

平成 26 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22689043

研究課題名(和文)神経因性疼痛におけるDNA後修飾の役割の解明

研究課題名(英文)The role of epigenetic modulation in the neuropathic pain

研究代表者

中江 文(Nakae, Aya)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60379170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：痛みは不快な感覚の1つであるが、そのメカニズムは未だ明らかではない。本研究は遺伝子後修飾に着目して研究を施行した。脳由来神経栄養因子(Brain-derived Neurotrophic Factor :BDNF)の特異な遺伝子構造に着目し、各種スプライスバリエーションの定量と、そのCpGアイランドのメチル化解析、ヒストン蛋白の後修飾を検討した。mRNAの定量結果では発現亢進を認める領域でも非常に軽微ではあるがメチル化率の有意な上昇を認め、クワスター解析でナイーブと神経障害性疼痛モデルの間では第1分枝で完全に分離された。BDNFのメチル化は神経障害性疼痛のバイオマーカー候補となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Pain is one of the most uncomfortable feeling to have of humans, but the mechanism is unclear. In this study, we conducted research by focusing on the epigenetic modification. We focused on the unique feature of brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gene construction, we performed the mRNA quantification of the various splice variants, methylation analysis of CpG islands of each splice variant, and histone modification. Many CpG islands methylation rates changes were very little but significantly higher in nerve-injured rats than naive, or naive and sham rats. The dendrogram from methylation profiles of some exon's promoter region demonstrated that classification of nerve injured rats and naive controls at the first branch completely matched the condition. These were considered to be strong candidates for biomarkers of neuropathic pain in the future.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔科学

キーワード：遺伝子後修飾 神経障害性疼痛 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

痛みという感覚は最も不快な感覚のうちの一つであり、慢性疼痛、特に神経因性疼痛においては多くの患者が苦しんでいる。慢性疼痛患者の中にははじめに受けた障害は些細なものであったのにその痛みが遷延し、社会生活に支障をきたす例も少なくない。

私たちのグループは神経因性疼痛の遺伝子レベルでの解明を目指し、最近ではRNA編集に着目して痛みに関与する受容体がDNAのレベルだけでなく、RNAレベルで変異をきたし、その結果受容体の機能が変化することによって痛みに影響を及ぼすことを世界に先駆けて証明した。(Nakae A. et al. The European Journal of Neuroscience 27(9):2373-9; 2008; Nakae A. et al. Neuroscience research 60(2):228-31;2008)。私たちが示したことは、遺伝情報が後天的な条件(例えば痛みやストレス)で容易に変化し、治療によりその変化が元に戻ることを示した点で画期的であったが、RNA編集は数時間という非常に短期間で起こり得る変化であり、慢性疼痛のように長期間にわたってのストレスを背景にした状況に対しては、長い時間で起こる変化に着目する必要があると考えられた。

DNAメチル化の意義は遺伝子の発現を止めるジーンサイレンシングを利用した自己遺伝子の発現調節である。遺伝子のプロモーター領域(遺伝子の発現のスイッチの役割をする部分)にメチル化が多く起こるとmRNAへの転写が起こらなくなり、結果として蛋白が作られなくなる。癌においては、癌抑制遺伝子のプロモーター領域に異常にメチル化がおこることにより発癌を食い止める作用が抑制され結果的に発癌する方向に働く。また、現在発癌のメカニズム、発生のメカニズムで注目されているマイクロRNA(蛋白を作らない20塩基程度の小さなRNA分子で、臓器特異性に存在し、ひとつのマイクロRNAが多くの遺伝子の発現制御に関与する可能性がある。)と痛みのかかわりについての研究を我々のグループは続行中であるが、最近の研究でマイクロRNAの発現調節にメチル化が関与しており(Hoffman AE et al.,2009 Cancer Res)、ひとつのマイクロRNAのプロモーター領域のメチル化で、多くの遺伝子の発現変化を伴う事象が一度に説明できる可能性すらある。

不利な変化を止めることのできる可能性のある薬物としてHDAC阻害剤(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤)がある。このカテゴリーの薬剤はメチル化による影響をやわらげる可能性があり、すでに癌医療のターゲットにもなっている。(Kelly WK et al.,2005 Nat Clin Pract Oncol.)

