

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23700470

研究課題名(和文)ラット脊髄後角の痛覚情報伝達制御におけるTRP機能のプロテアーゼ受容体による修飾

研究課題名(英文)Modulation by proteinase-activated receptor of TRP regulation of nociceptive transmission in the adult rat spinal dorsal horn

研究代表者

藤田 亜美(Fujita, Tsugumi)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：70336139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚末梢から中枢へ至る痛覚情報伝達の修飾が行われる脊髄膠様質のニューロンにホールセル・パッチクランプ法を適用して、種々の植物由来物質がTRPチャンネルを活性化することで痛覚情報伝達がどのように修飾されるのかをシナプスレベルで検討した。その結果、黒胡椒成分ピペリン、ミント成分(-)カルボン、ユーカリ成分1,4-シネオールがTRPV1チャンネルを、月桂樹成分オイゲノール、生姜成分ジンゲロン、オレガノ成分カルバクロール、キャラウェイ成分(+)-カルボン、ユーカリ成分1,8-シネオールがTRPA1チャンネルをそれぞれ活性化して、興奮性シナプス伝達を促進することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The spinal dorsal horn lamina II (substantia gelatinosa; SG) plays an important role in the modulation of nociceptive transmission. Some plant-derived chemical compounds are known to activate the TRP channels in the periphery. In the present study, their effects on synaptic transmission in SG neurons were examined by using the whole-cell patch-clamp technique. As a result, it was revealed that piperine (derived from black pepper), (-)-carvone (derived from spearmint), 1,4-cineole (derived from eucalyptus) increase the frequency of spontaneous excitatory postsynaptic current (EPSC) by activating TRPV1 in a reversible and concentration-dependent manner. On the other hand, eugenol (derived from laurel), zingerone (derived from ginger), carvacrol (derived from oregano) (+)-carvone (derived from caraway), 1,8-cineole (derived from eucalyptus) increased the frequency of spontaneous EPSC by activating TRPA1 in a reversible and concentration-dependent manner.

研究分野：神経生理学

 キーワード：TRPチャンネル 膠様質 興奮性シナプス伝達 抑制性シナプス伝達 プロテアーゼ受容体 植物由来物質
 パッチクランプ法 痛覚情報伝達

1. 研究開始当初の背景

プロテアーゼ受容体 (proteinase-activated receptor; PAR) は G タンパク質共役型で、これまでに PAR-1 から PAR-4 までの 4 つがクローニングされている。プロテアーゼ受容体は特異的なプロテアーゼの酵素作用により細胞膜外側にある N 末端領域が切断され、新たに露出された N 末端がリガンドとして受容体自身に結合することで活性化されるというユニークな活性化機構をもっているが、プロテアーゼ非存在下でもこの内蔵リガンドに相当する合成ペプチドだけで活性化される。プロテアーゼ受容体は神経系においては後根神経節 (dorsal root ganglion; DRG) ニューロンなどに存在しており、特に PAR-1 と PAR-2 は痛覚情報伝達の制御に関与することが明らかとなってきている。我々は、PAR-1 の活性化が脊髄後角における痛覚情報伝達をシナプス前性に促進することを見出している。

Transient receptor potential (TRP) チャネルは、様々な細胞に発現している Ca^{2+} 透過性カチオンチャネルである。近年、カプサイシンや熱刺激などで活性化する TRPV1、侵害性の冷刺激やマスタードオイルなどにより活性化する TRPA1、冷刺激やメントールなどにより活性化する TRPM8 などの TRP チャネルが痛覚情報伝達制御に対してどのような影響を及ぼすのかについて調べられている。たとえば、TRPV1、TRPA1、TRPM8 の活性化が脊髄膠様質ニューロンにおいてシナプス前神経終末からのグルタミン酸放出を促進すること、TRPV1 や TRPA1 と PAR-2 がラット DRG ニューロンに共発現しており、PAR-2 活性化を介して TRP 活性が増強され、痛覚過敏を引き起こすこと、などがこれまでに報告されている。

