

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11039

研究課題名(和文) 遺伝子改変動物によるオキシトシン疼痛・炎症関連下行系の可視化・定量化の試み

研究課題名(英文) Visualization and quantification of the oxytocinergic pain and inflammation-related descending inhibitory pathways using transgenic rats

研究代表者

鈴木 仁士 (Suzuki, Hitoshi)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：80644880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：OXTを赤色蛍光タンパク(mRFP1)で標識したトランスジェニック(TG)ラットを用いて神経障害性疼痛モデルにおけるOXTの合成および遺伝子発現を評価した。ラットの坐骨神経を部分結紮した神経障害性疼痛モデルではOXT-mRFP1蛍光が下垂体後葉、視床下部室傍核および視索上核で有意に増加した。L5脊髄後角のOXT-mRFP1陽性分泌顆粒も有意に増加した。またSONとPVNにおけるOXTおよびmRFP1 mRNA発現も同様に増加した。神経障害性疼痛では視床下部におけるOXT合成が増加し、脊髄後角に作用するOXT分泌が増加していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は神経障害性疼痛モデルラットにおけるオキシトシン(OXT)の発現動態を明らかにすることで、神経障害性疼痛によって内因性にOXTニューロンが活性化され疼痛の受容調節に深く関わっている事を明らかにした。今回の研究ではOXTが神経障害性疼痛などの慢性疼痛・難治性疼痛の病態に関与していることを明らかにし、今後治療のターゲットとなり得る示すことが出来た事で学術的にも社会的にも意義のある研究であったと言える。

研究成果の概要(英文)：We examined the Oxytocinergic system in the hypothalamo-neurohypophysial and hypothalamo-spinal pathway using a rat neuropathic pain model induced by partial sciatic nerve ligation (PSL). In the present study, we used transgenic rats expressing an oxytocin (OXT)-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) fusion gene.

In the PSL model, significant increase in the OXT-mRFP1 expression was observed in the posterior pituitary (PP), the supraoptic nucleus (SON), and paraventricular nucleus (PVN). In addition, significant increase of the mRNA levels of OXT and mRFP1 in the SON, and PVN were observed. Furthermore, OXT-mRFP1 granules with positive fluorescent reaction were remarkably increased in laminae I and II of the ipsilateral dorsal horn. These results suggest that neuropathic pain induced by PSL upregulates hypothalamic OXT synthesis and transportation to the OXTergic axon terminals in the PP and spinal cord.

研究分野：整形外科学

キーワード：神経障害性疼痛 オキシトシン 視床下部 脊髄後角 遺伝子改変動物

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症および疼痛に対する生理的防御反応は、生体にとって必要不可欠である。整形外科の日常診療においては、炎症性疾患、外傷および手術後に痛覚過敏を呈し複合性局所疼痛症候群 (CRPS) に該当する患者が少なからず見られる。CRPS には、疼痛などの侵害刺激を受容する脊髄後角が関与しているとされる (Coderre et al., 1993; Woolf et al., 1992) が、その病態メカニズムは明らかではない。そのため、CRPS は難治性疼痛の原因となり ADL 障害や QOL 低下につながることが多い。以上より、疼痛の受容・抑制機構および CRPS の発生機序を解明することは、その予防や治療につながり、社会的貢献度が高いと考えるに至った。

私が共同研究を行っている本学生理学教室では、私の所属する本学整形外科学教室と共同で、疼痛・炎症モデルラットにおいて視床下部-下垂体-副腎系が賦活化されること (Kawasaki et al., 2006; Suzuki et al., 2009)、遺伝子改変動物を用いて、疼痛・炎症により脊髄後角 - 層と視床下部のニューロンが活性化されること (Ishikura et al., 2012; Suzuki et al., 2009) を明らかにしてきた。視床下部は脊髄と脳幹の自律神経調節過程を統合する高次の自律神経中枢であり、視床下部の視索上核 (SON) および室傍核 (PVN)、特に大細胞領域 (mPVN) で合成されて下垂体後葉より分泌されるオキシトシンは、子宮収縮や乳汁分泌などの生理作用を有していることが知られている。一方、PVN の小細胞領域 (pPVN) のオキシトシンニューロンがその軸索を脳幹や脊髄の交感神経節前ニューロンに投射していることは以前より知られていたが (Sofroniew M.V., 1980)、近年、オキシトシンの脳幹や脊髄における自律神経系への調節機序が注目されている。脊髄後角 層には アミノ酪酸 (GABA) を合成する抑制性介在ニューロンが局在する可能性があるが、脊髄後角 層にオキシトシン受容体が発現し、疼痛受容に関係していることが報告されており (Moreno-Lopez et al., 2013; Rojas-Piloni et al., 2010)、オキシトシンが脊髄後角に局在する抑制性介在ニューロンに作用し疼痛を抑制する可能性がある。本学生理学教室では、遺伝子改変動物を用いて、慢性関節炎時および急性炎症性疼痛時に脊髄後角を走行するオキシトシンニューロンの軸索内においてオキシトシンが増加すること (Matsuura et al., 2015; Matsuura et al., 2016)、ターゲットオキシトシンであるオキシトシン-サポリンの脊髄腔内投与で脊髄でのオキシトシン作用を減弱させると、慢性関節炎時の炎症所見および急性炎症時の痛覚過敏が増悪すること (Matsuura et al., 2016) を明らかにし、これらの結果より、オキシトシンが脊髄レベルでの抗炎症・鎮痛作用を有することが考えられた。以上より、疼痛とオキシトシンの機能連関を解明することは疼痛および CRPS の病態解明に貢献し、難治性疼痛の治療および創薬に結びつく可能性が高い。