我々は、既にマイクロRNAの研究を通して眼窩下神経絞扼モデル(顔面の神経因性疼痛のモデル)においてcDNAアレー(全ての遺伝子の発現変化を1枚のガラスを用い

て解析する方法)、マイクロRNAアレー(現在わかっている全てのマイクロRNAの発現の変化の解析)を終了しており、そのデータは既に取得済み、解析済みである。癌研究ですでによく研究されているプロトコルを参考に、既に取得したこれらのデータと合わせて、今回行う予定のChipシークエンスで取得し、遺伝子後修飾による変化の網羅的なデータを解析することにより、遺伝子の発現変化にepigeneticな変化がどのように影響を及ぼしているのか明らかに出来ると思いいこの研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究はDNAメチル化を始めとした遺伝子後修飾(エピジェネティクス: epigenetics)が神経因性疼痛のメカニズムにどのように影響するか調べることを目的とする。そのために、ラットで眼窩下神経絞扼モデルを作成し、次世代シークエンサーの技術を使用し、その変化を網羅的に解析することにより、遺伝子の発現変化にepigeneticな変化がどのように影響を及ぼしているのか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

動物実験については大阪大学動物実験施設の委員会の承認を得た後、苦痛を最小限に最小限の動物を用いて行った。

3-1. 眼窩下神経絞扼モデルの作成とその行動評価

オスのSDラット10匹に対して、ネブタル麻酔下に眼窩下神経をナイロン糸でゆるく結紮する眼窩下神経絞扼モデルを作成した。皮膚切開と眼窩下神経の展開を行うところまで行うシャム手術個体を10匹、何もしないナイーブの個体を10匹使用した。

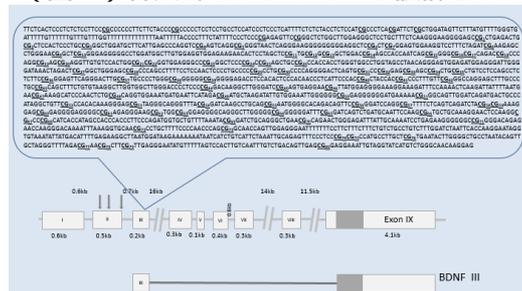
行動学的評価を手術前、手術後1週間毎に上口唇をvon Frey Filamentで刺激することにより行った。

3-2. RNA抽出と逆転写

術後4週間目に深麻酔により安楽死させた後、障害側の三叉神経節をとりだした。RNA抽出をRneasy Lipid Tissue Mini Kit(Qiagen, Tokyo, Japan)を用いて行い、逆転写をランダムヘキサマー(life technologies, Tokyo, Japan)を用いて行った。

3-3. リアルタイム定量PCR

図1. BDNF遺伝子の構造とCpGアイランドそれぞれのスプライスバリエーションについて(図1)特異的なプライマーを設計しサイバ



ーグリーン法でABI PRISM 7900HTを用いて定量した。各サンプルは3回ずつ分析を行い、

検量線法を用いて解析した。

3 - 4 . メチル化解析

各種バリエーションの CpG アイランド (図 1 : Exon III のみ表示) をデータベースで同定し、その部位を網羅できるようにプライマーを設計しバイサルファイト処理後、PCR で増幅させた。そのプロダクトを用いて Solid4 (Life Technologies, Japan) でメチル化解析を行った。解析にはリファレンスとしてすべてメチル化された配列とメチル化されない配列を用意し、その双方への相補性を確認することにより行った。