以上の研究結果およびトリプシンやトリプターゼなどのプロテアーゼが炎症時に放出されることなどから、PAR-2 は TRPV1 や TRPA1 の活性化を介して炎症性痛覚過敏に関与していると考えられる。

2. 研究の目的

脊髄後角の第 1 層 (膠様質) は、皮膚末梢から中枢へ至る痛覚情報伝達の制御が行なわれる重要な部位である。本研究の目的は、「TRP チャネルとプロテアーゼ受容体のそれぞれのサブタイプ間での多様な相互作用が、ラット脊髄膠様質における神経回路を介して痛覚情報伝達の修飾にどのような影響を及ぼしているのか」を、シナプスレベルより詳細に解明することである。得られる知見は、新規鎮痛薬の開発に有用な情報を与えると期待される。

3. 研究の方法

本研究では、「プロテアーゼ受容体と TRP チャネルとの種々の組み合わせによる相互作用が、ラット脊髄後角における神経回路を介して痛覚情報伝達の修飾にどのような影

響を及ぼしているのか」を解明するために、脊髄膠様質ニューロンに電気生理学的・薬理的な手法を適用して検討した。

生後 6~9 週齢の成熟雄性 SD ラットからウレタン麻酔下に摘出された脊髄をマイクロスライサーによって厚さ約 650 μm に横断スライスすることで標本を作製し、このスライス標本の膠様質ニューロンにブラインド・ホールセル・パッチクランプ法を適用した。なお、興奮性シナプス後電流 (EPSC) は -70 mV の保持膜電位において、また、抑制性シナプス後電流 (IPSC) は 0 mV の保持膜電位においてそれぞれ記録した。種々の植物由来成分を投与した時の TRP チャネルの活性化が、(1) グルタミン酸作動性の自発性 EPSC の振幅や発生頻度、(2) 後根 ($A\delta$ - および C- 線維) 刺激誘起の EPSC の振幅、(3) GABA やグリシン作動性の自発性 IPSC の振幅や発生頻度、に対してどのように作用するのかについて電気生理学的・薬理的に解析した。

4. 研究成果

まず、黒胡椒成分由来のピペリンおよび TRPV1 作動薬として知られているオルバニルが TRP チャネルを活性化することで、グルタミン酸作動性の自発性 EPSC の発生頻度や振幅に対してどのように作用するのかについて検討した。オルバニルは自発性興奮性シナプス伝達に影響を及ぼさなかったが、ピペリンは濃度依存性であり、また TRPV1 阻害薬であるカプサゼピン感受性に sEPSC の発生頻度を増加させた。このことより、ピペリンは TRPV1 を活性化することで、膠様質ニューロンへのグルタミン酸の自発放出を促進すると考えられる。

月桂樹由来のオイゲノールは TRPV1 チャネルを活性化することが報告されている。そこで、このオイゲノールが自発性興奮性シナプス伝達に及ぼす作用について検討した。その結果、オイゲノールは濃度依存性に自発性 EPSC の発生頻度を増加させることが明らかとなった。さらに、このオイゲノールによる興奮性シナプス伝達の促進作用は、非選択的な TRP 阻害薬であるルテニウムレッドや TRPA1 阻害薬 HC-030031 存在下では抑制された一方、カプサゼピン存在下では抑制されなかった。このことより、オイゲノールは TRPA1 を活性化することで、膠様質ニューロンへのグルタミン酸の自発放出を促進すると考えられる。

生姜の刺激成分であるジンゲロンは DRG ニューロンの細胞体において TRPV1 チャネルを活性化することが知られている。そこで、ジンゲロンが自発性興奮性シナプス伝達に及ぼす作用について調べた結果、濃度依存性に自発性 EPSC の発生頻度を増加させることが明らかとなった。さらに、この興奮性シナプス伝達の促進作用は、ルテニウムレッドや HC-030031 存在下では抑制された一方、カプサゼピン存在下では抑制されなかった。こ