本学生理学教室では、遺伝子改変技術を使用し、ニューロンの活動性の指標として汎用される c-fos 遺伝子産物の Fos タンパクを緑色蛍光タンパク (enhanced Green Fluorescent Protein: eGFP) で標識した c-fos-eGFP トランスジェニックラット、およびオキシトシンを赤色蛍光タンパク (monomeric Red Fluorescent Protein 1: mRFP1) で標識したオキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラット、さらには、これらを交配させた c-fos-eGFP × オキシトシン-mRFP1 ダブルトランスジェニックラットの作成に成功している。これらのトランスジェニックラットでは、視床下部、延髄および脊髄におけるニューロンの活性化を eGFP 蛍光を指標に、オキシトシンニューロンのオキシトシン合成およびオキシトシンの軸索輸送を mRFP1 蛍光を指標に可視化・定量評価することができる。実際に、オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いて、アジュバント関節炎時の視床下部でのオキシトシン合成および脊髄でのオキシトシンの軸索輸送、ならびに摂食抑制性消化管ペプチド投与時の視床下部でのオキシトシン合成および延髄でのオキシトシンの軸索輸送を mRFP1 蛍光を指標に可視化・定量評価することに成功している (Matsuura et al., 2015; Matsuura et al., 2016; Motojima et al., 2016)。

2. 研究の目的

本申請課題では、これらのトランスジェニックラットで炎症性疼痛モデルおよび CRPS モデルを作成し、視床下部におけるオキシトシン合成および脊髄におけるオキシトシン動態を蛍光タンパクを指標に可視化・定量評価し、疼痛とオキシトシンの機能連関を解明することで、CRPS を含む難治性疼痛の病態解明や治療および創薬に結び付けることを目的とした。

3. 研究の方法

CRPS モデルとして利用されている疼痛モデルの中で、我々は坐骨神経を部分結紮することで神経障害性疼痛を惹起する Seltzer モデルを採用することとした。成熟雄性 OXT-mRFP1 トランスジェニックラット (7 週齢) を使用し、右側坐骨神経を部分結紮し、CRPS 群 (Seltzer) を作成した。無処置群 (Control) と偽手術群 (Sham) を対照群とした。評価項目として、処置後 1、7、14 日における痛覚閾値、処置後 1、7、14 日における患側脊髄後角 I-II 層でのアストロサイト、ミクログリアの発現量、処置後 1、7、14 日における下垂体後葉、視床下部 SON・PVN における OXT-mRFP1 蛍光輝度、処置後 1、7、14 日における患側脊髄後角 I-II 層での OXT-mRFP1 陽性分泌顆粒数、処置後 7 日における視床下部 SON・PVN での OXT mRNA、mRFP1 mRNA 発現レベルとした。

(1) 痛覚閾値は von Frey テストを用いて評価した。メッシュ状の床になっているアクリルケージの中にラットを入れ、30 分程度環境にならした後に患肢足底に von Frey フィラメントで

刺激を加えた。同一のフィラメントで5回刺激を加え1回以上逃避行動が出現した最軽量のもをその個体の痛覚閾値とした。

(2) 麻酔を施したラットに対し灌流固定を行い、脳および脊髄を採取した。下垂体後葉 (PP) は採取後、蛍光顕微鏡で観察し mRFP1 蛍光輝度を測定した。ホルマリン固定後、ミクロトームを用いて SON、PVN および第5腰髄 (L5) 脊髄後角を含む 30 μm の切片を作成した。SON、PVN、L5 の切片を蛍光顕微鏡で観察して mRFP1 蛍光輝度もしくは mRFP1 陽性分泌顆粒数を計測した。また L5 切片は抗 GFAP 抗体 (アストロサイトのマーカー) 抗 Iba-1 抗体 (ミクログリアのマーカー) を用いて免疫組織学染色法を用いて、その発現量を二次交代として使用した GFP 蛍光輝度を指標に定量評価した。

(3) 処置後7日のラットを断頭し、速やかに脳を摘出した。その後、クリオスタットを用いて SON、PVN を含む 12 μm の切片を作成した。RI で標識された OXT mRNA ならびに mRFP1 mRNA に相補的なプローベを用いて in-situ ハイブリダイゼーション法を行い、それらの領域における OXT mRNA、mRFP1 mRNA の発現レベルを定量評価した。

4. 研究成果

評価項目①～ に対応して記載する。

処置後の痛覚閾値：

von Frey テストを用いて評価した痛覚閾値は、処置後1日では群間で特に有意差を認めなかったが、処置後7日、14日では Seltzer 群で対照群と比較し優位に低下していた (Fig. 1)。

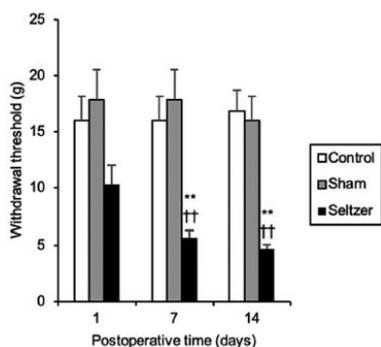


Fig. 1. Change in mechanical nociceptive threshold. The mean values of withdrawal thresholds to repetitive von Frey hair stimulation to the ipsilateral hind paw on postoperative days 1, 7, and 14 in the control, sham operated, and Seltzer model rats (n = 6 in each group). The data are presented as mean \pm SEM (one-way ANOVA). ** $P < 0.01$ compared with each control. †† $P < 0.01$ compared with each sham.