3 - 5 . クロマチン免疫沈降

クロマチン免疫沈降と定量 PCR (サイバークリーン法) で同領域の H3K4、H3K9 のメチル化 (転写抑制に参与) H3K27 アセチル化 (転写促進に参与) の検討を行った。

3 - 6 . 統計

mRNA の比較には One-way ANOVA の後 Tukey-Kramer の HSD 検定を行った。

メチル化解析にはクラスター分析 (Ward 法) を行った。

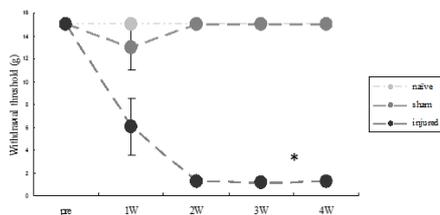
これらには、JMP ソフトウェア v9.02 (SAS Institute) を用いた。

4 . 研究成果

4 - 1 . 眼窩下神経絞扼モデルの行動評価

図 2 . 眼窩下神経絞扼モデルの行動評価

図 2 に示すように各群 7 匹ずつの比較で眼窩下神経絞扼モデルはシャム手術、ナイーブに比べて有意に痛覚閾値の低下を認めた ($p < 0.05$)。

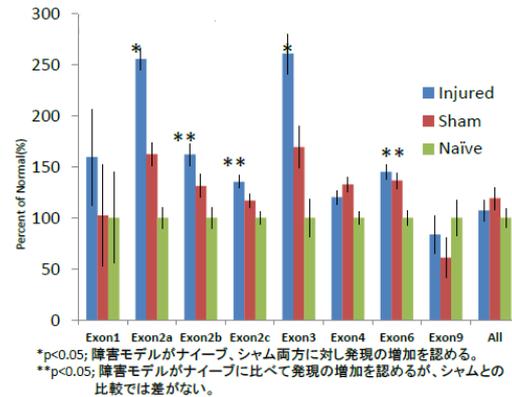


4 - 2 . 眼窩下神経絞扼モデルの BDNF の各種スプライスバリエーション mRNA の変化

図 3 に示すように、モデル動物において mRNA の発現量がシャム手術、ナイーブに比べて有意に増加しているのは、Exon IIa、Exon III であった ($p < 0.05$)。ナイーブとの比較で差があるが、シャムとの比較で差がなかったのは、Exon IIb、IIc、VI であった。タンパク翻訳部位を含む Exon IX、うつ病で報告の多い Exon IV、Exon I では有意な差を認めなかった。このことが、何を意味するかは明らかではないが、眼窩下神経絞扼モデルの三叉神経節では、うつ病の脳の大脳サンプルや、血中サンプル

