

令和 3 年 7 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09031

研究課題名(和文) 機能性胃腸症における胃の痛覚過敏へのCRF2を介したインターロイキン6の関与

研究課題名(英文) Role of interleukin-6 through CRF2 on gastric hyperalgesia in rat model of functional dyspepsia

研究代表者

尾崎 紀之(Ozaki, Noriyuki)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：40244371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：機能性胃腸症モデルにおける胃の痛みに副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体CRF2が関与するメカニズムを明らかにするために、ストレスによって胃の痛覚過敏を引き起こす動物モデルでのCRF2関連の分子局在や、胃の痛覚へのinterlukin 6の関与を調べた。ストレスによる胃の痛覚過敏は、CRF2の拮抗薬によって抑制され、胃粘膜でCRF2の発現が亢進していた。さらに、胃の痛覚過敏はinterleukin 6拮抗薬で抑制されることから、ストレスではCRF2が活性化され、interlukin 6が作用し、胃の痛覚亢進を引き起こすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機能性胃腸症は頻度が高く、社会的、医療経済への影響が大きい。ストレスによって病変が見られないにもかかわらず胃の痛覚が亢進する動物モデルを確立したことは、機能性胃腸症の研究を促進することが期待される。これまで過敏性腸症候群での結腸の痛覚亢進にはCRF1の関与が示唆されてきたが、胃ではCRF2が関与しており、過敏性腸症候群とは異なるメカニズムと治療法の検討が必要となってきた。また、CRF受容体が痛覚を亢進するメカニズムはこれまで不明であったが、本研究ではじめて、IL-6の関与を明らかにした。今後CRF関連の分子に加え、IL-6が機能性消化管障害の治療の標的として有用であることを示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Functional dyspepsia (FD) is a common gastrointestinal disorder associated with persistent or recurrent upper gastrointestinal tract symptoms such as pain without any obvious pathological changes.

Repeated water avoidance stress (WA-S) produced gastric hyperalgesia, with no obvious lesions in the gastric mucosa. Gastric hyperalgesia was inhibited by CRF and CRF2 antagonists, suggesting their involvement in gastric hyperalgesia observed after application of stress. Gastric hyperalgesia was inhibited by IL-6 neutralizing antibody. Immunofluorescence staining demonstrated CRF, CRF2, urocortin (Ucn)1, and Ucn2-positive cells in the gastric mucosa. CRF2-positive cells increased after WA-S, compared to sham stress. CRF2 and Ucn2 were expressed in the mast cells in the gastric mucosa.

CRF2 plays an important role in gastric hyperalgesia produced by stress. CRF2 signaling may be a useful therapeutic target for functional dyspepsia.

研究分野：疼痛学

キーワード：IL-6 内臓痛 胃痛 CRF ストレス 免疫組織化学 機能性胃腸症 痛覚過敏

1. 研究開始当初の背景

(1) 機能性消化管障害、機能性胃腸症

痛みや不快感など消化管に起因する症状を呈するものの器質的病変、生化学的所見が明らかでないものは機能性消化管障害とよばれ、上部消化管症状を呈する機能性胃腸症(Functional Dyspepsia:FD)や下部消化管症状を呈する過敏性腸症候群(IRS)がある。機能性胃腸症は頻度が高く成人の15-20%が経験しているが、原因が明らかでないため有効な治療法が無く、また、潰瘍や悪性腫瘍など器質性の疾患との鑑別も必要であることから、そのメカニズムを明らかにすることは重要である。過敏性腸症候群では CRF やその関連ペプチドである urocortin1, 2(Ucn1, 2)がそれらの受容体 CRF1, 2 を介して結腸の運動や痛覚の変化に関与しているとの報告がある。機能性胃腸症についても胃の運動と知覚の異常が関係していると考えられるが、その病態生理は十分には解明されていない。

(2) 胃の痛みの動物モデルの開発と胃潰瘍、胃炎の痛覚過敏に関与するメディエーターの解析

我々はこれまで、胃の痛みの動物モデルを開発し、胃の急性の痛みには大内臓神経が関与していることを明らかにした(Ozaki et al., 1999, 2001)。また胃炎や胃潰瘍を作成した動物では胃の痛覚過敏が見られ(Ozaki et al., 2002)、末梢の知覚神経の電位感受性ナトリウムチャンネルが興奮性を増していることを明らかにした(Bielefeldt, Ozaki, Gebhart 2002ab)。また、神経成長因子が胃潰瘍の組織に発現し(Ozaki et al., 2002)、電位感受性ナトリウムチャンネルの興奮性を亢進させ(Bielefeldt, Ozaki, Gebhart., 2003)、潰瘍で見られる胃の痛覚の亢進に関与していることを明らかにした。