処置後の患側 L5 脊髄後角 I-II 層でのアストロサイト、ミクログリアの発現量：

患側 L5 脊髄後角 I-II 層における GFAP、Iba-1 陽性細胞の GFP 蛍光輝度は、処置後1日では群間で有意差を認めなかったが、処置後7日、14日では Seltzer 群で対照群と比較し優位に増加していた (Fig. 2)。

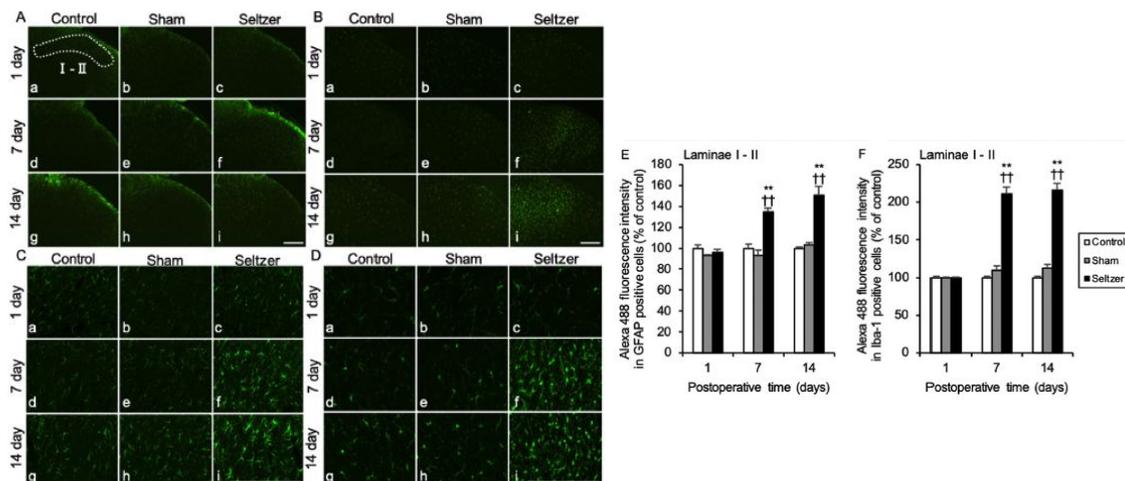


Fig. 2. Change of glial cells in the L5 ipsilateral dorsal horn. (A) Fluorescent microscopic images ($\times 10$) of Glial fibrillary acidic protein (GFAP) cells in the lumbar segment 5 (L5) of the ipsilateral dorsal horn. (B) Fluorescent microscopic images ($\times 10$) of Ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1) cells in the lumbar segment 5 (L5) of the ipsilateral dorsal horn. (C) Confocal images ($\times 40$) of Glial fibrillary acidic protein (GFAP) cells in the lumbar segment 5 (L5) of the ipsilateral dorsal horn. (D) Confocal images ($\times 40$) of Ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1) cells in the lumbar segment 5 (L5) of the ipsilateral dorsal horn. Sections were obtained on postoperative days 1, 7, and 14 in the control, sham operated, and Seltzer model rats (n = 6 in each group). Laminae I-II are surrounded by white dotted lines and the area where confocal image was obtained from is surrounded by a yellow line (A-a). Scale bars = 100 μm . (E) Average Alexa 488 fluorescence intensity of GFAP-positive cells for laminae I-II in the L5 ipsilateral dorsal horn. (F) Average Alexa 488 fluorescence intensity of Iba-1 positive cells for laminae I-II in the L5 ipsilateral dorsal horn. The data are presented as mean \pm SEM (one-way ANOVA). ** $P < 0.01$ compared with each control. †† $P < 0.01$ compared with each sham.

処置後の下垂体後葉、視床下部 SON・PVN における OXT-mRFP1 蛍光輝度：
 処置後の下垂体後葉における OXT-mRFP1 蛍光輝度は、処置後 1 日では、Seltzer 群と Sham 群で Control 群と比較し有意に増加しており、手術侵襲による影響が考えられた。また、処置後 7、14 日では Seltzer 群で対照群と比較し有意に増加していた (Fig.3)。

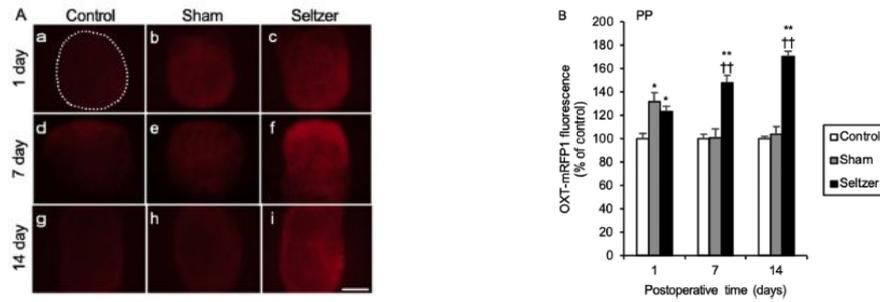


Fig. 3. Visualization of OXT-mRFP1 fluorescence in the PP and its intensities. (A) Fluorescent microscopic images of Oxytocin (OXT)-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) in the posterior pituitary (PP) on postoperative days 1, 7, and 14 in control rats, sham operated rats, and Seltzer model rats (n = 6 in each group). The PP is surrounded by a white dotted line (A-a). Scale bars = 500 μ m. (B) Average of mRFP1 fluorescence intensities for the PP. The data are presented as mean \pm SEM (one-way ANOVA). *P < 0.05 and **P < 0.01 compared with each control. ††P < 0.01 compared with each sham.