での発現解析の結果とは異なることが明らかであった。

図 3 . 眼窩下神経絞扼モデルの三叉神経にお



ける BDNF スプライスバリエーションの mRNA の発現の違い

4 - 3 . メチル化解析

Exon I

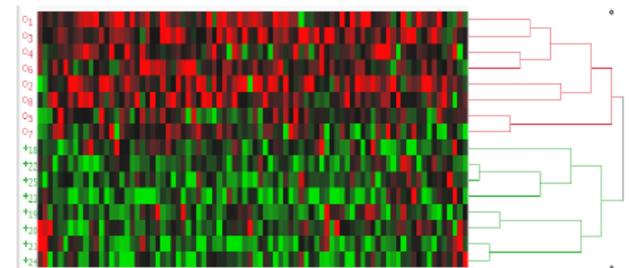


図 4 . Exon I メチル化解析による分類

Exon I のメチル化解析の結果、ナイーブとモデル動物において、第一クラスターで分類可能だった。

Exon II

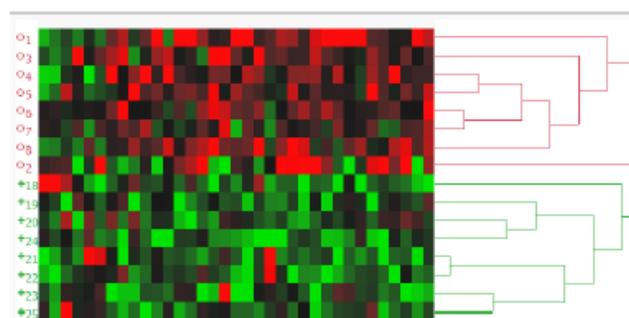


図 5 . Exon II メチル化解析による分類

Exon II のメチル化解析で Exon I と同じくナイーブとモデル動物の分類が第一クラスターで可能であった。図 5 の示す CpG アイランドで IIa、IIb、IIc それぞれについての解析を行っても同じ結果が得られた。

	Naive (mean±S.E.M)	Sham (mean±S.E.M)	Nerve-injured (mean±S.E.M)	P-value (ANOVA)	P-value (Naive-Sham)	P-value (Naive-injured)	P-value (Sham-injured)
CpGII-1	0.178 ± 0.0343	0.145 ± 0.0343	0.126 ± 0.0343	0.5655			
CpGII-2	0.0278 ± 0.00747	0.0215 ± 0.00747	0.0256 ± 0.00747	0.8379			
CpGII-3	0.0204 ± 0.00170	0.0177 ± 0.00170	0.0190 ± 0.00170	0.5357			
CpGII-4	0.0212 ± 0.00176	0.0238 ± 0.00176	0.0234 ± 0.00176	0.5416			
CpGII-5	0.0208 ± 0.00124	0.0214 ± 0.00124	0.0176 ± 0.00124	0.0904			
CpGII-6	0.0177 ± 0.00141	0.0174 ± 0.00141	0.0185 ± 0.00141	0.8353			
CpGII-7	0.0140 ± 0.00132	0.0177 ± 0.00132	0.0185 ± 0.00132	0.0589			
CpGII-8	0.0124 ± 0.00114	0.0141 ± 0.00114	0.0166 ± 0.00114	0.0561			
CpGII-9	0.0113 ± 0.00123	0.0148 ± 0.00123	0.0138 ± 0.00123	0.145			
CpGII-10	0.0187 ± 0.00102	0.0200 ± 0.00102	0.0267 ± 0.00102	<0.0001*	0.6582	<0.0001*	0.0004*
CpGII-11	0.0108 ± 0.00154	0.129 ± 0.00154	0.0144 ± 0.00154	0.02788			
CpGII-12	0.00940 ± 0.00096	0.00994 ± 0.00096	0.0134 ± 0.00096	0.0156*	0.9152	0.0202*	0.0475*
CpGII-13	0.00705 ± 0.00070	0.00740 ± 0.00070	0.0103 ± 0.00070	0.0060*	0.9339	0.0090*	0.0199*
CpGII-14	0.0108 ± 0.00091	0.0130 ± 0.00091	0.0137 ± 0.00091	0.0853			
CpGII-15	0.00718 ± 0.00081	0.0104 ± 0.00081	0.0104 ± 0.00081	0.0148*	0.0298*	0.0271*	0.999
CpGII-16	0.0258 ± 0.00238	0.0268 ± 0.00238	0.0296 ± 0.00238	0.5125			
CpGII-17	0.0419 ± 0.00302	0.0519 ± 0.00302	0.0569 ± 0.00302	0.0071*	0.0731	0.0059*	0.4897
CpGII-18	0.0294 ± 0.00259	0.0394 ± 0.00259	0.0463 ± 0.00259	0.0006*	0.0326*	0.0004*	0.1667
CpGII-19	0.0296 ± 0.00225	0.0350 ± 0.00225	0.0382 ± 0.00225	0.0403*	0.2263	0.0335*	0.5818
CpGII-20	0.0446 ± 0.00394	0.0395 ± 0.00394	0.0423 ± 0.00394	0.6662			
CpGII-21	0.0236 ± 0.00149	0.0287 ± 0.00149	0.0306 ± 0.00149	0.0095*	0.0635	0.0089*	0.6408
CpGII-22	0.0674 ± 0.00314	0.0782 ± 0.00314	0.0912 ± 0.00314	0.0001*	0.0608	<0.0001*	0.0206*
CpGII-23	0.0216 ± 0.00150	0.0258 ± 0.00150	0.0313 ± 0.00150	0.0007*	0.1474	0.0005*	0.0403*
CpGII-24	0.0582 ± 0.00338	0.0703 ± 0.00338	0.0758 ± 0.00338	0.0044*	0.0484*	0.0038*	0.496
CpGII-25	0.0182 ± 0.00140	0.0247 ± 0.00140	0.0255 ± 0.00140	0.0024*			
CpGII-26	0.0205 ± 0.00116	0.0223 ± 0.00116	0.0256 ± 0.00116	0.0184*			
CpGII-27	0.0624 ± 0.00156	0.0620 ± 0.00156	0.0651 ± 0.00156	0.3192			
CpGII-28	0.0237 ± 0.00102	0.0247 ± 0.00102	0.0263 ± 0.00102	0.1946			
CpGII-29	0.0204 ± 0.00057	0.0212 ± 0.00057	0.0242 ± 0.00057	0.0002*	0.5663	0.0003*	0.0031*
CpGII-30	0.0575 ± 0.00229	0.0651 ± 0.00229	0.0675 ± 0.00229	0.0149*	0.074	0.0148*	0.7296
CpGII-31	0.0192 ± 0.00131	0.0242 ± 0.00131	0.0226 ± 0.00131	0.0383*	0.0334*	0.1862	0.6531
CpGII-32	0.0215 ± 0.00124	0.0258 ± 0.00124	0.0273 ± 0.00124	0.0096*	0.056	0.0095*	0.6946
CpGII-33	0.0637 ± 0.00359	0.0692 ± 0.00359	0.0762 ± 0.00359	0.0689			
CpGII-34	0.0250 ± 0.00179	0.0291 ± 0.00179	0.0361 ± 0.00179	0.0009*	0.2506	0.0007*	0.0305*