のことより、ジングロンは DRG ニューロンの中枢端において TRPV1 ではなく TRPA1 を活性化して、シナプス前性に自発性の興奮性シナプス伝達を促進していることが明らかとなった。さらに、この促進作用は電位依存性 Na^+ チャンネル阻害剤テトロドトキシン (TTX) や電位依存性 Ca^{2+} チャンネル阻害剤 La^{3+} に非感受性であり、さらに、 IP_3 による Ca^{2+} 放出を阻害する 2-aminoethoxydiphenyl borate による影響を受けなかった。一方、 Ca^{2+} による Ca^{2+} 放出を阻害する dantrolene により阻害された。また、電気刺激誘起性単シナプス性の EPSC に及ぼす作用を調べたところ、 $\text{A}\delta$ -線維と C-線維 EPSC の両方でその振幅を減少させた。さらに、GABA 作動性の自発性 IPSC に対する効果を調べたところ、IPSC の発生頻度と振幅を TTX 感受性に増加した。以上の結果より、ジングロンは TRPA1 を活性化することで、DRG ニューロンの中枢端から膠様質ニューロンへのグルタミン酸放出をおそらく Ca^{2+} による Ca^{2+} 放出機構を介して促進することが明らかとなった。

オレガノ成分カルバクロールは発現系の研究において、TRPA1 や TRPV3 を活性化する一方、TRPV1 は活性化しないことが報告されていた。そこで、カルバクロールが自発性興奮性シナプス伝達に及ぼす作用について調べた結果、濃度依存性に自発性 EPSC の発生頻度を増加させることが明らかとなった。さらに、この促進作用はルテニウムレッドや HC-030031 存在下では抑制された一方、カプサゼピン存在下では抑制されなかったことより、カルバクロールは TRPV1 ではなく TRPA1 を活性化して、シナプス前性に自発性の興奮性シナプス伝達を促進していることが明らかとなった。また、 -70 mV の保持膜電流において、調べたニューロンの約 80% でカルバクロールの投与により外向き膜電流が誘起された。この外向き膜電流は、テトラエチルアンモニウムや Ba^{2+} に非感受性の K^+ チャンネルを介した膜過分極によるものであると考えられる。

ミント成分(-)-カルボンとキャラウェイ成分(+)-カルボンは濃度依存性に自発性 EPSC の発生頻度を増加した。さらに TRP の種々の阻害剤を用いてこの興奮性シナプス伝達の促進作用について検討したところ、(-)-カルボンでは TRPV1 の活性化を介したものであった一方、(+)-カルボンでは TRPA1 活性化を介した作用であった。

1,4-および 1,8-シネオールはローズマリーやユーカリ等のアロマ精油に含まれており、互いに類似した化学構造をしている。また、1,8-シネオールは発現細胞において TRPM8 を活性化することが報告されている。そこで、脊髄膠様質において 1,4-および 1,8-シネオールが自発性興奮性シナプス伝達に及ぼす作用について調べた結果、濃度依存性に自発性 EPSC の発生頻度を増加させることが明らかとなった。さらに TRPA1 と TRPV1 の阻害剤

存在下でのこの促進作用について検討したところ、1,4-シネオールの作用は TRPV1 活性化を介したものである一方、1,8-シネオールの作用は TRPA1 活性化を介したものであることが明らかとなった。

今後、これらの TRP 活性化能を有する植物由来化学物質による TRP 活性化とプロテアーゼ受容体活性化との相互作用について検討する。

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 28 件)

Qin Kang, Chang-Yu Jiang, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto: Spontaneous L-glutamate release enhancement in rat substantia gelatinosa neurons by (-)-carvone and (+)-carvone which activate different types of TRP channel. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **459** (3), 498-503 (2015). (査読有) DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.127.