処置後の SON ならびに pPVN における OXT-mRFP1 蛍光輝度は、処置後 1、7、14 日において Seltzer 群で対照群と比較し有意に増加していた。また、mPVN における OXT-mRFP1 蛍光輝度は、処置後 7、14 日において Seltzer 群で対照群と比較し有意に増加していた (Fig.4)。

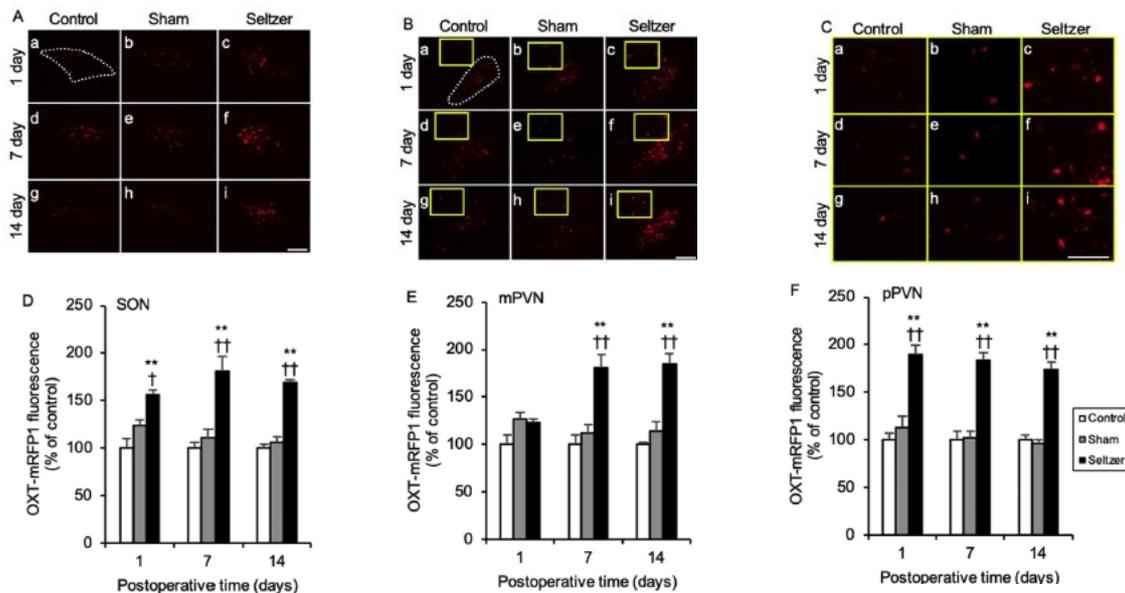


Fig. 4. Visualization of OXT-mRFP1 fluorescence in the SON and PVN, and its intensities. (A) Fluorescent microscopic images of Oxytocin (OXT)-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) in the supraoptic nucleus (SON). (B) Fluorescent microscopic images of OXT-mRFP1 in the paraventricular nucleus (PVN). The magnocellular (m) and parvocellular (p) divisions of the PVN were observed separately. (C) High-magnification fluorescent microscopic images of OXT-mRFP1 in the pPVN. Sections were obtained on postoperative days 1, 7, and 14 in the control rats, sham operated rats, and Seltzer model rats (n = 6 in each group). Scale bars = 100 μ m. The SON and mPVN are surrounded by white dotted lines (A-a, B-a), and the pPVN is surrounded by a yellow circle (Ba-i) and magnified images of those area are shown in (C). (D) Average mRFP1 fluorescence intensities in the SON. (E) Average mRFP1 fluorescence intensities in the mPVN. (F) Average mRFP1 fluorescence intensities in the pPVN. The data are presented as mean \pm SEM (one-way ANOVA). **P < 0.01 compared with each control. ††P < 0.05 and †††P < 0.01 compared with each sham.

処置後の患側脊髄後角 I-II 層での OXT-mRFP1 陽性分泌顆粒数：
 処置後の患側 L5 脊髄後角 I-II 層での OXT-mRFP1 陽性分泌顆粒数は、処置後 1 日においては Seltzer 群で Control 群と比較し有意に増加していた。処置後 7、14 日においては Seltzer 群で対照群と比較し有意に増加していた (Fig.5)。

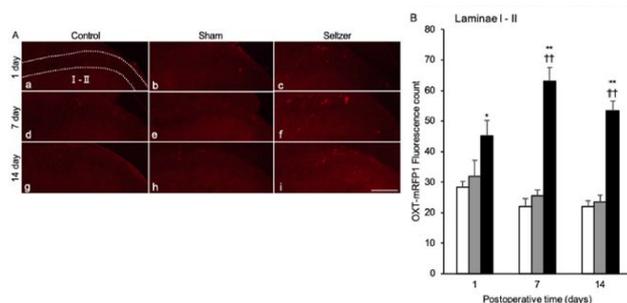


Fig. 5. Visualization of OXT-mRFP1 fluorescence in the L5 ipsilateral dorsal horn and the number of mRFP1 positive granules. (A) Fluorescent microscopic images of Oxytocin (OXT) monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) in lumbar segment 5 (L5) of the ipsilateral dorsal horn. Sections were obtained on postoperative days 1, 7, and 14 in the control, sham operated, and Seltzer model rats (n = 6 in each group). Laminae I-II is surrounded by white dotted lines (A-a). Scale bars = 100 μ m. (B) The numbers of mRFP1 fluorescence-positive granules for laminae I-II in the L5 ipsilateral dorsal horn. The data are presented as mean \pm SEM (one-way ANOVA). *P < 0.05 and **P < 0.01 compared with each control. †P < 0.05 and ††P < 0.01 compared with each sham.