表1. Exon II の各 CpG 毎の解析結果

表1に示すとおり、Exon II の CpG のメチル化率はきわめて低いが、全体でのコピー数が多いために有意な差を見いだすことができた。これが、大規模解析の特徴の一つと考えられた。

今回の場合には術後4週でサンプルを採取しているが、今回の解析対象はDNAに対するメチル化である。もしかするともう少し後の時期に採取すればモデルとシャムの完全な区別がついたかもしれないと考えられた。

4-4. クロマチン免疫沈降

神経障害のある動物で、ヒストン蛋白のメチル化が進み、アセチル化が抑制される傾向にあると考えられた。

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8件)

- 1) Nakai K, Nakae A, Hashimoto R, Mashimo T, Hosokawa K. Antinociceptive effects of mirtazapine, pregabalin, and gabapentin after chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014 Winter;28(1):61-7.2014.1 doi: 10.11607/jop.1105.
- 2) Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Hosokawa K, Mashimo T. Serotonin 2C receptor alternative splicing in a spinal cord injury model. *Neurosci Lett*. 2013; 532: 49-54.
- 3) Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Hosokawa K, Mashimo T. Serotonin 2C receptor alternative splicing in a rat model of orofacial neuropathic pain. *Neuroscience and Medicine*, 2012, 3, 69-74.
- 4) Nakae A, Nakai K, Yano K, Hosokawa K, Shibata M, Mashimo T. The animal model of spinal cord injury as

an experimental pain model. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2011 (2011), Article ID 939023, 11 pages.