(3) 機能性胃腸症モデル動物の開発と CRF2 の関与

我々は、ストレスに暴露するとラットの胃に痛覚過敏が引き起こされ、機能性胃腸症の動物モデルとしての有用性を報告し、このモデルで見られた痛覚過敏は CRF1 拮抗薬では抑制されず、中枢神経に移行しない CRF2 拮抗薬で抑制されることを示した。さらに、胃粘膜では CRF、Ucn1, 2 及び CRF2 が発現していることを見出してきた。このことから機能性胃腸症で見られる胃の痛覚の亢進には胃粘膜の CRF2 が関与している可能性がある。過敏性腸症候群のモデル動物では結腸の痛覚や運動に亢進に CRF1 が関与し、CRF2 は逆に鎮痛に働くとの報告があり(Taché and Million, 2015)、胃と腸とでは痛覚に関与する CRF 受容体が異なる可能性がある。

(4) Urocortin-CRF 受容体シグナリング

CRF2 の活性化が直接、知覚神経の興奮性に関与する報告は無いので、治療薬を開発するためには、CRF2 の活性化が胃の痛覚を亢進するメカニズムの解明が重要である。結腸では、CRF1 の活性化は肥満細胞の脱顆粒を促し、分泌されたヒスタミン、トリプターゼ、PGE2、NGF が、知覚神経の感作を引き起こすことが報告されている。また CRF1 拮抗薬と IL-6 中和抗体の投与は、ストレスによる結腸の痛覚亢進を抑制することが報告されている(Buckley et al., 2014)。CRF2 の活性化については報告が少ないが、結腸において炎症性サイトカインである IL-8、monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1)の発現を促すとの報告がある。また大動脈の平滑筋において、COX2 を介して IL-6 の発現と分泌を促す報告(Kageyama et al., 2006)がある。IL-6 は知覚神経を直接感作することが知られているので、我々は、ストレスによる胃の痛覚の亢進に、CRF2 の活性化が、IL-6 の発現分泌を介して知覚神経を感作しているのではないかと仮説を立てた(図 C)。

2. 研究の目的

本研究では、我々が開発しているストレスによる胃の痛覚過敏の動物モデルを用い、CRF2 受容体を介した胃の痛覚の亢進の分子メカニズムを解析することで機能性胃腸症のメカニズムを明らかにし、効果的な治療法を開発につなげることを目的としている。

ストレスによる胃の痛覚の亢進に CRF2 が関与するメカニズムを明らかにするため、CRF や関連ペプチド urocortin1, urocortin2, そしてこれらの受容体である CRF1 や CRF2 の胃壁での発現細胞や分布などの発現様式やストレスによる発現量や発現様式の変化を詳細に調べる必要がある。

また、本モデルで研究を進めていく上で、本モデルがヒトの機能性胃腸症の病態を良く反映しているかの検討も必要である。

そのうえで、他の組織で CRF2 を介して発現の亢進や分泌が報告されている炎症性サイトカインとして IL-6 の働きを拮抗薬の投与で抑制し、胃の痛覚が抑制されるか調べ、ストレスによる胃の痛覚の亢進に IL-6 が関与しているか調べる。また、IL-6 を発現している細胞を同定し、ストレスでその発現量に変化するか調べ、またこれらの細胞が CRF2 を発現しているか調べる。CRF2 の活性化によって発現・分泌される炎症性サイトカインが胃の知覚神経の興奮性を増し、胃の痛覚の亢進につながるという我々の仮説を検証する。また痛覚の亢進に関わる CRF 受容体が胃と異なると考えられる結腸や、痛覚系全体への影響を調べるため、ストレスによる結腸や皮膚の痛覚の変化を調べ、CRF2 や炎症性サイトカインの役割を調べる。

3. 研究の方法

機能性胃腸症動物モデルで、CRF 受容体である CRF2 の活性化が胃の痛覚過敏を引き起こすメカニズムを明らかにするために、CRF や関連ペプチド urocortin1, urocortin2, urocortin3 そしてこれらの受容体である CRF1 や CRF2 の胃壁での発現細胞や分布などの発現様式やストレスによる発現量や発現様式の変化を免疫組織化学的に詳細に調べる。

本モデルで研究を進めていく上で、本モデルがヒトの機能性胃腸症の病態を良く反映しているかの検討するために、痛覚以外の胃の運動量や排出量の解析も進める。

さらに、CRF2 の活性化で発現や分泌が亢進する可能性がある IL-6 などの炎症性サイトカインを拮抗薬で抑制し、胃の痛覚過敏への関与を調べる。つぎに痛覚過敏に関与する炎症性サイトカインの胃での発現を調べ、ストレスで変化しているか調べる。

(1) CRF2 の活性化が痛覚亢進に関わるメカニズムの解析

我々はラットに water avoidance stress (Bradesi et al., 2005) を毎日 2 時間、10 日間加えるとストレス後に胃の痛覚が亢進し、この痛覚亢進には CRF2 が関与していることを見出した (Kozakai, Ozaki et al., 2016)。CRF2 が直接知覚神経の興奮性に関与するメカニズムが不明なので、CRF2 の活性化が痛覚亢進に関わるメカニズムを明らかにするため、以下の項目について調べる。

① ストレスによる胃の痛覚過敏への IL-6 などの炎症性サイトカインの拮抗薬の効果

ラットの胃をバルーンで伸展したときの内臓運動反射を僧帽筋の筋電図の変化として記録したものは胃の痛覚を反映することを我々は報告している (Ozaki et al., 2002)。これまでの実験で、ストレスを加えると胃の痛覚が亢進し、CRF2 拮抗薬 (Astressin 2B) は、亢進した胃の痛覚を抑制し、痛覚亢進への CRF2 の関与が示されている。胃については報告が無いが、CRF2 の活性化で、大動脈平滑筋では IL-6 の発現と分泌を (Kageyama et al., 2006)、結腸上皮では IL-8 や monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) の発現を亢進するとの報告がある (Im, 2015)。そこで、IL-6 などの炎症性サイトカインに対する拮抗薬を投与したときの、胃の痛覚亢進への効果を調べることで、これらの炎症性サイトカインの胃の痛覚への関与を調べる。

② 胃粘膜での炎症性サイトカインの発現とストレスによる変化

①の実験で、胃の痛覚過敏への関与が明らかとなった炎症性サイトカインが胃粘膜で発現しているかどうか調べる。また発現しているとしたら、どの細胞か免疫組織学的に調べる。胃壁の平滑筋、胃粘膜の肥満細胞や大食細胞など炎症性細胞、胃粘膜上皮細胞などに発現しているか調べ、肥満細胞や、大食細胞については、細胞に対するマーカーと二重染色を行うことで、炎症性サイトカインを発現している細胞を同定する。また、炎症性サイトカインを発現している細胞が CRF2 を持っているか、免疫多重染色で調べる。さらに、ストレスによって炎症性サイトカインを発現する細胞が増えているか、CRF2 の発現の仕方に変化が無いかわかるか調べる。

(2) ストレスによる胃の痛覚亢進に関与する CRF2 シグナルの解析

①これまでの実験で CRF2 の拮抗薬は、ストレスによって亢進した胃の痛覚を抑制したので、CRF2 はストレスによって亢進した胃の痛覚亢進の維持に関与していることが明らかとなっている。CRF2 を活性化するメカニズムを明らかにするために、CRF や関連ペプチド urocortin1, urocortin2, urocortin3 そしてこれらの受容体である CRF1 や CRF2 の胃壁での発現細胞や分布などの発現様式やストレスによる発現量や発現様式の変化を免疫組織化学的に詳細に調べる。

② ストレスによって痛覚を亢進する内因性のリガンドの探索

ストレスによって CRF2 を活性化する内因性のリガンドを明らかにする。CRF2 のリガンドとしては、Ucn1 や Ucn2, Ucn3 があるので、これらを投与したときに、ストレスで見られた胃の痛覚亢進が再現できるか調べる。

(3) 反復水回避ストレスによって胃の痛覚が亢進する本モデルが、機能性胃腸症モデルとして有用かどうか、胃の痛覚に加えて、胃の排出遅延を測定して評価する。また、本モデルで見られる胃の痛覚の亢進が、内臓に限局するものか、全身の痛覚に及ぶものか調べるために、体性痛として足底の皮膚の痛覚を測定した。

4. 研究成果

(1) 反復水回復ストレスによって胃の痛覚が亢進するモデルの機能性胃腸症モデルとしての妥当性。

①1 日一時間の水回避ストレスを 10 日間加えると、胃の痛覚が亢進した。しかし、1 日のストレスでは胃の痛覚は亢進しなかった。ストレスは動物モデルによって痛覚の亢進や抑制など報告によって様々であるが、本モデルでは 10 日の反復投与が痛覚の亢進を引き起こすことがわかった (Fig. 1A, B, C)。このとき、胃粘膜には組織学的にも肉眼的にも病変は見られなかった (Fig. 1D)。

②10 日間のストレスを加えても、対照群と比べて体重 (Fig. 1E) や摂餌量 (Fig. 1F) に明らかな変化はなかった。

③胃内容の排出遅延を、ストレス後の胃内の固形食物残渣の量や、あらかじめ胃内に投与したペレット (amberlite pellet assay) の十二指腸への排出量で測定したが、ストレス後に胃に残ったペレットの量は、ストレス群で $42.3 \pm 16.7\%$ 、対照群で $48.8 \pm 4.8\%$ 、胃内の固形食物残渣の量は、ストレス群で $7.1 \pm 0.6\%$ 、対照群で $7.9 \pm 0.5\%$ で変化はなかった。本モデルでは明らかな胃内容排出遅延は見られなかった。

④体性痛の変化として、足底の皮膚の痛覚を調べたところ、足底でも機械刺激に対する逃避行動を起こす閾値が低下しており、本モデルでは皮膚の痛覚の亢進も見られることがわかった。

(2) ストレスによる胃の痛覚亢進に関与する CRF2 シグナルの解析

①ストレスによる胃の痛覚亢進に関与する CRF 受容体

ストレスによる痛覚の亢進は、CRF1 と CRF2 両方に働く拮抗薬 (α helical CRF) (Fig. 2A) と、末梢性の CRF2 特異的拮抗薬 (Astressin 2B) (Fig. 2C) で抑制されたが、末梢性の CRF1 特異的拮抗薬 (Antalarmin) (Fig. 2B) では全く効果がなく、本モデルによる痛覚の亢進には CRF1 ではなく CRF2 が関与していることが確認された。

②ストレスによる胃の痛覚亢進に関与する CRF2 の内因性アゴニストの解析

ストレス時に痛覚の亢進に関与する CRF2 の内因性アゴニストを検索する目的で、ストレス時の血中の urocortin2 の量を EIA で測定したが、変化は見られなかった (Fig. 5)。

また、無処置の動物に Ucn2 の単発投与を行ったが、有意な変化は見られなかった。

③CRF 関連ペプチドと受容体の胃粘膜での発現様式とストレスによる変化。

胃粘膜に発現する CRF (Fig. 3A, G, Fig. 4A) や urocortin1 (Fig. 3B, H, Fig. 4B)、urocortin2 (Fig. 3C, I, Fig. 4C) の陽性細胞は、ストレスでも変化はなかったが、CRF2 受容体を発現する細胞は増えていた (Fig. 3E, K, Fig. 4D)。また CRF2 (Fig. 3F, L) やそのリガンドである Ucn2 (Fig. 3D, J) は肥満細胞に発現していた。肥満細胞はストレスでは増えなかった。また、CRF2 を発現する肥満細胞も増えていなかった。ストレスで増えていた CRF2 陽性細胞は、肥満細胞以外の細胞、たとえば大食細胞などが考えられ、さらなる解析が必要である。CRF ならびに、CRF2 は粘膜固有層の結合組織性の細胞に加え、胃粘膜上皮細胞にも発現していた。Urocortin1、urocortin2 は胃粘膜上皮には発現しておらず、結合組織性の細胞にのみ発現していた。