処置後7日における視床下部 SON・PVN での OXT mRNA、mRFP1 mRNA 発現レベル：
 処置後7日における OXT mRNA 発現レベルは Seltzer 群の SON、mPVN、pPVN において対照群と
 比較し有意に増加していた (Fig.6)。また mRFP1 mRNA 発現レベルも同様に Seltzer 群で上昇し
 ていた (Fig.7)。

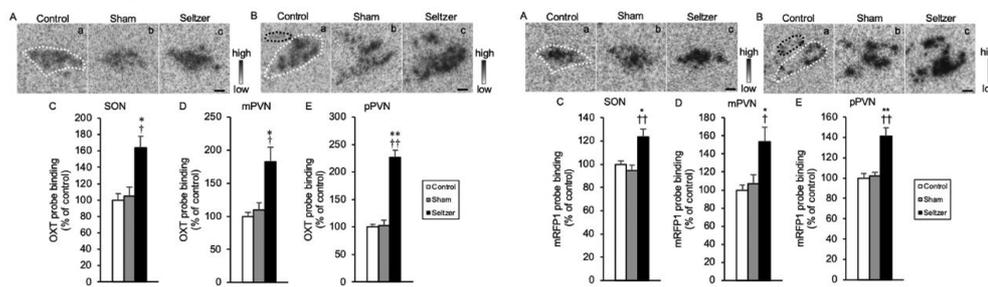


Fig. 6. OXT gene expression in the SON and PVN. (A) Autoradiography images of sections hybridized to a ³⁵S-labelled oligodeoxynucleotide probe for oxytocin (OXT) mRNA in the supraoptic nucleus (SON) in the control, sham operated, and Seltzer modal rats on postoperative day 7 are shown (n = 6-8 in each group). (B) Autoradiography images of the sections hybridized to a ³⁵S-labelled oligodeoxynucleotide probe for oxytocin (OXT) mRNA in the magnocellular paraventricular nucleus (mPVN) and the parvocellular paraventricular nucleus (pPVN) in the control, sham operated, and Seltzer modal rats on postoperative day 7 are shown (n = 6-8 in each group). The SON and mPVN-bound OXT probes are surrounded by a white dotted line (A-a, B-a, B-b). The pPVN-bound OXT probe is surrounded by a black dotted line (B-b). Scale bars = 100 μm (A-c, B-c). (C) In situ hybridization histochemistry for quantifying the OXT mRNA levels in the SON in each group. (D) In situ hybridization histochemistry for quantifying OXT mRNA levels in the mPVN in each group. (E) In situ hybridization histochemistry for quantifying OXT mRNA levels in the pPVN in each group. The data are presented as mean ± SEM (one-way ANOVA). *P < 0.05 and **P < 0.01 compared with each control. †P < 0.05 and ††P < 0.01 compared with each sham.

Fig. 7. mRFP1 gene expression in the SON and PVN. (A) Autoradiography images of the sections hybridized to a ³⁵S-labelled oligodeoxynucleotide probe for mRFP1 mRNA in the supraoptic nucleus (SON) in the control, sham operated, and Seltzer modal rats on postoperative day 7 are shown (n = 6-8 in each group). (B) Autoradiography images of the sections hybridized to a ³⁵S-labelled oligodeoxynucleotide probe for mRFP1 mRNA in the magnocellular paraventricular nucleus (mPVN) and the parvocellular paraventricular nucleus (pPVN) in the control, sham operated, and Seltzer modal rats on postoperative day 7 are shown (n = 6-8 in each group). The SON and mPVN-bound mRFP1 probes are surrounded by a white dotted line (A-a, B-a). The pPVN-bound mRFP1 probe is surrounded by a black dotted line (B-b). Scale bars = 100 μm (A-c, B-c). (C) In situ hybridization histochemistry for quantifying mRFP1 mRNA levels in the SON in each group. (D) In situ hybridization histochemistry for quantifying mRFP1 mRNA levels in the mPVN in each group. (E) In situ hybridization histochemistry for quantifying mRFP1 mRNA levels in the pPVN in each group. The data are presented as mean ± SEM (one-way ANOVA). †P < 0.05 and ††P < 0.01 compared with each control. †P < 0.05 and ††P < 0.01 compared with each sham.