- 5) Ueyama H, Hagihira S, Takashina M, Nakae A, Mashimo T. Pregnancy Does Not Enhance Volatile Anesthetic Sensitivity on the Brain: An Electroencephalographic Analysis Study. *Anesthesiology* 2010 113(3) 577-84.
- 6) Murray K, Nakae A, Stephens MJ, Rank M, D'Amico J, Harvey P, Li X, Harris L, Ballou EW, Anelli R, Heckman CJ, Mashimo T, Vavrek R, Sanelli L, Gorassini MA, Bennett DJ and Fouad K. Recovery of motoneuron and locomotor function after chronic spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT2C receptors. *Nature Medicine* 2010 16(8): 694-700
- 7) Nakai K, Nakae A, Sosuke Oba, Mashimo T, Ueda K. 5-HT2C receptor agonists attenuate pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *European J Pain* 2010 14(10):999-1006
- 8) Nakai K, Nakae A, Oba S, Mashimo T, Ueda K. P2X4 receptor expression in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuroreport* 2010 ; 21(8): 559-563
[学会発表](計37件)
- 1) Aya Nakae. Pain and executive function. International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics. Knowledge Theater, Osaka, Aug. 22nd, 2013. Invited speaker
- 2) Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Ishida Y, Ishino S, Hosokawa K, Mashimo T, Fujino Y. Methylation of BDNF genes in rat oro-facial neuropathic pain model ~possible biomarker of neuropathic pain in the future~. Neuroscience 2013, San Diego, 10th November, poster.
- 3) Nakai K, Nakae A, Hashimoto R, Fujino Y, Hosokawa K. The atypical antipsychotics attenuate pain-related behavior in a rat model with trigeminal neuropathic pain. Neuroscience 2013, San Diego, 10th November, poster.
- 4) Nakae A, Nishimura T, Shibata M, Mashimo T, Fujino Y. Different effect of experimental electrical pain on autonomic nervous system derived from peripheral perfusion index in healthy volunteers. 8th Congress of the