Yasuhiko Kawasaki, Tsugumi Fujita, Kun Yang, Eiichi Kumamoto: Anandamide depresses glycinergic and GABAergic inhibitory transmissions in adult rat substantia gelatinosa neurons. *Pharmacology & Pharmacy*, **6** (3), 103-117 (2015). (査読有) <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2015.63013>.

Sena Ohtsubo, Tsugumi Fujita, Akitomo Matsushita, Eiichi Kumamoto: Inhibition of the compound action potentials of frog sciatic nerves by aroma-oil compounds having various chemical structures. *Pharmacology Research & Perspectives*, **3** (2), e00127 (2015). (査読有) DOI: 10.1002/prp2.127.

大坪瀬奈, 藤田亜美, 宮原萌, 松下晋大, 蒋昌宇, 徐志昊, 熊本栄一: アロマ精油成分による化学構造に依存した蛙坐骨神経の複合活動電位抑制. *Pain Research*, **30** (1), 16-29 (2015). (査読有) <http://dx.doi.org/10.11154/pain.30.16>.

Qing-Tian Luo, Tsugumi Fujita, Chang-Yu Jiang, Eiichi Kumamoto: Carvacrol presynaptically enhances spontaneous excitatory transmission and produces outward current in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Brain Research*, **1592**, 44-54 (2014). (査読有) DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.021.

Yuhei Uemura, Tsugumi Fujita, Sena Ohtsubo, Naomi Hirakawa, Yoshiro Sakaguchi, Eiichi Kumamoto: Effects of various antiepileptics used to alleviate neuropathic pain on compound action potentials in frog sciatic nerves - Comparison with those of local anesthetics. *BioMed Research International*, **2014**, 540238 (2014). (査読有) DOI: 10.1155/2014/540238.

Chang-Yu Jiang, Tsugumi Fujita, Eiichi

Kumamoto: Synaptic modulation and inward current produced by oxytocin in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *Journal of Neurophysiology*, **111** (5), 991-1007 (2014). (査読有) DOI: 10.1152/jn.00609.2013.

Eiichi Kumamoto, Tsugumi Fujita, Chang-Yu Jiang: TRP channels involved in spontaneous L-glutamate release enhancement in the adult rat spinal substantia gelatinosa. *Cells*, **3** (2), 331-362 (2014). (査読有) DOI: 10.3390/cells3020331.

蒋昌宇, 藤田亜美, 徐志昊, 大坪瀬奈, 松下晋大, 熊本栄一: ラット脊髄後角第II層ニューロンに及ぼすオキシトシンの作用 - 鎮痛作用機序. *Pain Research*, **29** (4), 215-231 (2014). (査読有) <http://dx.doi.org/10.11154/pain.29.215>.

大坪瀬奈, 藤田亜美, 松下晋大, 蒋昌宇, 熊本栄一: カエル坐骨神経の複合活動電位に及ぼすアロマ精油成分の抑制作用. *Pain Research*, **29** (1), 17-30 (2014). (査読有) <http://dx.doi.org/10.11154/pain.29.17>.

Hai-Yuan Yue, Chang-Yu Jiang, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto: Zingerone enhances glutamatergic spontaneous excitatory transmission by activating TRPA1 but not TRPV1 channels in the adult rat substantia gelatinosa. *Journal of Neurophysiology*, **110** (3), 658-671 (2013). (査読有) DOI: 10.1152/jn.00754.2012.

Tao Liu, Chang-Yu Jiang, Tsugumi Fujita, Shi-Wen Luo, Eiichi Kumamoto: Enhancement by interleukin-1 β of AMPA and NMDA receptor-mediated currents in adult rat spinal superficial dorsal horn neurons. *Molecular Pain*, **9**:16 (2013). (査読有) DOI: 10.1186/1744-8069-9-16.

Akitomo Matsushita, Sena Ohtsubo, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto: Inhibition by TRPA1 agonists of compound action potentials in the frog sciatic nerve. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **434** (1), 179-184 (2013). (査読有) DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.127.