(3) ストレスによる胃の痛覚過敏への IL-6 の関与

①ストレスによる胃の痛覚過敏への IL-6 の拮抗薬の効果

ストレスによる胃の痛覚は、IL-6 中和抗体の投与で有意に抑制された (Fig. 2D)。IL-6 は胃の痛覚亢進に関与していると考えられた。

Fig. 1

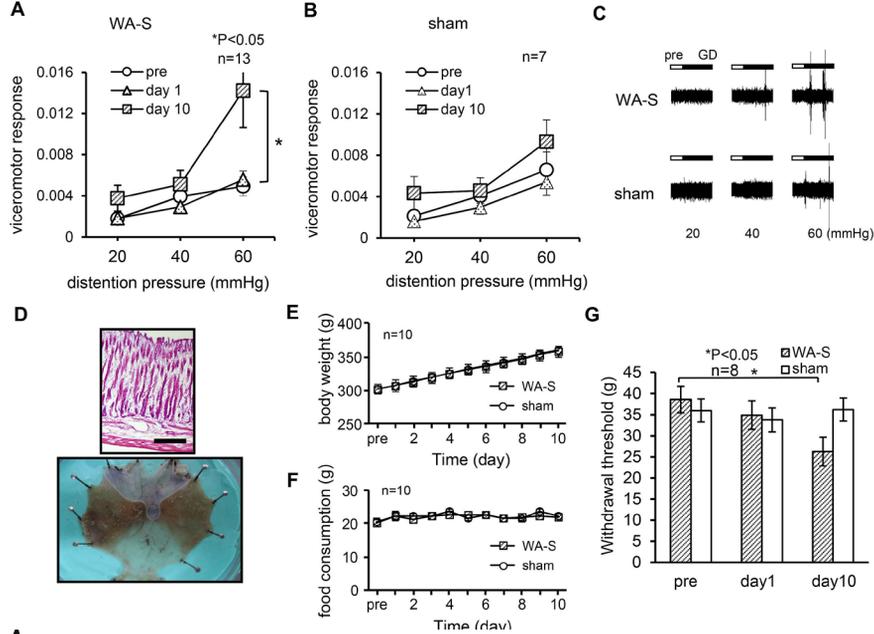


Fig. 2

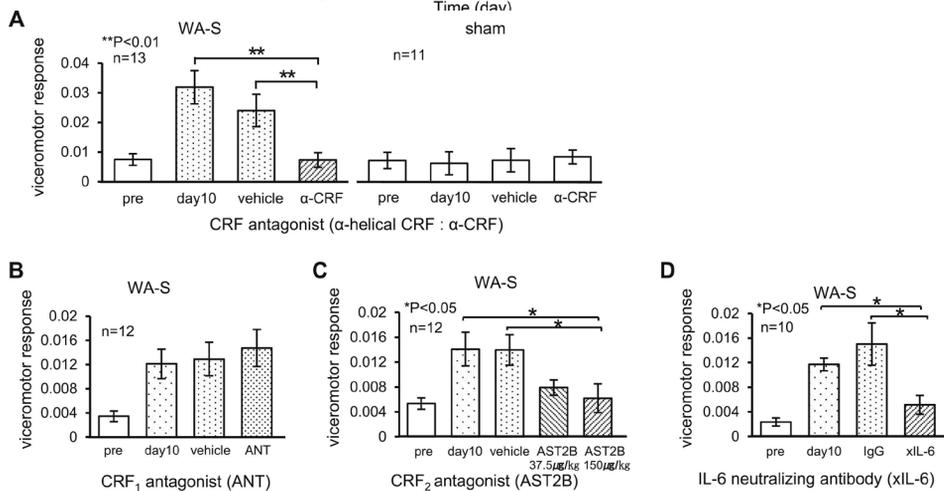


Fig. 3

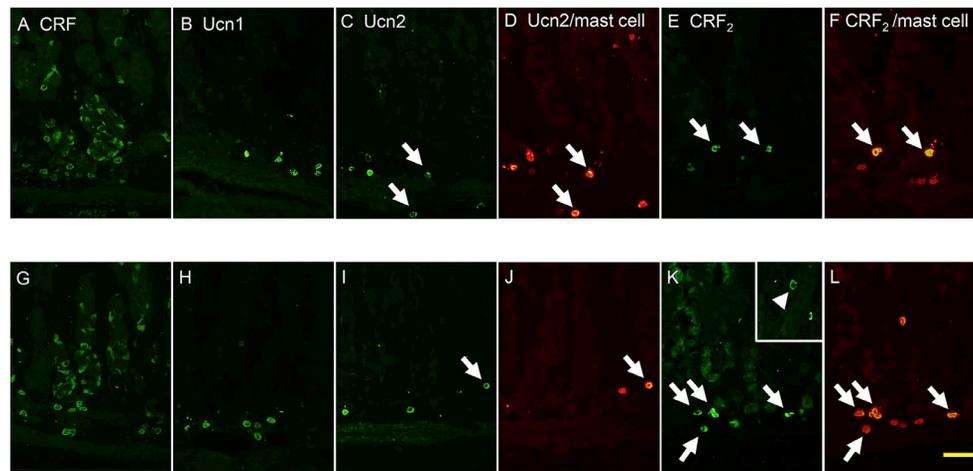


Fig. 4

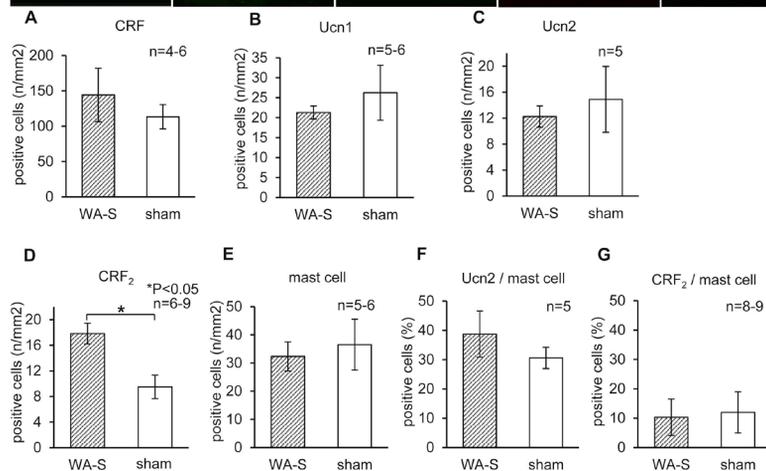
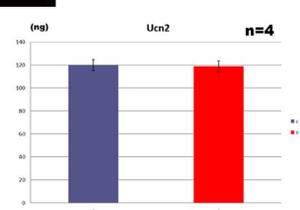


Fig. 5



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kwankaew Nichakarn, Okuda Hiroaki, Aye Mon Aye, Ishikawa Tatsuya, Hori Kiyomi, Sonthi Phattarapon, Kozakai Yu, Ozaki Noriyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Antihypersensitivity effect of betanin (red beetroot extract) via modulation of microglial activation in a mouse model of neuropathic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejp.1790	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 Kozakai Yu, Hori Kiyomi, Aye-Mon Aye, Okuda Hiroaki, Harada Shin-ichi, Hayashi Koei, Ozaki Noriyuki	4. 巻 519
2. 論文標題 The role of peripheral corticotropin-releasing factor signaling in a rat model of stress-induced gastric hyperalgesia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 797 ~ 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.040	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 Tatsuki, Akimoto Nozomi, Hakozaki Atsushi, Noma Takahisa, Nakamura Ayumi, Hayashi Yukio, Sasaki Eiji, Ozaki Noriyuki, Furue Hidemasa	4. 巻 39
2. 論文標題 Responsiveness of lumbosacral superficial dorsal horn neurons during the voiding reflex and functional loss of spinal urethral responsive neurons in streptozotocin induced diabetic rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 144 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24198	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 Roboon Jureepon, Hattori Tsuyoshi, Ishii Hiroshi, Takarada-Iemata Mika, Le Thuong Manh, Shiraishi Yoshitake, Ozaki Noriyuki, Yamamoto Yasuhiko, Sugawara Akira, Okamoto Hiroshi, Higashida Haruhiro, Kitao Yasuko, Hori Osamu	4. 巻 13
2. 論文標題 Deletion of CD38 Suppresses Glial Activation and Neuroinflammation in a Mouse Model of Demyelination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00258	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 Matsubara Takanori, Hayashi Koei, Wakatsuki Koji, Abe Masahiro, Ozaki Noriyuki, Yamanaka Akihiro, Mizumura Kazue, Taguchi Toru	4. 巻 23
2. 論文標題 Thin fibre receptors expressing acid sensing ion channel 3 contribute to muscular mechanical hypersensitivity after exercise	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pain	6. 最初と最後の頁 1801 ~ 1813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejp.1454	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 Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, Deguchi K, Harashima A, Furuhashi K, Yui T, Zhong J, Akther S, Goto H, Eguchi Y, Kitao Y, Hori O, Shiraishi Y, Ozaki N, Shimizu Y, Kamide T, Yoshikawa A, Hayashi Y, Nakada M, Lopatina O, Gerasimenko M, Komleva Y, Malinovskaya N, Salmina AB, Asano M, Nishimori K, Higashida H et al.,	4. 巻 2
2. 論文標題 Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0325-6	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 該当する

1. 著者名 Aye-Mon A, Hori K, Kozakai Y, Nakagawa T, Hiraga S, Nakamura T, Shiraishi Y, Okuda H, Ozaki N	4. 巻 14
2. 論文標題 CCR2 upregulation in DRG neurons plays a crucial role in gastric hyperalgesia associated with diabetic gastropathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806917751322.	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 Nakagawa Tatsuki, Hiraga Shin-ichiro, Mizumura Kazue, Hori Kiyomi, Ozaki Noriyuki, Koeda Tomoko	4. 巻 68
2. 論文標題 Topical thermal therapy with hot packs suppresses physical inactivity-induced mechanical hyperalgesia and up-regulation of NGF	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 629 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0574-4	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 -

1. 著者名 Kimura Y, Shibata M, Tamada M, Ozaki N, Arai K	4. 巻 31
2. 論文標題 Pharmacokinetics of Morphine in Rats with Adjuvant-induced Arthritis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 811-817
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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Nichakarn kwankaew, Hiroaki Okuda, Kiyomi Hori, Tatsuya Ishikawa, Tsuneo Nakamura, Yoshitake Shiraishi, Noriyuki Ozaki
2. 発表標題 Antiallodynic effect of betanin (red beetroot extract) via modulation of microglial activation in a mouse model of neuropathic pain
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会、2021年3月28日(日)-30日(火)、WEB開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishikawa T, Eto K, Ishibashi H, Ozaki N
2. 発表標題 New horizons in crosstalk between nociceptive and self-defense system. The role of primary somatosensory cortex in nociception.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会、2021年3月28日(日)-30日(火)、WEB開催 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okuda H, Kozakai Y, Aye Aye Mon, Hori K, Kwankaew N, Ishikawa T, Ozaki N
2. 発表標題 Visceral pain and sensation; basic mechanisms and pathophysiological aspects. Mechanisms of abnormal gastrointestinal motility and hyperalgesia in functional gastrointestinal disorders
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会、2021年3月28日(日)-30日(火)、WEB開催 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Phattarapon Sonthi, Nichakarn Kwankaew, 奥田洋明, 堀紀代美, 石川達也, 尾崎紀之
2. 発表標題 慢性痛モデルマウスに対する食物由来抗酸化成分を用いた疼痛緩和作用の比較検討
3. 学会等名 日本解剖学会第80回中部支部学術集会, 2020年10月31日(土) - 11月1日(日)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田洋明, Kwankaew Nichakarn, 石川達也, 堀紀代美, 中村恒夫, 白石昌武, 尾崎紀之
2. 発表標題 Hedgehogシグナルの活性化は痛覚過敏の発症に関与する
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川達也, 村田航志, 黒田一樹, 堀紀代美, 奥田洋明, 尾崎紀之, 深澤有吾
2. 発表標題 Na/K-ATPase 3の神経細胞膜上発現分布の定量的局在解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuya Ishikawa, Hiroaki Okuda, Kiyomi Hori, Noriyuki Ozaki
2. 発表標題 Pain responsible neurons in primary somatosensory cortex contribute to anxiety behavior
3. 学会等名 生理学研究所2019年度研究会 生体サイババル戦略としての痛みの機構と意義
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀紀代美, 奥田洋明, 中村恒夫, 白石昌武, 石川達也, 尾崎紀之
2. 発表標題 神経成長因子は下肢虚血に起因する筋の痛覚過敏に関与する
3. 学会等名 日本解剖学会第79回中部支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎悠貴, 堀紀代美, 中村恒夫, 奥田洋明, 白石昌武, 石川達也, 尾崎紀之
2. 発表標題 膝内側側副靭帯損傷の疼痛に関する基礎的研究-ラット膝内側側副靭帯の神経分布の観察-
3. 学会等名 日本解剖学会第79回中部支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎紀之
2. 発表標題 深部組織の痛みのメカニズム
3. 学会等名 コ・メディカル形態機能学会第18回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥田 洋明, ニチャカン クワンケー, 堀 紀代美, 石川 達也, 小酒井 友, 中村 恒夫, 白石 昌武, 尾崎 紀之
2. 発表標題 Hedgehogシグナルは痛覚過敏形成に関与する
3. 学会等名 日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀 紀代美, 奥田 洋明, 中村 恒夫, 白石 昌武, 石川 達也, 尾崎 紀之
2. 発表標題 虚血性疼痛における神経成長因子の関与について
3. 学会等名 日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 クワンケー ニチャカン, 奥田 洋明, 堀 紀代美, 石川 達也, 小酒井 友, 中村 恒夫, 白石 昌武, 尾崎 紀之
2. 発表標題 食用ピート成分による疼痛緩和作用の解析
3. 学会等名 日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T, Eto K, Ozaki N, Ishibashi H, Nabekura J
2. 発表標題 The role of primary somatosensory cortex in causing mirror image pain
3. 学会等名 9th FAOPS congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥田洋明、Kwankaew Nichakarn、堀紀代美、石川達也、小酒井友、中村恒夫、白石昌武、尾崎紀之
2. 発表標題 痛覚過敏形成におけるHedgehogシグナルの役割の解明
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 達也, 江藤 圭, 尾崎 紀之, 鍋倉 淳一
2. 発表標題 ミラーイメージペイン発症における大脳皮質一次体性感覚野の役割
3. 学会等名 生理学研究所 2018年研究会生体サバイバル戦略としての痛みの機構と意義
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀 紀代美, 中村 恒夫, 白石 昌武, 奥田 洋明, 石川 達也, 尾崎 紀之
2. 発表標題 末梢性動脈疾患に伴う虚血性疼痛のメカニズムの解明
3. 学会等名 生理学研究所 2018年研究会生体サバイバル戦略としての痛みの機構と意義
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川達也, 村田航志, 黒田一樹, 尾崎紀之, 深澤有吾
2. 発表標題 Na/K-ATPase の神経細胞膜上発現分布の定量的局在解析
3. 学会等名 日本解剖学会 第78 回中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hori K, Okuda H, Ishikawa T, Nakamura T, Shiraishi Y, Ozaki N
2. 発表標題 Involvement of Nerve Growth Factor in muscle hyperalgesia in a rat model of peripheral arterial disease.
3. 学会等名 17th World Congress on Pain
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥田洋明、Aye Aye-Mon、堀紀代美、小酒井友、中村恒夫、白石昌武、石川達也、尾崎紀之
2. 発表標題 糖尿病性胃障害に伴う胃の痛覚過敏には、後根神経節の知覚ニューロンにおけるCCR2の発現亢進が関与する
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥田洋明、Aye Aye-Mon、堀紀代美、小酒井友、中村恒夫、白石昌武、石川達也、尾崎紀之
2. 発表標題 糖尿病性胃障害に伴う胃の痛覚過敏には、後根神経節の知覚ニューロンにおけるCCR2の発現亢進が関与する
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aye Aye-Mon, 堀 紀代美, 小酒井 友, 中村 恒夫, 白石 昌武, 奥田 洋明, 尾崎紀之
2. 発表標題 CCR2 upregulation in DRG neurons plays a crucial role in gastric hyperalgesia associated with diabetic gastropathy
3. 学会等名 生理学研究所研究会「痛みを中心とする有害状況適応の神経戦略バイオロジー」
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 和栗聡、後藤薫 監訳	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エルゼビア・ジャパン株式会社	5. 総ページ数 484
3. 書名 ウィーター 図説で学ぶ機能組織学 原著第6版	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 ベタニンによる疼痛緩和作用	発明者 尾崎紀之 奥田洋明 Kwankaew Nichakarn	権利者 国立大学法人金 沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、特2018-0008	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>研究分野紹介 機能解剖学 http://www.med.kanazawa-u.ac.jp/lab/cat7-05.html 機能解剖学分野 http://anatomy-2.w3.kanazawa-u.ac.jp/ 研究分野紹介 機能解剖学 http://www.med.kanazawa-u.ac.jp/lab/cat7-05.html 機能解剖学分野 http://anatomy-2.w3.kanazawa-u.ac.jp/ 金沢大学医薬保健研究域医学系機能解剖学分野 http://anatomy-2.w3.kanazawa-u.ac.jp/ 金沢大学医薬保健研究域 研究分野紹介 機能解剖学 http://www.med.kanazawa-u.ac.jp/lab/cat7-05.html 金沢大学研究者情報 http://ridb.kanazawa-u.ac.jp/public/detail.php?id=3352&page=1&search=1&keyword=%E5%B0%BE%E7%A8%91%20%E7%B4%80%E4%B9%8B&andor=AND&tgt1=1&tgt2=&tgt3=&tgt4=</p>
--

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	奥田 洋明 (Okuda Hiroaki) (40453162)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	

	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
連携 研究者	堀 紀代美 (Hori Kiyomi) (40595443)	金沢大学・医学系・助教 (13301)	

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
---------	---------