- European Federation of IASP chapters-PAIN IN EUROPE VIII, Florence, 9-12th October (10th), 2013, selected poster.
- 5) Nakai K, **Nakae A**, Fujino Y, Hosokawa K. Antiallodynic effects of intrathecal administration of atypical antipsychotics in rat model with orofacial neuropathic pain. 8th Congress of the European Federation of IASP chapters-PAIN IN EUROPE VIII, Florence, 9-12th October (12th), 2013, poster.
 - 6) **Nakae A**. Pain and executive function. International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics. Knowledge Theater, Osaka, Aug. 22nd, 2013. Invited speaker
 - 7) **Nakae A**, Nakai K, Tanaka T, Hosokawa K, Mashimo T, Epigenetic regulation of BDNF genes in rat orofacial neuropathic pain model. Euroanaesthesia 2013, Barcelona, Spain. June ,1-4, 2013, poster
 - 8) Nakai K, **Nakae A**, Hashimoto R, Mashimo T, Hosokawa K, Effects of intrathecal administration of atypical antipsychotics in a rat model of trigeminal neuropathic pain, Euroanaesthesia 2013, Barcelona, Spain. June,1-4, 2013 , poster
 - 9) **Nakae A**, Hermann T, Ikeda T, Sakurai T, Adachi T, Ito H, Nishimura T, Shibata M, Osaka M, Mashimo T, Pain Modulation by Negative and Positive Emotional Sounds, 4th INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROPATHIC PAIN(IASP), Toronto, Canada, 24th May, poster
 - 10) **Nakae A**. Pain and attention in elderly volunteers. International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics, Paul G. Allen Center for CSE, University of Washington, Seattle, Feb 1, 2013.invited speaker
 - 11) Nakai K, **Nakae A**, Kanazawa S, Matsuda K, Sakai Y, Shibata M, Mashimo T, Yano K, Hosokawa K. Antinociceptive effects of an antibacterial hydrocolloid wound dressing (biohesive) in a rat skin-defect wound model. 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies. Yokohama, Japan, 4th September, 2012, oral.
 - 12) Nakai K, **Nakae A**, Mashimo T, Yano K, Hosokawa K, Intrathecal administration of NR2 antagonists attenuates pain-related behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. 14th WORLD CONGRESS ON PAIN2012, Milan, Italy. August 27-31(31), 2012, poster
 - 13) **Nakae A**, Nakai K., Tanaka T., Hosokawa K., Mashimo T. Methylation of BDNF genes in rat orofacial neuropathic pain model ~possible biomarker of neuropathic pain in the future~ Euroanaesthesia 2012, Paris,June.9-12, 2012,poster
 - 14) Nakai K., **Nakae A**, Mashimo T., Yano K., Hosokawa K., Role of the spinal NR2B-containing NMDA receptors in a rat model of trigeminal neuropathic pain Euroanaesthesia 2012, Paris,June.9-12, 2012,poster
 - 15) **Nakae A**, Mechanisms of Pain, Workshop on Cognitive Neuroscience Robotics, March 13-14(13),2012, invited speaker
 - 16) **Nakae A**, Nakai K, Tanaka T, Ishida Y, Hagiwara S, Mashimo T. miR-378 and miR 541 inhibit the expression of the GABAA receptor alpha 5 subunit, Neuroscience 2011, Washington, DC,Nov.12-16(14),2011, poster
 - 17) Nakai K, **Nakae A**, Mashimo T, Yano K, Hosokawa K. Antiallodynic effects of miltazapine, gabapentin, and pregabalin in a rat model of trigeminal neuropathic pain.Neuroscience 2011 (Washington, DC, USA) November 12-16(16), 2011,poster
 - 18) **Nakae A**, Hashimoto R, Sakai N, Hagiwara S, Shibata M, Mashimo T. Pain in patients with schizophrenia- Difference between electrical and heat stimulation –Euroanaesthesia 2011 , Amsterdam, Holland, June10-14(13),2011, poster
 - 19) Nakai K, **Nakae A**, Oba S, Yano K, Hosokawa T, Mashimo T, Ueda K. Antiallodynic effects of serotonin 2C receptor agonists in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Neuroscience 2010 (San Diego, USA) November 13-17(16), 2010, poster
 - 20) **Nakae A**. The role of serotonin 2C receptor RNA editing in the spinal cord injury model. Bielefeld-Osaka Workshop 2010, Bielefeld University, Bielefeld, Germany, 10th October 2010, invited speaker
 - 21) **Nakae A**, Nakai K, Tanaka T, Ishida Y, Mikami A, Yoshida M, Shibata M, Ueda K, Mashimo T. Serotonin 2C receptor RNA editing and alternative splicing in the rat oro-facial neuropathic pain model. NeuPIG, Athens, Greek, May27-30, 2010, poster

- 22) 中井國博、**中江文**、金澤成行、藤野裕士、細川互。ハイドロコロイド創傷被覆材の疼痛軽減効果における銀含有による抗菌作用の付加効果の検討。第 22 回形成外科基礎学術集会、新潟、11 月 7-8 日 (11 月 7 日)、2013、ポスター
- 23) 中井國博、**中江文**、金澤成行、藤野裕士、細川互。ラット神経障害性顔面疼痛モデルにおける非定型抗精神病薬による疼痛軽減効果の検討。第 22 回形成外科基礎学術集会、新潟、11 月 7-8 日 (11 月 7 日)、2013、ポスター
- 24) **中江文**、中井國博、柴田政彦、眞下節。神経因性疼痛における GABAA 受容体 5 サブユニットのマイクロ RNA による制御。第 34 回日本疼痛学会、熊本、7 月 20 日 - 21 日 (20 日)、2012、口演 (優秀演題)
- 25) 中井國博、**中江文**、松田健、坂井靖夫、高田章好、眞下節、矢野健二、細川互。眼窩下神経絞扼モデルにおけるグルタミン酸受容体の関与。第 21 回形成外科基礎学術集会、福島、10 月 5 日、2012、ポスター
- 26) 中井國博、**中江文**、松田健、坂井靖夫、高田章好、眞下節、矢野健二、細川互。眼窩下神経絞扼モデルにおける GABA 受容体の関与。第 21 回形成外科基礎学術集会、福島、10 月 5 日、2012、ポスター
- 27) 中井國博、**中江文**、松田健、坂井靖夫、高田章好、眞下節、矢野健二、細川互。ラット足底皮膚欠損モデルでの抗菌性ハイドロコロイド被覆剤 (バイオヘッシブ Ag) の疼痛軽減抑制効果。第 21 回形成外科基礎学術集会、福島、10 月 5 日、2012、ポスター
- 28) Yoko Ishida, Tatsuya Tanaka, Akiko Mikami, Yamanaka, **Aya Nakae**, Satoshi Hagihira, Takashi Mashimo, miRNA inhibit GABA $\alpha 5$ receptor expression, which is responsible for cognitive impairment, 第 34 回日本分子生物学会、横浜、12 月 13 日 - 16 日 (16 日)、2011、口演
- 29) **中江文**、中井 博、田中達哉、石田葉子、矢野健二、細川互、眞下節、柴田 政彦。顔面の神経因性疼痛モデルにおける BDNF スプライスバリエーションの発現変化、第 4 回日本運動器疼痛学会、大阪、11 月 19 日 - 20 日 (19 日)、2011、ポスター
- 30) 中井國博、**中江文**、松田健、坂井靖夫、高田章好、眞下節、矢野健二、細川互。眼窩下神経絞扼モデルにおけるミルタザピン、ガバペンチン、プレガバリンの疼痛行動抑制効果。第 20 回形成外科基礎学術集会、東京、10 月 7 日、2011、ポスター
- 31) 酒井規広、中井國博、**中江文**、萩平哲、眞下節、ラット後肢ホルマリンテストに

よる疼痛刺激は脳波変化の推移によって観察できる、日本麻酔科学会第 58 回学術集会、神戸、5 月 19-21 日 (20 日)、2011、ポスター発表

- 32) サテライトシンポジウム、痛みのあるか ~ 異分野からみた痛みに対する考え方 ~、第 33 回日本疼痛学会、愛媛、7 月 22-23 日 (22 日)、2011、企画座長
- 33) **中江文**、眞下節、脊髄損傷動物モデル動物の疼痛研究への応用、第 33 回日本疼痛学会、愛媛、7 月 22-23 日 (23 日)、2011、招待講演
- 34) **中江文**、眞下節、情動と痛み、コメディカル講演会：痛みとアロマ、第 33 回日本疼痛学会、愛媛、7 月 21-23 日 (23 日)、2011、招待講演
- 35) 石田葉子、田中達哉、**中江文**、中井國博、三上晶子、吉田真理、柴田政彦、矢野 健二、細川互、眞下節、脊髄坐減モデルにおけるセロトニン 2C 受容体選択的スプライシングの関与、日本分子生物学会、神戸、12 月、2010、
- 36) 中井國博、**中江文**、大場創介、矢野健二、細川互、眞下節、上田晃一、眼窩下神経絞扼モデルにおけるアドレナリン受容体の関与。第 19 回形成外科基礎学術集会、横浜、9 月 16-17 日、2010、ポスター
- 37) **中江文**、中井國博、酒井規広、井上隆弥、上田晃一、柴田政彦、眞下節。眼窩下神経絞扼モデルにおけるセロトニン 2C 受容体の関与。第 32 回日本疼痛学会、京都、7.4, 2010. 口演

〔図書〕(計 2 件)

1. **Aya Nakae**. "Mechanisms of Pain". Text book "Cognitive Neuroscience of Robotics" Chap.7. 2014. in press.
 2. 中江 文 (編集 眞下 節) 神経障害性疼痛(克誠堂出版). E 神経障害性疼痛と遺伝, 48-53, 2011.
 6. 研究組織
- (1) 研究代表者
中江 文 (NAKAE AYA)
大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号：60379170