Daisuke Tomohiro, Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita, Yukiko Nishikubo, Eiichi Kumamoto: Inhibition by capsaicin and its related vanilloids of compound action potentials in frog sciatic nerves. *Life Sciences*, **92** (6-7), 368-378 (2013). (査読有) DOI: 10.1016/j.lfs.2013.01.011.

Hiroki Kawasaki, Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto: Inhibition by menthol and its related chemicals of compound action potentials in frog sciatic nerves. *Life Sciences*, **92** (6-7), 359-367 (2013). (査読有) DOI: 10.1016/j.lfs.2013.01.012.

松下晋大, 藤田亜美, 水田恒太郎, 大坪瀬奈, 蒋昌宇, 上村裕平, 小杉寿文, 熊本栄一: カエル坐骨神経の複合活動電位に及ぼす漢方薬の作用. *Pain Research*, **28**

(1), 9-21 (2013). (査読有) <http://dx.doi.org/10.11154/pain.28.9>.

Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto: Inhibition by morphine and its analogs of action potentials in adult rat dorsal root ganglion neurons. *Journal of Neuroscience Research*, **90** (9), 1830-1841 (2012). (査読有) DOI: 10.1002/jnr.23059.

Masanari Inoue, Tsugumi Fujita, Masaaki Goto, Eiichi Kumamoto: Presynaptic enhancement by eugenol of spontaneous excitatory transmission in rat spinal substantia gelatinosa neurons is mediated by transient receptor potential A1 channels. *Neuroscience*, **210**, 403-415 (2012). (査読有) DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.02.040.

Satoko Uemura, Tsugumi Fujita, Yoshiro Sakaguchi, Eiichi Kumamoto: Actions of a novel water-soluble benzodiazepine-receptor agonist JM-1232(-) on synaptic transmission in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **418** (4), 695-700 (2012). (査読有) DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.080.

川崎弘貴, 水田恒太郎, 藤田亜美, 熊本栄一: Mentholとその類似物質による蛙坐骨神経の複合活動電位の抑制. *Pain Research*, **27** (1), 37-51 (2012). (査読有) <http://dx.doi.org/10.11154/pain.27.37>.

②① Liu Yang, Tsugumi Fujita, Chang-Yu Jiang, Lian-Hua Piao, Hai-Yuan Yue, Kotaro Mizuta, Eiichi Kumamoto: TRPV1 agonist piperine but not olvanil enhances glutamatergic spontaneous excitatory transmission in rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **410** (4), 841-845 (2011). (査読有) DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.075.

②② Tao Liu, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto: Acetylcholine and norepinephrine mediate GABAergic but not glycinergic transmission enhancement by melittin in adult rat substantia gelatinosa neurons. *Journal of Neurophysiology*, **106** (1), 233-246 (2011). (査読有) DOI: 10.1152/jn.00838.2010.

②③ Hai-Yuan Yue, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto: Biphasic modulation by galanin of excitatory synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *Journal of Neurophysiology*, **105** (5), 2337-2349 (2011). (査読有) DOI: 10.1152/jn.00991.2010.

②④ Wataru Taniguchi, Terumasa Nakatsuka, Nobuyuki Miyazaki, Hiroshi Yamada, Daisuke Takeda, Tsugumi Fujita, Eiichi Kumamoto, Munehito Yoshida: *In vivo* patch-clamp analysis of dopaminergic antinociceptive actions on substantia gelatinosa neurons in the spinal cord. *PAIN*, **152** (1), 95-105 (2011). (査読有) DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.034.

②⑤ Tsugumi Fujita and Eiichi Kumamoto: Role

of proteinase-activated receptors in modulating nociceptive transmission to the spinal dorsal horn from the periphery. *Current Topics in Pharmacology*, **15** (1), 27-38 (2011). (査読有) DOI なし (<http://www.researchtrends.net/tia/abstract.asp?in=1&vn=15&tid=11&aid=3285&pub=2011&type=3>).