以上の研究結果から、神経障害性疼痛を伴う CRPS モデルラットの視床下部において内因性にオキシトシンニューロンが活性化し、合成されたオキシトシンが体循環や脊髄後角に供給される事で疼痛の調節に寄与している可能性が示唆された。

< 引用文献 >

- Kawasaki M, Onaka T, Saito J, Hashimoto H, Suzuki H, Otsubo H, Fujihara H, Okimoto N, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta Y. Effects of the short chain sugar acid 2-buten-4-olide on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal and adjuvant-induced arthritic rats. *Journal of Neuroendocrinology* 19 (1), 2006, 54-65
- Suzuki H, Kawasaki M, Ohnishi H, Otsubo H, Ohbuchi T, Katoh A, Hashimoto H, Yokoyama T, Fujihara H, Dayanithi G, Murphy D, Nakamura T, Ueta Y. Exaggerated response of a vasopressin-enhanced green fluorescent protein transgene to nociceptive stimulation in the rat. *Journal of Neuroscience* 29 (42), 2009, 13182-13189
- Ishikura T, Suzuki H, Yoshimura M, Ohkubo J, Katoh A, Ohbuchi T, Ohno M, Fujiwara H, Kawasaki M, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta Y. Expression of the c-fos-monomeric red fluorescent protein 1 fusion gene in the spinal cord and the hypothalamic paraventricular nucleus in transgenic rats after nociceptive stimulation. *Brain Research* 1479, 2012, 52-61
- Suzuki H, Onaka T, Kasai M, Kawasaki M, Ohnishi H, Otsubo H, Saito T, Hashimoto H, Yokoyama T, Fujihara H, Dayanithi G, Murphy D, Nakamura T, Ueta Y. Response of Arginine Vasopressin-Enhanced Green Fluorescent Protein Fusion Gene in the Hypothalamus of Adjuvant-Induced Arthritic Rats. *Journal of Neuroendocrinology* 21, 2009, 183-190
- Sofroniew MV. Projections from vasopressin, oxytocin, and neurophysin neurons to neural targets in the rat and human. *J Histochem Cytochem.* 1980 May;28(5):475-8.
- Moreno-López Y, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M, Rojas-Piloni G. Identification of oxytocin receptor in the dorsal horn and nociceptive dorsal root ganglion neurons. *Neuropeptides.* 2013 Apr;47(2):117-23.
- Rojas-Piloni G, Mejía-Rodríguez R, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M. Oxytocin, but not vasopressin, modulates nociceptive responses in dorsal horn neurons. *Neurosci Lett.* 2010 May 26;476(1):32-5.
- Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H, Ishikura T, Yoshimura M, Ohkubo J, Maruyama T, Motojima Y, Sabanai K, Mori T, Ohnishi H, Sakai A, Ueta Y. Fluorescent Visualisation of Oxytocin in the Hypothalamo-neurohypophysial/-spinal Pathways After Chronic Inflammation in Oxytocin-Monomeric Red Fluorescent Protein 1 Transgenic Rats. *Journal of Neuroendocrinology* 27, 2015, 636-646
- Matsuura T, Kawasaki M, Hashimoto H, Yoshimura M, Motojima Y, Saito R, Ueno H, Maruyama T, Ishikura T, Sabanai K, Mori T, Ohnishi H, Onaka T, Sakai A, Ueta Y. Possible involvement of the rat hypothalamo-neurohypophysial /-spinal oxytocinergic pathways in acute nociceptive responses. *Journal of Neuroendocrinology* 28, 2016
- Motojima Y, Kawasaki M, Matsuura T, Saito R, Yoshimura M, Hashimoto H, Ueno H, Maruyama T, Suzuki H, Ohnishi H, Sakai A, Ueta Y. Effects of peripherally administered cholecystokinin-8 and secretin on feeding/drinking and oxytocin-mRFP1 fluorescence in transgenic rats. *Neurosci Res.* 2016 Aug;109:63-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Motojima Yasuhito, Nishimura Haruki, Ueno Hiromichi, Sonoda Satomi, Nishimura Kazuaki, Tanaka Kentaro, Saito Reiko, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Matsuura Takanori, Suzuki Hitoshi, Kawasaki Makoto, Ohnishi Hideo, Sakai Akinori, Ueta Yoichi	4. 巻 678
2. 論文標題 Role of Trpv1 and Trpv4 in surgical incision-induced tissue swelling and Fos-like immunoreactivity in the central nervous system of mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 76～82
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2018.05.001	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 Uchida Soshi, Shimizu Yuki, Yukizawa Yohei, Suzuki Hitoshi, Pascual-Garrido Cecilia, Sakai Akinori	4. 巻 7
2. 論文標題 Arthroscopic Management for Acetabular Rim Stress Fracture and Osteochondritis Dissecans in the Athlete With Hip Dysplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arthroscopy Techniques	6. 最初と最後の頁 e533～e539
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eats.2018.01.007	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 Yamada Kazuki, Matsuda Dean K., Suzuki Hitoshi, Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Endoscopic Shelf Acetabuloplasty for Treating Acetabular Large Bone Cyst in Patient With Dysplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arthroscopy Techniques	6. 最初と最後の頁 e691～e697
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eats.2018.03.005	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 Ohnishi Yasuo, Nakashima Hirotaka, Suzuki Hitoshi, Nakamura Eiichiro, Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Arthroscopic treatment for symptomatic lateral discoid meniscus: The effects of different ages, groups and procedures on surgical outcomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 1083～1090
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.knee.2018.06.003	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 Tateishi Satoshi, Onishi Yasuo, Suzuki Hitoshi, Takahashi Makoto, Shiraiishi Junichiro, Larson Christopher M., Uchida Soshi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Arthroscopic anterior inferior iliac spine decompression does not alter postoperative muscle strength	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00167-018-5026-z	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 Suzuki Hitoshi, Chang Angela, Kumagae Hiroto, Shimizu Yuki, Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Arthroscopic Shoelace Side-to-Side Repair Technique Using Ultratape for the Treatment of Longitudinal Midsubstance Rotator Cuff Tears	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthroscopy Technique	6. 最初と最後の頁 e1845 ~ e1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eats.2017.06.058	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 Ohnishi Yasuo, Chang Angela, Utsunomiya Hajime, Suzuki Hitoshi, Nakamura Eiichiro, Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Arthroscopic Technique to Reduce Suture Button Migration During Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Procedure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthroscopy Technique	6. 最初と最後の頁 e1927 ~ e1931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eats.2017.07.016	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 Ohnishi Yasuo, Suzuki Hitoshi, Nakashima Hiroataka, Murata Yoichi, Matsuda Dean K., Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 210(3)
2. 論文標題 Radiologic Correlation Between the Ischiofemoral Space and Morphologic Characteristics of the Hip in Hips With Symptoms of Dysplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Roentgenology	6. 最初と最後の頁 608 ~ 614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2214/AJR.17.18465	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 Uchida Soshi, Hatakeyama Akihisa, Kanazaki Shiho, Utsunomiya Hajime, Suzuki Hitoshi, Mori Toshiharu, Chang Angela, Matsuda Dean K., Sakai Akinori	4. 巻 in press
2. 論文標題 Endoscopic shelf acetabuloplasty can improve clinical outcomes and achieve return to sports-related activity in active patients with hip dysplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	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) 10.1007/s00167-017-4787-0	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 Motojima Yasuhito, Matsuura Takanori, Yoshimura Mitsuhiro, Hashimoto Hirofumi, Saito Reiko, Ueno Hiromichi, Maruyama Takashi, Sonoda Satomi, Suzuki Hitoshi, Kawasaki Makoto, Ohnishi Hideo, Sakai Akinori, Ueta Yoichi	4. 巻 356
2. 論文標題 Comparison of the induction of c- fos -eGFP and Fos protein in the rat spinal cord and hypothalamus resulting from subcutaneous capsaicin or formalin injection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 64 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2017.05.015	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 Nishimura Haruki, Kawasaki Makoto, Suzuki Hitoshi, Matsuura Takanori, Motojima Yasuhito, Ohnishi Hideo, Yamanaka Yoshiaki, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Saito Reiko, Ueno Hiromichi, Sonoda Satomi, Nishimura Kazuaki, Onaka Tatsushi, Ueta Yoichi, Sakai Akinori	4. 巻 406
2. 論文標題 Neuropathic Pain Up-Regulates Hypothalamo-Neurohypophysial and Hypothalamo-Spinal Oxytocinergic Pathways in Oxytocin-Monomeric Red Fluorescent Protein 1 Transgenic Rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 50 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.02.027	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 Nishimura Haruki, Kawasaki Makoto, Matsuura Takanori, Suzuki Hitoshi, Motojima Yasuhito, Baba Kazuhiko, Ohnishi Hideo, Yamanaka Yoshiaki, Fujitani Teruaki, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Ueno Hiromichi, Sonoda Satomi, Nishimura Kazuaki, Tanaka Kentarou, Sanada Kenya, Onaka Tatsushi, Ueta Yoichi, Sakai Akinori	4. 巻 11
2. 論文標題 Acute Mono-Arthritis Activates the Neurohypophysial System and Hypothalamo-Pituitary Adrenal Axis in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	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) 10.3389/fendo.2020.00043	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 Arashi Tomoya, Murata Yoichi, Utsunomiya Hajime, Kanazaki Shiho, Suzuki Hitoshi, Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 90
