., Cells 11: 4051, 2022](#))。この作用の責任アドレナリン受容体としてマウスでは 1A 受容体が ([Uchiyama et al., Mol Brain 15: 6, 2022](#))、ラットでは 1B 受容体が同定された ([Ishibashi et al., Cells 11: 4051, 2022](#)) (この違いについては現時点で不明)。また、NPY⁺神経へ入力する NA シグナルを抑制することで、神経障害性疼痛治療薬デュロキセチン (セロトニン・NA 再取り込み阻害薬) の鎮痛作用が抑制された ([Ishibashi et al., Cells 11: 4051, 2022](#))。この結果から、NA による NPY⁺神経の機能賦活がデュロキセチンの鎮痛作用に必要であり、NPY⁺神経の機能制御因子として NA を同定できた。

以上、NPY⁺神経は鎮痛薬開発標的として有望である一方、正常動物の脊髄くも膜下腔内に低用量の NA を投与することでアロディニアが誘発されるという驚くべき結果を新たに得た。脊髄 NA の鎮痛作用は薬理学の教科書でも記述される共通認識であり、この結果は想定外であった。しかし、過去の多くの論文を精査すると、鎮痛作用を起こす NA 用量は比較的高いことに気が付いた。そこで、低用量 NA によるアロディニアのメカニズムを解明すべく、NA が作用するアストロサイトに注目し、新規マウスラインも作製しつつ解析を進めた結果、項目 で同定した HES5⁺アストロサイトの 1A 受容体の活性化が重要であることを突き止めた ([Kohro et al., Nat Neurosci 23: 1376-1387, 2020](#))。さらに、同受容体の欠損によりデュロキセチンの鎮痛効果が有意に増強することも見出した。以上の結果は、NA で刺激された HES5⁺アストロサイトが NPY⁺神経を介するデュロキセチンの鎮痛作用を負に制御するという全く新しいメカニズムを明らかにしたと共に、HES5⁺アストロサイトの NA 応答の抑制によりデュロキセチンの鎮痛作用を最大化できるという新たな創薬戦略も生み出した。

項目④ 項目 で A 線維由来の神経障害性アロディニアに直結する神経サブセットとして NPY⁺神経を同定できたことを踏まえ、同神経に作用する既存薬探索研究を開始した。項目 で述べた、アストロサイト 1A 受容体の欠損によりデュロキセチンの鎮痛作用 (NA による NPY⁺神経の機能賦活を介する) が増強されるという結果より、アストロサイトの 1A 受容体を選択的に抑制する化合物が新規鎮痛薬候補になり得ると考え、その探索を行った。具体的には、1A 受容体を内在的に発現するアストロサイト細胞株を用いて、NA 誘発細胞内 Ca²⁺濃度上昇を指標に 4,998 化合物のスクリーニングを実施した。その結果、NA 誘発細胞内 Ca²⁺濃度上昇を 80% 以上抑制するヒット化合物を 518 個同定した。しかし、1A 受容体そのものへの拮抗作用を有する化合物では NPY⁺神経の同受容体も同時に阻害されてしまう。そこで、1A 受容体直接阻害化合物を除外する目的で、1A 受容体を発現させた非アストロサイト細胞株 (CHO 細胞) を用いた二次スクリーニングを行い、アストロサイトの 1A 受容体を選択的に抑制する化合物として 6 つを特定し、その中で IC₅₀ 値が最も低濃度であった化合物 X を最終候補化合物とした (未発表)。興味深いことに、化合物 X の IC₅₀ 値は、既知の薬理作用であるタンパク質 Y 阻害作用の IC₅₀ 値よりも低濃度であった。さらに、in vivo での薬効評価を行い、HES5⁺アストロサイトの 1A 受容体を介するアロディニアを化合物 X が用量依存的に抑制することを明らかにした。HES5⁺アストロサイトが抑制性神経を負に制御するという結果も得ており (未発表) NA の NPY⁺神経機能賦活作用が化合物 X により増強されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 34件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Sueto Daichi, Onishi Akihisa, I Eriko, Yoshikawa Yu, Tsuda Makoto	4. 巻 154
2. 論文標題 Laminar-selective spinal astrocyte population capable of converting tactile information into nociceptive in rats	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 312 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2024.02.014	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 Tsuda Makoto, Masuda Takahiro, Kohno Keita	4. 巻 46
2. 論文標題 Microglial diversity in neuropathic pain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Neurosciences	6. 最初と最後の頁 597 ~ 610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tins.2023.05.001	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 Fujikawa Risako, Tsuda Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 The Functions and Phenotypes of Microglia in Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12081207	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 Ono Teruaki, Yamashita Tomohiro, Kano Ryota, Inoue Mariko, Okada Shota, Kano Koki, Koizumi Schuichi, Iwabuchi Kazuhisa, Hirabayashi Yoshio, Matsuo Ichiro, Nakashima Yasuharu, Kamiguchi Hiroyuki, Kohro Yuta, Tsuda Makoto	4. 巻 110
2. 論文標題 GPR55 contributes to neutrophil recruitment and mechanical pain induction after spinal cord compression in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 276 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2023.03.008	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 Koga Keisuke, Kobayashi Kenta, Tsuda Makoto, Kubota Kazufumi, Kitano Yutaka, Furue Hidemasa	4. 巻 16
2. 論文標題 Voltage-gated calcium channel subunit $\alpha_2\text{-1}$ in spinal dorsal horn neurons contributes to aberrant excitatory synaptic transmission and mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1099925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2023.1099925	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 Kohno Keita, Shirasaka Ryoji, Yoshihara Kohei, Mikuriya Satsuki, Tanaka Kaori, Takanami Keiko, Inoue Kazuhide, Sakamoto Hiroataka, Ohkawa Yasuyuki, Masuda Takahiro, Tsuda Makoto	4. 巻 376
2. 論文標題 A spinal microglia population involved in remitting and relapsing neuropathic pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 86 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abf6805	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 Kanehisa Kensho, Koga Keisuke, Maejima Sho, Shiraishi Yuto, Asai Konatsu, Shiratori-Hayashi Miho, Xiao Mei-Fang, Sakamoto Hiroataka, Worley Paul F., Tsuda Makoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Neuronal pentraxin 2 is required for facilitating excitatory synaptic inputs onto spinal neurons involved in pruriceptive transmission in a model of chronic itch	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30089-x	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 Fujimori Kazuki, Sekine Misuzu, Watanabe Moeka, Tashima Ryoichi, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Tsuda Makoto	4. 巻 181