- ②6 Eiiichi Kumamoto, Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita: Opioid actions in primary-afferent fibers – Involvement in analgesia and anesthesia. *Pharmaceuticals*, **4** (2), 343-365 (2011). (査読有) DOI: 10.3390/ph4020343.
- ②7 熊本栄一, 藤田亜美: 末梢から脊髄後角へ入力する痛み情報の制御 – シナプス伝達と神経伝導の修飾. *Pain Research*, **26** (4), 197-214 (2011). (査読なし) <http://dx.doi.org/10.11154/pain.26.197>.
- ②8 井上将成, 藤田亜美, 朴蓮花, 岳海源, 水田恒太郎, 青山貴博, 八坂敏一, 熊本栄一: ラット脊髄膠様質ニューロンにおける興奮性シナプス伝達のオイゲノールによる促進作用. *Pain Research*, **26** (3), 157-168 (2011). (査読有) <http://dx.doi.org/10.11154/pain.26.157>.

[学会発表](計27件)

藤田亜美, 徐志昊, 蒋昌宇, 朱蘭, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンにおけるグルタミン酸作動性の自発性興奮性シナプス伝達に及ぼすチモールの作用. 第92回日本生理学会大会. 2015.3.21. 神戸国際会議場・展示場(兵庫県神戸市).

蒋昌宇, 藤田亜美, 徐年香, 朱蘭, 熊本栄一: 1,8-と1,4-シネオールは互いに異なった仕方でシナプス前性に成熟ラット脊髄後角浅層ニューロンの自発性興奮性シナプス伝達を促進する. 第92回日本生理学会大会. 2015.3.21. 神戸国際会議場・展示場(兵庫県神戸市).

C.-Y. Jiang, T. Fujita, N.-X. Xu, S. Ohtsubo, A. Matsushita, E. Kumamoto: Enhancements by 1,8- and 1,4-cineole of spontaneous excitatory transmission in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Neuroscience* 2014. 2014.11.17. Washington, D.C. (USA).

藤田亜美, 松下晋大, 大坪瀬奈, 蒋昌宇, 熊本栄一: 蛙坐骨神経の複合活動電位の漢方薬による抑制 – 生薬間の相互作用. 第37回日本神経科学大会. 2014.9.13. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).

蒋昌宇, 藤田亜美, 岳海源, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンにおけるジングロン誘起 TRPA1 チャンネルの活性化. 37回日本神経科学大会. 2014.9.11. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).

蒋昌宇, 藤田亜美, 朱蘭, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄後角浅層ニューロンのシナプス伝達に及ぼすオキシトシンの作用: 鎮痛作用機序. 第24回日本病態生理学会大会. 2014.8.9. 北九州国際会議場(福岡県北九州市).

蒋昌宇, 藤田亜美, 徐志昊, 大坪瀬奈, 松下晋大, 熊本栄一: ラット脊髄後角第II層ニューロンのオキシトシン誘起内向き膜電流の

細胞内機序. 第36回日本疼痛学会. 2014.6.20. KKRホテル大阪(大阪府大阪市).

蒋昌宇, 藤田亜美, 大坪瀬奈, 松下晋大, 徐志昊, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンにおけるオキシトシン誘起内向き膜電流の発生機序. 第91回日本生理学会大会. 2014.3.16. 鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島県鹿児島市).

藤田亜美, 羅清甜, 蒋昌宇, 康欽, 大坪瀬奈, 松下晋大, 熊本栄一: ラット脊髄膠様質ニューロンにおいてカルバクロールにより誘起される自発性興奮性シナプス伝達の促進と外向き膜電流. 第91回日本生理学会大会. 2014.3.16. 鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島県鹿児島市).