2. 論文標題 Higher risk of cam regrowth in adolescents undergoing arthroscopic femoroacetabular impingement correction: a retrospective comparison of 33 adolescent and 74 adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Orthopaedica	6. 最初と最後の頁 547 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17453674.2019.1678091	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 Honda Eisaburo, Utsunomiya Hajime, Hatakeyama Akihisa, Nakashima Hirota, Suzuki Hitoshi, Matsuda Dean K., Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Patients aged in their 70s do not have a high risk of progressive osteoarthritis following arthroscopic femoroacetabular impingement correction and labral preservation surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00167-019-05520-4	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 Nakashima Hirota, Utsunomiya Hajime, Kanazaki Shiho, Suzuki Hitoshi, Nakamura Eiichiro, Larson Christopher M., Sakai Akinori, Uchida Soshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Is Arthroscopic Hip Labral Repair/Reconstruction Surgery Effective for Treating Femoroacetabular Impingement in the Presence of Osteoarthritis?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Sport Medicine	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/JSM.0000000000000768	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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 西村春来、川崎展、元嶋耐士、鈴木仁士、大西英生、吉村充弘、丸山崇、齋藤玲子、上野啓通、園田里美、西村和朗、田中健太郎、上田陽一、酒井昭典
2. 発表標題 オキシトシン-mRFP1トランスジェニックラットを用いた神経障害性疼痛モデルにおける中枢神経系生理活性について
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 西村春来、川崎展、元嶋耐土、鈴木仁土、大西英生、上田陽一
2. 発表標題 c-fos-eGFPトランスジェニックラットを用いた膝関節炎モデルにおける中枢神経系生理活性の解明
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhito Motojima, Haruki Nishimura, Takanori Matsuura, Mitsuhiro Yoshimura, Hirofumi Hashimoto, Reiko Saito, Hiromichi Ueno, Takashi Maruyama, Satomi Sonoda, Kazuaki Nishimura, Kentaro Tanaka, Hitoshi Suzuki, Makoto Kawasaki, Hideo Ohnishi, Akinori Sakai, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Fluorescent visualization of oxytocin neurons activated by acute nociceptive stimuli in the c-fos-eGFP transgenic rats
3. 学会等名 Fourth World Congress of Reproductive Biology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村春来、川崎展、元嶋耐土、鈴木仁土、大西英生、吉村充弘、丸山崇、齋藤玲子、上野啓通、園田里美、西村和朗、田中健太郎、上田陽一、酒井昭典
2. 発表標題 オキシトシン-mRFP1トランスジェニックラットを用いた神経障害性疼痛モデルにおける中枢神経系生理活性について
3. 学会等名 第13回環境生理学プレコンgres
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水勇樹、綿貫誠、宇都宮啓、林英俊、熊谷達仁、鈴木仁土、内田宗志、酒井昭典
2. 発表標題 プロ・大学サッカー選手における femoroacetabular impingement (FAI) と第5中足骨疲労骨折の関連
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野仁豪, 鈴木仁士, 中島裕貴, 内田宗志
2. 発表標題 膝離断性骨軟骨炎に対する保存療法の成績
3. 学会等名 第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳田昂太郎, 鈴木仁士, 雪澤洋平, 大西康央, 熊谷達仁, 清水勇樹, 内田宗志
2. 発表標題 上腕骨外上顆炎のECRBリリース術後に生じた後外側不安定症に対して、docking法を用いて後外側靭帯再建術を施行した治療経験
3. 学会等名 第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嵐智哉, 熊谷達仁, 本田英三郎, 鈴木仁士, 内田宗志
2. 発表標題 外傷性肩関節脱臼に肩甲下筋腱断裂および上腕二頭筋長頭腱脱臼を伴った鏡視下手術治療経験
3. 学会等名 第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水勇樹, 雪澤洋平, 大西康央, 熊谷達仁, 鈴木仁士, 内田宗志
2. 発表標題 寛骨臼形成不全症股 (DDH) に発症したRim fracture (RF) に関節鏡視下整復固定術と鏡視下臼蓋形成術を行った3例
3. 学会等名 第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村春来, 鈴木仁士, 大西康央, 内田宗志
2. 発表標題 股関節滑膜性脂肪腫症に対する股関節鏡視下手術の治療経験
3. 学会等名 第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 雪澤洋平, 鈴木仁士, 清水勇樹, 熊谷達仁, 岩元俊樹, 徳田昂太郎, 内田宗志
2. 発表標題 体重200kg超級の相撲力士に対する鏡視下FAI手術の治療経験
3. 学会等名 第44回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大西康央, 中島裕貴, 鈴木仁士, 内田宗志
2. 発表標題 Ischiofemoral space はFAI患者と比較して、DDH患者で有意に狭小化する
3. 学会等名 第44回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真一朗, 畠山昌久, 鈴木仁士, 内田宗志
2. 発表標題 複合性局所疼痛症候群の既往があり、膝関節後内側に再発した滑膜性軟骨腫症の鏡視下手術治療経験
3. 学会等名 第44回九州膝関節研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 元嶋耐士、川崎展、大西英生、鈴木仁士、松浦孝紀、森俊陽、佐羽内研、塚本学、上田陽一
2. 発表標題 炎症・疼痛刺激に対するラット脊髄・視床下部のc-fos-eGFPおよびFosタンパクの発現動態の検討
3. 学会等名 第61回日本リウマチ学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawasaki M, Nishimura H, Matsuura T, Suzuki H, Ohnishi H, Yamanaka Y, Ueta Y, Sakai A
2. 発表標題 Neuropathic Pain Upregulates the Hypothalamo-neurohypophysial/-spinal Oxytocinergic Pathways in the Oxytocin-mRFP1 Transgenic Rat.
3. 学会等名 65th Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎展、西村春来、元嶋耐士、松浦孝紀、鈴木仁士、大西英生、上田陽一
2. 発表標題 カラゲニン誘発性膝関節炎ラットにおける視床下部-下垂体系および視床下部-脊髄系の侵害受容調節の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 春来、川崎 展、元嶋 耐士、松浦 孝紀、鈴木 仁士、山中 芳亮、藤谷 晃亮、大西 英生、上田 陽一、酒井 昭典
2. 発表標題 カラゲニン誘発性膝関節炎ラットにおける視床下部-下垂体系および視床下部-脊髄系の侵害受容調節の検討
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 春来、川崎 展、松浦 孝紀、元嶋 尉士、鈴木 仁士、山中 芳亮、大西 英生、上田 陽一、酒井 昭典
2. 発表標題 オキシトシン-mRFP1トランスジェニックラットを用いた神経障害性疼痛モデルにおける中枢神経系生理活性について
3. 学会等名 第34回日本整形外科基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 春来、川崎 展、元嶋 尉士、松浦 孝紀、馬場 一彦、鈴木 仁士、山中 芳亮、大西 英生、吉村 充弘、丸山 崇、園田 里美、西村 和朗、田中 健太郎、上田 陽一、酒井 昭典
2. 発表標題 カラゲニン誘発性膝関節炎ラットにおける視床下部-下垂体系および視床下部-脊髄系の侵害受容調節の検討
3. 学会等名 第49回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村 春来、川崎 展、元嶋 尉士、松浦 孝紀、馬場 一彦、鈴木 仁士、山中 芳亮、大西 英生、吉村 充弘、丸山 崇、園田 里美、西村 和朗、田中 健太郎、上田 陽一、酒井 昭典
2. 発表標題 カラゲニン誘発性膝関節炎ラットにおける視床下部-下垂体系および視床下部-脊髄系の侵害受容調節の検討
3. 学会等名 第97回日本生理学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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	上田 陽一	産業医科大学・医学部・教授	
	(Ueta Yoichi)		
	(10232745)	(37116)	