2. 論文標題 Chemogenetic silencing of spinal cord-projecting cortical neurons attenuates A β fiber-derived neuropathic allodynia in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 115 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.05.001	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 Ishibashi Tadayuki, Yoshikawa Yu, Sueto Daichi, Tashima Ryoichi, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Koga Keisuke, Yamaura Ken, Tsuda Makoto	4. 巻 15
2. 論文標題 Selective Involvement of a Subset of Spinal Dorsal Horn Neurons Operated by a Prodynorphin Promoter in A Fiber-Mediated Neuropathic Allodynia-Like Behavioral Responses in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 911122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2022.911122	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 Ishibashi Tadayuki, Sueto Daichi, Yoshikawa Yu, Koga Keisuke, Yamaura Ken, Tsuda Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Spinal Inhibitory Interneurons Required for Attenuating Effect of Duloxetine on Neuropathic Allodynia-Like Signs in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 4051 ~ 4051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11244051	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 Takeda Ikuko, Yoshihara Kohei, Cheung Dennis L., Kobayashi Tomoko, Agetsuma Masakazu, Tsuda Makoto, Eto Kei, Koizumi Schuichi, Wake Hiroaki, Moorhouse Andrew J., Nabekura Junichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Controlled activation of cortical astrocytes modulates neuropathic pain-like behaviour	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-31773-8	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 Uchiyama Sawako, Yoshihara Kohei, Kawanabe Riku, Hatada Izuho, Koga Keisuke, Tsuda Makoto	4. 巻 15
2. 論文標題 Stress-induced antinociception to noxious heat requires 1A-adrenaline receptors of spinal inhibitory neurons in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00895-3	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 Shiraishi Yuto, Koga Keisuke, Yamagata Ryo, Hatada Izuho, Shiratori-Hayashi Miho, Tsuda Makoto	4. 巻 14
2. 論文標題 1A-adrenaline receptors in dorsal horn inhibitory neurons have an inhibitory role in the regulation of chloroquine-induced itch in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00768-9	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 -

1. 著者名 Shiratori-Hayashi Miho, Yamaguchi Chiharu, Eguchi Kazushi, Shiraishi Yuto, Kohno Keita, Mikoshiba Katsuhiko, Inoue Kazuhide, Nishida Motohiro, Tsuda Makoto	4. 巻 147
2. 論文標題 Astrocytic STAT3 activation and chronic itch require IP3R1/TRPC-dependent Ca ²⁺ signals in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1341 ~ 1353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.06.039	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 Inoue Kazuhide, Tsuda Makoto	4. 巻 187
2. 論文標題 Nociceptive signaling mediated by P2X3, P2X4 and P2X7 receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114309 ~ 114309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2020.114309	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 Kohno Keita, Tsuda Makoto	4. 巻 6
2. 論文標題 Role of microglia and P2X4 receptors in chronic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PAIN Reports	6. 最初と最後の頁 e864 ~ e864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PR9.0000000000000864	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 Kawanabe Riku, Yoshihara Kohei, Hatada Izuho, Tsuda Makoto	4. 巻 14
2. 論文標題 Activation of spinal dorsal horn astrocytes by noxious stimuli involves descending noradrenergic signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00788-5	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 Shiratori Hayashi Miho, Tsuda Makoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Spinal glial cells in itch modulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology Research and Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.754	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 Tashima Ryoichi, Koga Keisuke, Yoshikawa Yu, Sekine Misuzu, Watanabe Moeka, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Furue Hidemasa, Yasaka Toshiharu, Tsuda Makoto	4. 巻 118
2. 論文標題 A subset of spinal dorsal horn interneurons crucial for gating touch-evoked pain-like behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2021220118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2021220118	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 Yamashita Tomohiro, Kamikaseda Sawako, Tanaka Aya, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Caaveiro Jose M. M., Inoue Kazuhide, Tsuda Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 New Inhibitory Effects of Cilnidipine on Microglial P2X7 Receptors and IL-1 Release: An Involvement in its Alleviating Effect on Neuropathic Pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 434 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10020434	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 Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Sasaki Izumi, Yamashita Tomohiro, Hosoi Masako, Kato Takahiro A., Tsuda Makoto	4. 巻 143
2. 論文標題 Involvement of exchange protein directly activated by cAMP and tumor progression locus 2 in IL-1 production in microglial cells following activation of α -adrenergic receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 133 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.03.004	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 Ohmichi Yusuke, Ohmichi Mika, Tashima Ryoichi, Osuka Koji, Fukushige Kaori, Kanikowska Dominika, Fukazawa Yugo, Yawo Hiromu, Tsuda Makoto, Naito Munekazu, Nakano Takashi	4. 巻 161
2. 論文標題 Physical disuse contributes to widespread chronic mechanical hyperalgesia, tactile allodynia, and cold allodynia through neurogenic inflammation and spino-parabrachio-amygdaloid pathway activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pain	6. 最初と最後の頁 1808 ~ 1823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000001867	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 Teratani Toshiaki, 共著者23名, Tsuda Makoto, Iwasaki Yusaku, Kanai Takanori	4. 巻 585
2. 論文標題 The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 591 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-2425-3	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 Nakagawa Taku, Yasaka Toshiharu, Nakashima Noriyuki, Takeya Mitsue, Oshita Kensuke, Tsuda Makoto, Yamaura Ken, Takano Makoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Expression of the pacemaker channel HCN4 in excitatory interneurons in the dorsal horn of the murine spinal cord	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00666-6	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 Shiratori-Hayashi Miho, Tsuda Makoto	4. 巻 144
2. 論文標題 Role of reactive astrocytes in the spinal dorsal horn under chronic itch conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 147 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.07.010	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 Ono Teruaki, Kohro Yuta, Kohno Keita, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Nakashima Yasuharu, Tsuda Makoto	4. 巻 89
2. 論文標題 Mechanical pain of the lower extremity after compression of the upper spinal cord involves signal transducer and activator of transcription 3-dependent reactive astrocytes and interleukin-6	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 389 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.07.025	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 Konishi Hiroyuki, Okamoto Takayuki, Hara Yuichiro, Komine Okiru, Tamada Hiromi, Maeda Mitsuyo, Osako Fumika, Kobayashi Masaaki, Nishiyama Akira, Kataoka Yosky, Takai Toshiyuki, Udagawa Nobuyuki, Jung Steffen, Ozato Keiko, Tamura Tomohiko, Tsuda Makoto, Yamanaka Koji, Ogi Tomoo, Sato Katsuaki, Kiyama Hiroshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e104464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020104464	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 Kohro Yuta, Matsuda Tsuyoshi, Yoshihara Kohei, 共著者21名, Tsuda Makoto	4. 巻 23
2. 論文標題 Spinal astrocytes in superficial laminae gate brainstem descending control of mechanosensory hypersensitivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1376 ~ 1387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-020-00713-4	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 該当する

1. 著者名 Koga Keisuke, Shiraishi Yuto, Yamagata Ryo, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Shiratori-Hayashi Miho, Tsuda Makoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Intrinsic braking role of descending locus coeruleus noradrenergic neurons in acute and chronic itch in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00688-0	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 Koga Keisuke, Yamagata Ryo, Kohno Keita, Yamane Takuya, Shiratori-Hayashi Miho, Kohro Yuta, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Tsuda Makoto	4. 巻 145
2. 論文標題 Sensitization of spinal itch transmission neurons in a mouse model of chronic itch requires an astrocytic factor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 183 ~ 191 .e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.09.034	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 津田誠	4. 巻 273
2. 論文標題 ミクログリアと神経障害性疼痛	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 970 ~ 974
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 津田誠	4. 巻 56
2. 論文標題 グリア細胞による痒みの慢性化機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 830 ~ 834
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 高露雄太、津田誠	4. 巻 -
2. 論文標題 マウス脊髄後角の細胞を標的とした遺伝子導入法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学別冊	6. 最初と最後の頁 152 ~ 158
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 津田誠	4. 巻 41
2. 論文標題 脊髄におけるmicrogliaによる中枢感作形成	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 1559 ~ 1565
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 Tsuda Makoto	4. 巻 160
2. 論文標題 New approach for investigating neuropathic allodynia by optogenetics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PAIN	6. 最初と最後の頁 S53 ~ S58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000001506	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 Tozaki-Saitoh Hidetoshi、Tsuda Makoto	4. 巻 169
2. 論文標題 Microglia-neuron interactions in the models of neuropathic pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 113614 ~ 113614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.08.016	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 Tsuda Makoto	4. 巻 42
2. 論文標題 Microglia-Mediated Regulation of Neuropathic Pain: Molecular and Cellular Mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1959 ~ 1968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00715	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53件 (うち招待講演 26件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 グリア細胞の多様性と慢性疼痛
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 井絵理子、大西晃央、末藤大智、津田誠
2. 発表標題 カンナビノイド受容体1遺伝子プロモーター活性を有する脊髄後角神経サブセットの神経障害性疼痛における役割
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Makoto Tsuda
2. 発表標題 Mechanism for chronic pain revealed by glial cells
3. 学会等名 39th International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 末藤大智, 石橋忠幸, 吉川優, 山浦健, 津田誠
2. 発表標題 神経障害性アロディニアに必要な脊髄後角抑制性神経の機能低下におけるアストロサイトの役割
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 末藤大智, 石橋忠幸, 吉川優, 田島諒一, 山浦健, 津田誠
2. 発表標題 A 線維由来神経障害性アロディニアに重要な脊髄後角神経回路
3. 学会等名 第45回日本疼痛学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高露雄太, 松田烈士, 吉原康平, 川邊陸, 内山瑛和子, 津田誠
2. 発表標題 アストロサイト - 神経相互作用を介した下行性疼痛制御機構の解明
3. 学会等名 第45回日本疼痛学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大西晃央, 末藤大智, 井絵理子, 津田誠
2. 発表標題 神経損傷による慢性疼痛に重要な脊髄後角興奮性神経の同定
3. 学会等名 第40回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 神経障害に伴う慢性疼痛の発症・維持機構
3. 学会等名 第66回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井絵理子，大西晃央，末藤大智，津田誠
2. 発表標題 A 神経線維を介する神経障害性アロディニアに重要な脊髄後角興奮性介在神経
3. 学会等名 第76回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 Control of neuropathic pain development and recovery by spinal glial cells
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 痛みの慢性化と緩和に関わるグリア細胞
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第57回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 痛覚伝達変調におけるグリア細胞の役割
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 慢性疼痛とグリア細胞 ～新たな方向性～
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 慢性疼痛の緩解と再発に関わるミクログリアサブセット
3. 学会等名 Science Cafe（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 神経障害性疼痛機序から考えられる新たな治療法の可能性を探る
3. 学会等名 第56回日本ペインクリニック学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 痛みの慢性化に関わる脊髄後角細胞
3. 学会等名 第28回日本遺伝子細胞治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 ニューロン - グリア相互作用から考える慢性疼痛のメカニズム
3. 学会等名 第54回関東機能的脳外科カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 グリア細胞から慢性疼痛のメカニズムを紐解く
3. 学会等名 第26回日本心療内科学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤森一樹、津田誠
2. 発表標題 神経障害性アロディニアにおける大脳皮質 - 脊髄後角経路の役割
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 慢性疼痛からの自然回復過程におけるグリア細胞の役割
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川邊陸、吉原康平、津田誠
2. 発表標題 アストロサイト 神経相互作用を介した脊髄ノルアドレナリンによる双方向性痛覚制御
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤森一樹、津田誠
2. 発表標題 神経障害性アロディニアにおける大脳皮質 - 脊髄後角神経路の役割
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 末藤大智、石橋忠幸、吉川優、山浦健、津田誠
2. 発表標題 脊髄後角ノルアドレナリンに関連した鎮痛効果に重要な脊髄後角抑制性神経サブセット
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠, 川邊陸, 内山瑳和子, 吉原康平
2. 発表標題 神経とアストロサイトを介した脊髄ノルアドレナリンによる両方向性の疼痛調節
3. 学会等名 第44回日本疼痛学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 グリア研究から難治性慢性疼痛の理解を目指す
3. 学会等名 第62回日本定位・機能神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 神経障害性の痛みにおける新しい慢性化メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 グリア細胞がつくる新しい痛覚感作機構
3. 学会等名 第14回日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 アストロサイトサブセットによる新しい疼痛制御機構
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2020-2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 脊髄後角アストロサイトを介する新しい痛覚調節メカニズム
3. 学会等名 第三回形態解析ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 慢性疼痛におけるミクログリアの新しい役割
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 末藤大智, 石橋忠幸, 吉川優, 田島諒一, 山浦健, 津田誠
2. 発表標題 A 神経線維を介する神経障害性アロディニアに重要な脊髄後角サブセット
3. 学会等名 第74回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 ミクログリアと慢性疼痛：新しい調節機構
3. 学会等名 第43回日本疼痛学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 グリア細胞から紐解く慢性疼痛メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 痛みの慢性化メカニズム：グリア細胞と末梢シグナルから考える
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーS5（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 神経 - グリア相互連関からわかってきた神経障害性疼痛メカニズム
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 ミクログリアサブセットによる新しい疼痛制御
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 末藤大智, 石橋忠幸, 吉川優, 山浦健, 津田誠
2. 発表標題 神経障害性アロディニアに重要な脊髄後角抑制性神経の変化に対するアストロサイトの役割
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 ノルアドレナリンによる疼痛制御機構：グリア細胞を介する新しいメカニズム
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会（NPBPPP2020合同年会）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 慢性疼痛につながる脊髄内ネットワークの変化
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 神経障害性疼痛とミクログリア ~過去, 現在, そして今後~
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 脳から脊髄への新しい下行性感覚制御メカニズム
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉原康平、高露雄太、松田烈士、齋藤秀俊、津田誠
2. 発表標題 脊髄後角アストロサイトを介した下行性ノルアドレナリン神経による体性感覚制御
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 中枢神経系炎症性ミクログリアと慢性疼痛
3. 学会等名 第40回日本・炎症再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 神経障害性疼痛の克服に向けた基礎研究からの挑戦
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会53回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Tsuda
2. 発表標題 Modulation of somatosensory information processing by the CNS immune cells microglia
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会，第62回日本神経化学会大会（Neuro2019）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 神経障害性疼痛の脊髄内メカニズム
3. 学会等名 日本麻酔科学会九州麻酔科学会第57回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Tsuda, Ryoichi Tashima, Keisuke Koga, Hiromu Yawo, Hidemasa Furue
2. 発表標題 Investigation of neuropathic allodynia with sensory and emotional components using an optogenetic approach
3. 学会等名 第6回アジア神経精神薬理学会大会（AsCNP2019）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Tsuda
2. 発表標題 Modulation of mechanosensory behavior by a spinal astrocyte population
3. 学会等名 第48回内藤コンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 ミクログリアによる痛みの慢性化メカニズム
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 ミクログリアサブセットと慢性疼痛
3. 学会等名 第35回Wakoワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 痛覚情報伝達とその修飾機構
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーN4 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田誠
2. 発表標題 脊髄後角ミクログリアサブセットと神経障害性疼痛
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉原康平, 高露雄太, 松田烈士, 齊藤秀俊, 井上和秀, 津田誠
2. 発表標題 脊髄後角アストロサイトを介した下行性ノルアドレナリン神経による新たな体性感覚制御メカニズム
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野ホームページ https://life-innov.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html
[プレスリリース] 触っただけで痛みがでるのはなぜ? ~ 厄介な痛みに必要な神経細胞を特定~ https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/549 新しいアストロサイト亜集団を発見~ これまでの痛覚制御メカニズムの定説が変わる? ~ https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/498 New mechanism of pain control revealed https://www.kyushu-u.ac.jp/en/researches/view/184 慢性疼痛からの自然回復に必要な細胞を世界で初めて発見! https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/744/
第37回井上学位賞(津田誠: 2021.2.4) http://www.inoue-zaidan.or.jp/b-01.html?eid=00045

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	八坂 敏一 (Yasaka Toshiharu) (20568365)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授 (33111)	

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	山下 智大 (Yamashita Tomohiro) (30645635)	九州大学・薬学研究院・講師 (17102)	

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