C.-Y. Jiang, T. Fujita, Q.-T. Luo, Q. Kang, S. Ohtsubo, A. Matsushita, E. Kumamoto: Modulation by oxytocin of excitatory and inhibitory synaptic transmission in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Neuroscience* 2013. 2013.11.13. San Diego (USA).

Q.-T. Luo, T. Fujita, C.-Y. Jiang, Q. Kang, T. Yasaka, S. Ohtsubo, A. Matsushita, E. Kumamoto: Effect of carvacrol on glutamatergic spontaneous excitatory transmission in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Neuroscience* 2013. 2013.11.13. San Diego (USA).

羅清甜, 藤田亜美, 蒋昌宇, 康欽, 大坪瀬奈, 松下晋大, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンの自発性のグルタミン酸作動性興奮性シナプス伝達に及ぼすカルバクロール作用. 第35回日本疼痛学会. 2013.7.12. 大宮ソニックシティ(埼玉県大宮市).

蒋昌宇, 藤田亜美, 羅清甜, 康欽, 大坪瀬奈, 松下晋大, 熊本栄一: 成熟ラットの脊髄後角におけるオキシトシンによる鎮痛作用の細胞レベル機序. 第35回日本疼痛学会. 2013.7.12. 大宮ソニックシティ(埼玉県大宮市).

蒋昌宇, 藤田亜美, 羅清甜, 康欽, 大坪瀬奈, 松下晋大, 熊本栄一: 成熟ラットの脊髄後角におけるオキシトシンの鎮痛作用機序. 第36回日本神経科学大会. 2013.6.20. 国立京都国際会館(京都府京都市).

藤田亜美, 徐年香, 蒋昌宇, 羅清甜, 康欽, 八坂敏一, 大坪瀬奈, 松下晋大, 熊本栄一: 1,8-および1,4-シネオールは成熟ラット脊髄膠様質ニューロンのグルタミン酸作動性の自発性興奮性シナプス伝達を促進する. 第36回日本神経科学大会. 2013.6.20. 国立京都国際会館(京都府京都市).

藤田亜美, 徐年香, 蒋昌宇, 羅清甜, 康欽, 八坂敏一, 松下晋大, 大坪瀬奈, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンの自発性興奮性シナプス伝達に及ぼす1,8-および1,4-シネオールの作用. 第90回日本生理学会大会. 2013.3.28. タワーホール船堀(東京都江戸川区).

蒋昌宇, 藤田亜美, 徐年香, 羅清甜, 康欽, 松下晋大, 大坪瀬奈, 熊本栄一: オキシトシンは成熟ラットの脊髄膠様質ニューロンの

興奮性シナプス伝達に影響せずに抑制性シナプス伝達を促進する。第90回日本生理学会大会。2013.3.28. タワーホール船堀(東京都江戸川区)。

C.-Y. Jiang, T. Fujita, N.-X. Xu, A. Matsushita, S. Ohtsubo, T. Liu, E. Kumamoto: Oxytocin modulates the membrane excitability of adult rat spinal substantia gelatinosa neurons in a biphasic manner. *Neuroscience* 2012. 2012.10.15. New Orleans, (USA).

N.-X. Xu, T. Fujita, C.-Y. Jiang, A. Matsushita, S. Ohtsubo, T. Yasaka, K. Mizuta, T. Liu, E. Kumamoto: Effects of cineole on spontaneous excitatory synaptic transmission in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Neuroscience* 2012. 2012.10.15. New Orleans, (USA).

蒋昌宇, 藤田亜美, 羅清甜, 康欽, 松下晋大, 大坪瀬奈, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンの自発性抑制性シナプス伝達のオキシトシンによる促進。第49回ペプチド討論会。2012.11.8. 鹿児島県民交流センター(鹿児島県鹿児島市)。

- ⑳ 蒋昌宇, 藤田亜美, 徐年香, 八坂敏一, 松下晋大, 熊本栄一: オキシトシンは成熟ラット脊髄膠様質ニューロンの膜興奮性を二相性に制御する。第35回日本神経科学大会。2012.9.19. 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)。

- ㉑ 蒋昌宇, 藤田亜美, 松下晋大, 八坂敏一, 上村聡子, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンの抑制性シナプス伝達に及ぼすオキシトシン作用。第34回日本疼痛学会。2012.7.21. 熊本市国際交流会館(熊本県熊本市)。

- ㉒ 藤田亜美, 楊柳, 蒋昌宇, 水田恒太郎, 八坂敏一, 川崎弘貴, 柳涛, 徐年香, 松下晋大, 熊本栄一: ピペリンはTRPV1活性化により成熟ラット脊髄後角膠様質ニューロンへのグルタミン酸の自発放出を促進する。第89回日本生理学会大会。2012.3.29. 長野県松本文化会館(長野県松本市)。

- ㉓ 蒋昌宇, 藤田亜美, 楊柳, 水田恒太郎, 川崎弘貴, 八坂敏一, 柳涛, 徐年香, 松下晋大, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンのシナプス伝達に及ぼすオキシトシンの作用。第89回日本生理学会大会。2012.3.29. 長野県松本文化会館(長野県松本市)。

- ㉔ C.-Y. Jiang, T. Fujita, H.-Y. Yue, L. Yang, K. Mizuta, M. Inoue, S. Uemura, H. Kawasaki, T. Yasaka, L.-H. Piao, E. Kumamoto: Membrane depolarization produced by oxytocin in adult rat spinal dorsal horn neurons. *Neuroscience* 2011. 2011.11.13. Washington, DC (USA).

- ㉕ L. Yang, T. Fujita, L.-H. Piao, C.-Y. Jiang, H.-Y. Yue, M. Inoue, K. Mizuta, T. Yasaka, S. Uemura, H. Kawasaki, E. Kumamoto: Effects of TRPV1 agonists, olvanil and piperine, on spontaneous excitatory synaptic transmission in adult rat spinal substantia gelatinosa neurons. *Neuroscience* 2011. 2011.11.13. Washington, DC (USA).

- ㉖ 蒋昌宇, 藤田亜美, 上村聡子, 水田恒太郎, 川崎弘貴, 八坂敏一, 井上将成, 熊本栄一: 成熟ラット脊髄膠様質ニューロンの膜興奮性に及ぼすオキシトシンの作用。第33回日本疼痛学会。2011.7.22. 愛媛県県民文化会館(愛媛県松山市)。

〔図書〕(計5件)

熊本栄一, 藤田亜美: 文光堂(東京)。痛みの Science&Practice 5. 痛み診療キーポイント。川真田樹人(編)。pp.45-46 (2014)。

熊本栄一, 藤田亜美: 丸善出版(東京)。脳とニューロンの生理学 - 情報伝達・発生・意識。小島比呂志(編)。pp.104-145 (2014)。

Eiichi Kumamoto, Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita: Nova Science Publishers. (New York, USA). *Frogs: Biology, Ecology and Uses*. James L. Murray (Ed.). pp.89-106 (2012)。

Eiichi Kumamoto, Kotaro Mizuta, Daisuke Tomohiro, Tsugumi Fujita: Nova Science Publishers. (New York, USA). *The Sciatic Nerve: Blocks, Injuries and Regeneration*. David J. Fonseca and Joanne L. Martins (Eds.). pp.137-156 (2011)。

Eiichi Kumamoto, Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita, Toshifumi Kosugi, and Ryo Katsuki: *Research Signpost (Kerala, India). Recent Research Developments in Pharmacology*, Vol. 2. S.G. Pandalai (Ed.). pp.1-26 (2011)。

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
なし

取得状況(計0件)
なし

〔その他〕

研究代表者の所属研究室のホームページ:
<http://www.neurophysiology.med.saga-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 亜美 (FUJITA, Tsugumi)
佐賀大学・医学部・准教授
研究者番号: 70336139

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし