

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102
研究種目：基盤研究(S)
研究期間：2011～2015
課題番号：23229008
研究課題名(和文) 神経障害性疼痛におけるグリア機能の解明

研究課題名(英文) The role of glial cells in neuropathic pain

研究代表者
井上 和秀 (Inoue, Kazuhide)

九州大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80124379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 149,600,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛発症における脊髄後角でのグリア機能について検討し、次の結果を得た。アストロサイト特異的に活性化する分子群をトランスクリプトーム解析により同定した。これらを行動薬理的に解析し神経障害性疼痛に深く関与する転写因子STAT3を得た。STAT3について、ミクログリア活性化との関連性を時系列で解析し、神経障害性疼痛との関係を明確にした。脊髄での痛み伝達解明に使用するために、脊髄in vivoイメージング技術を確立した。ATP放出に重要な小胞型ヌクレオチドトランスポーター(VNUT)が神経障害性疼痛へ深く関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have examined the glial functions in spinal cord dorsal horn in neuropathic pain and obtained the following results. We identified activated molecules exclusively expressed in astrocytes using specific transcriptome analysis. We found that a transcription factor STAT3 from these molecules is deeply involved in neuropathic pain by behavioral pharmacology analysis. Next, we found that the relationship between STAT3 and microglial activation in the time-course analysis in the neuropathic pain after the nerve injury. In order to elucidate the role in pain transmission in the spinal cord, we established in vivo imaging technology in the spinal cord. We examined the expression profile of vesicular nucleotide transporter (VNUT) which is important for ATP release and found that VNUT is tightly involved in neuropathic pain.

研究分野：神経薬理学

キーワード：神経障害性疼痛 アストロサイト ミクログリア グリア神経相互作用 転写制御因子

1. 研究開始当初の背景

我々は、神経障害性疼痛発症に脊髄活性化ミクログリアが重要であること、さらに、ATP 受容体サブタイプ P2X4 刺激によりミクログリアが脳由来神経栄養因子 (BDNF) を放出し、その BDNF が脊髄後角二次ニューロンのアニオン制御を変調させアロディニア発症を引き起こすことを明らかにし (Nature 2003、2005)、世界の疼痛研究に大きなトレンドを創出した。その後、神経障害性疼痛メカニズムに関し、ATP や UDP 等のヌクレオチドおよびその受容体、サイトカイン類、ケモカイン類など多くの分子が関与することを明らかにした (Nature 2007; PNAS 2009; J. Neurosci 2000, 2001, 2003, 2004a,b, 2006, 2008 等) が、多くは未だ謎に包まれていた。

2. 研究の目的

神経障害性疼痛発症維持回復機構におけるミクログリアおよび同時に認められるアストロサイトの活性化メカニズムの詳細、それらの相互関係、そして各グリア細胞種に特異的な疼痛関連分子群の機能と相互影響など、多くの未解明の部分、高難度の実験技術を確立し、それらを用いて解明する。

3. 研究の方法

アストロサイト特異的に活性化する分子群をトランスクリプトーム解析により同定する。次に神経障害性疼痛と深く関与する分子群を行動薬理的に厳選し機能を解析する。厳選された分子群について、ミクログリア活性化との関連性を時系列で解析し、神経障害性疼痛との関係を明確にする。各種分子欠損動物を用い、厳選された疼痛関連分子について痛み神経シナプス伝達における役割を電気生理的手法及び二光子イメージング技術により解明する。神経障害性疼痛に関与する ATP 等ヌクレオチドの放出に重要な小胞型ヌクレオチドトランスポーター (VNUT) の発現パターン解析、神経障害性疼痛への関与を明らかにする。

4. 研究成果

病態モデルラットで、神経障害性疼痛と関係の深い IL-6 の産生に係わる重要な転写因子 STAT ファミリーの一つ STAT3 が、末梢神経損傷後、アストロサイトの増殖を引き起こし、アストロサイト限局的に活性化することを見いだした (文献 1)。STAT3 の活性化を JAK 阻害剤で抑制すると、神経損傷後に一旦形成されたアロディニアでさえも著明に抑制された。このことは、神経障害性疼痛の維持に、JAK-STAT3 を介するシグナル伝達経路が重要な役割を担っていることを示唆する。

GFAP-Cre マウスおよび STAT3f/f マウスを交配しアストロサイト特異的 STAT3 欠損マウス (GFAP-Cre/ STAT3f/f) を作製し行動薬理的解析を行った結果、このマウスでは神経損傷

後の神経障害性疼痛が著明に減弱した。また、アデノ随伴ウイルスを用いてアストロサイト特異的に恒常的活性化型 STAT3 を正常マウスに遺伝子導入することでアロディニアが発症した。これらの事実は、アストロサイトの JAK-STAT3 系シグナルが神経障害性疼痛維持に特異的に関与していることを更に強く示唆する。そこでこの JAK-STAT3 系シグナルに深く関連する遺伝子を明らかにするために、神経損傷後 14 日目にアストロサイト特異的 STAT3 欠損マウスを用いて DNA マイクロアレイ解析を行った。その結果、野生型マウスにおいて神経損傷側の脊髄後角において 64 遺伝子が発現増加し、そのうちアストロサイト関連遺伝子の上位 5 遺伝子全てにおいてアストロサイト特異的 STAT3 欠損マウスで発現増加の抑制が見られた。

次に、脊髄後角限局的なアストロサイトの機能解明を目的として、脊髄後角に直接微量注入する方法を確立した (文献 20)。この方法は、椎弓切除を必要としない点で非常に簡便であり、さらに炎症反応・グリオシス・神経細胞の脱落などを伴わない低侵襲的な方法であることが明らかとなった。これを用い、マウス腰髄からアストロサイト特異的なドミナントネガティブ STAT3 を組み込んだアデノ随伴ウイルスを後角へ実質内投与すると、末梢神経損傷後におけるアロディニアが有意に減弱した。また神経損傷に伴うアストロサイト関連遺伝子の発現増加の抑制が観察された。この結果も、「脊髄アストロサイト STAT3 シグナルが神経障害性疼痛維持に特異的に関与している」ことを更に支持した。

神経障害性疼痛モデル動物の脊髄後角では、アロディニア発現の時間経過に呼応してケモカイン CCL3 とその受容体 CCR5 の発現増加をリアルタイム PCR で確認した。CCL3 のもう一つの受容体である CCR1 は不思議なことに増加していなかった。この CCL3 とその受容体 CCR5 の発現増加の意義を知るために、CCL3 をラット髄腔内に投与した結果、投与後 1 時間目をピークとする初期の痛みがまず発現し、それが消失した後、再度痛みが出現し、なんと投与後 7 日間も持続した。この 2 相性の痛みのうち、前者の初期疼痛は CCR1 阻害剤 BX513 により抑制され、後者の持続するアロディニアは CCR5 阻害剤 Maravi roc (抗エイズ薬) によって抑制された。さらに既に形成された痛みに対する効果も、CCR1 阻害剤は初期疼痛のみを抑制し、CCR5 阻害剤は長期的疼痛のみを抑制した。また、末梢神経障害後のアロディニアは CCL3 の中和抗体の髄腔内投与で抑制された。CCL3、CCR1、CCR5 各遺伝子の転写産物に対する in situ hybridization を行った結果、CCR1 は主に神経細胞に、CCR5 はミクログリアに発現することがわかった。さらに CCL3 の発現増加が脊髄ミクログリアで確認された (文献 12)。以上により、神経障害性疼痛モデル動物における内因性 CCL3 の作用はケモカインシグナルを介して長期に

巨る疼痛形成に關与していると考えられた。

転写因子 MafB が神経損傷後きわめて初期に脊髄ミクログリアで増加し、MafB の活性化は特定分子群の発現増加を促し神経障害性疼痛を引き起こすことをすでに明らかにしていた。今回は、MafB 増産メカニズムについて検討した。その結果、非常に興味深いことに、MafB の発現量は mir-152 (microRNA-152) の発現量に逆比例していること、すなわち mir-152 は末梢神経損傷後の 16 時間から 24 時間の間に低下し、48 時間後には元の発現に復するが、MafB の発現はそれと逆比例して増減することが明らかとなった。培養ミクログリアでも mir-152 の強制発現により MafB のタンパク発現が減少し、*in vivo* の結果を裏付けた。さらに末梢神経損傷後の 24 時間の間、合成 mir-152 を髄腔内投与したところ、神経障害性疼痛の発症が劇的に抑制され、その効果は 1 週間持続した。

末梢神経損傷後、脊髄後角では VNUT の顕著な発現増加が観察され、VNUT 欠損マウスや siRNA を用いた検討により、アロディニア発症に脊髄後角ニューロンの VNUT が深く關与することを明らかにした。

脊髄用生体インプラントチャンバーを設計し、これを用いて 2 光子励起顕微鏡での *in vivo* 脊髄イメージング法の確立に成功した。この方法とアデノ随伴ウイルスベクターによるカルシウム感受性タンパク発現系を用いて検討した結果、末梢での侵害刺激に応じて脊髄後角アストロサイト細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇することを世界で初めて見出した。また、脊髄神経を残した切片標本を用いて脊髄後角アストロサイト細胞内 Ca^{2+} 濃度変化を解析したところ、吸引電極による脊髄神経 C 繊維の電気刺激によって脊髄表層アストロサイトの細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇することを観察した。さらに脊髄後角アストロサイトへと伝達される侵害シグナルは TRPV1 陽性神経線維を介したものであること、 Ca^{2+} 応答自体はアストロサイトの IP3R2 を介したものであることが示された。加えて、脊髄後角 1,2 層のアストロサイトが末梢からの各種侵害刺激にตอบสนองしており、この応答にノルアドレナリン作動性神経、 α_1 受容体が關与していることが示唆された。

脊髄後角アストロサイトの機能を *in vivo* で制御する手法の確立を試みた。具体的には、アストロサイトの細胞内 Ca^{2+} 濃度の制御を目的として、Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) の 1 種である hM3D 遺伝子を搭載したベクターを作製し、マウスへ投与した。急性単離脊髄スライスを用いた検討から、hM3D のアゴニスト処置時にアストロサイト細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が観察された。そこで、このマウスを用いて脊髄アストロサイト刺激時において、通常の触・熱・冷・化学刺激に対する応答が変化するか否かを検討したところ、興味深いことに触刺激だけが痛みへと変調し得ることが

明らかとなった。一方、熱・冷・化学刺激に対する応答には変化は見られなかった。また、脊髄アストロサイト刺激条件下において、マウス後肢に A 線維特異的な電気刺激を行うことにより、脊髄後角神経細胞において c-fos 陽性細胞数の増加が確認された。以上の結果から、脊髄後角アストロサイトの活性化が触刺激を痛み刺激に変調するという、異常感覚情報処理への脊髄後角アストロサイトの関与の可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 47 件)

1. 原著

1. M. Tsuda, Y. Kohro, T. Yano, T. Tsujikawa, J. Kitano, H. Tozaki-Saitoh, S. Koyanagi, S. Ohdo, R-R Ji, M. W. Salter, K. Inoue. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. *Brain* 134(4): 1127-1139, 2011
2. Biber K, Tsuda M, Saitoh-Tozaki H, Tsukamoto K, Toyomitsu E, Masuda T, Boddeke H, Inoue K. Neuronal CCL21 up-regulates microglia P2X4 expression and initiates neuropathic pain development. *EMBO J* 30:1864-73, 2011
3. Kataoka A, Koga Y, Uesugi A, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K. Involvement of vasodilator-stimulated phosphoprotein in UDP-induced microglial actin aggregation via PKC- and Rho-dependent pathways. *Purinergic Signal*. 2011 May 13. [Epub ahead of print]
4. K. Kuboyama, M. Tsuda, M. Tsutsui, Y. Toyohara, H. Tozaki-Saitoh, H. Shimokawa, N. Yanagihara and K. Inoue. Reduced spinal microglial activation and neuropathic pain after nerve injury in mice lacking all three nitric oxide synthases. *Mol Pain* 7:50 2011
5. Toyomitsu E, Tsuda M, Yamashita T, Tozaki-Saitoh H, Tanaka Y, Inoue K. CCL2 promotes P2X4 receptor trafficking to the cell surface of microglia. *Purinergic Signal*. 2012 Jan 6. [Epub ahead of print]
6. K. Ohsawa, T. Sanagi, Y. Nakamura, E. Suzuki, K. Inoue, S. Kohsaka, "Adenosine A3 receptor is involved in ADP-induced microglial process extension and migration", *Journal of Neurochemistry*, 2012 (DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07693.)
7. H. Kumamaru, H. Saiwai, K. Kobayakawa, K. Kubota, N. van Rooijen, K. Inoue, Y. Iwamoto and S. Okada. Liposomal clodronate selectively eliminates microglia from primary astrocyte cultures. *Journal of Neuroinflammation* 2012, 9:116
doi:10.1186/1742-2094-9-116 Published:

31 May 2012

8. Uesugi A, Kataoka A, Tozaki-Saitoh H, Koga Y, Tsuda M, Robaye B, Boeynaems JM, Inoue K. (2012) Involvement of protein kinase D in uridine diphosphate-induced microglial macropinocytosis and phagocytosis. *Glia* 60:1094-105 (DOI: 10.1002/glia.22337)

9. T. Masuda*, M. Tsuda*, R. Yoshinaga, H. Tozaki-Saitoh, K. Ozato, T. Tamura, K. Inoue. IRF8 is a critical transcription factor for transforming microglia into a reactive phenotype. *Cell Rep*. 2012 Apr 19;1(4):334-40

10. Igawa T, Higashi S, Abe Y, Ohkuri T, Tanaka H, Morimoto S, Yamashita T, Tsuda M, Inoue K, Ueda T. Preparation and characterization of a monoclonal antibody against the refolded and functional extracellular domain of rat P2X4 receptor. *J Biochem*. 2013 Mar;153(3):275-82. doi: 10.1093/jb/mvs143. Epub 2012 Dec 7.

11. M. Nakaya, M. Tajima, H. Kosako, A. Hashimoto, M. Ohba, S. Komiya, N. Tani, M. Nishida, H. Taniguchi, Y. Sato, M. Matsumoto, M. Tsuda, K. Inoue, and H.Kurose. GKR6-deficient mice exhibit reduced recycling of senescent red blood cells and impaired apoptotic cell clearance causing autoimmunity. *Nature Communications*. 2013;4:1532. doi: 10.1038/ncomms2540.

12. Matsushita K, Tozaki-Saitoh H, Kojima C, Masuda T, Tsuda M, Inoue K, Hoka S. "C-C chemokine receptor type 5 is an important pathological regulator in the development and maintenance of neuropathic pain", *Anesthesiology*, 2014 Feb 28. [Epub ahead of print]. (DOI: 10.1097/ALN.000000000000190)

13. Masuda T, Iwamoto S, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Nishiyama A, Mak TW, Tamura T, Tsuda M, Inoue K. "Transcription factor IRF5 drives P2X4+ reactive microglia gating neuropathic pain", *Nature Communications*. 2014 May 13;5:3771. (DOI: 10.1038/ncomms4771)

14. Igawa T, Abe Y, Tsuda M, Inoue K, Ueda T, 'Solution structure of the rat P2X4 receptor head domain involved in inhibitory metal binding', *FEBS Lett*. 2015, 12; 589(6):680-6. (DOI: 10.1016/j.febslet.2015.01.034)

15. Akagi T, Matsumura Y, Yasui M, Minami E, Inoue H, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Mizumura K, Tsuda M, Kiyama H, Inoue K, 'Interferon regulatory factor 8 expressed in microglia contributes to tactile allodynia induced by repeated cold stress in rodents', *J Pharmacol Sci*.

2014;126(2):172-6. Epub 2014 Oct 2. (DOI: 10.1254/jphs.14143SC)

16. Kobayakawa K, Kumamaru H, Saiwai H, Kubota K, Ohkawa Y, Kishimoto J, Yokota K, Ideta R, Shiba K, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Iwamoto Y, Okada S, 'Acute hyperglycemia impairs functional improvement after spinal cord injury in mice and humans', *Sci Transl Med*. 2014 Oct 1;6(256):256ra137. (DOI: 10.1126/scitranslmed.3009430)

17. Ochi-ishi R, Nagata K, Inoue T, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K, 'Involvement of the chemokine CCL3 and the purinoceptor P2X7 in the spinal cord in paclitaxel-induced mechanical allodynia', *Mol Pain*. 2014 Aug 15;10:53. (DOI: 10.1186/1744-8069-10-53)

18. Shimoyama H, Tsuda M, Masuda T, Yoshinaga R, Tsukamoto K, Tozaki-Saitoh H and Inoue K, 'Spinal Cord is the Primary Site of Action of the Cannabinoid CB2 Receptor Agonist JWH133 that Suppresses Neuropathic Pain: Possible Involvement of Microglia', *The Open Pain Journal*. 2014, 7, 1-8 (DOI: 10.2174/1876386301407010001)

19. Masuda T, Nishimoto N, Tomiyama D, Matsuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Kohsaka S, Tsuda M, Inoue K, 'IRF8 is a transcriptional determinant for microglial motility', *Purinergic Signal*. 2014 Sep;10(3):515-21. (DOI: 10.1007/s11302-014-9413-8)

20. Kohro Y, Sakaguchi E, Tashima R, Tozaki-Saitoh H, Okano H, Inoue K, Tsuda M: A new minimally-invasive method for microinjection into the mouse spinal dorsal horn. *Sci Rep* 5: 14306 (2015)

21. Masuda T, Iwamoto S, Mikuriya S, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Tsuda M, Inoue K: Transcription factor IRF1 is responsible for IRF8-mediated IL-1 expression in reactive microglia. *J Pharmacol Sci* 128: 216-220 (2015)

22. Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K, Tsuda M: STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med* 21: 927-931 (2015)

II.総説(計25件)

1. Inoue K, Tsuda M. Purinergic systems, neuropathic pain and the role of microglia. *Exp Neurol*. 2011 Sep 17. [Epub ahead of print]

2. 井上和秀. 痛み研究の最前線, 臨床と研究 89, 218-223, 2012

3. 井上和秀. 神経障害性疼痛とミクログリアの ATP 活性化イオンチャネル。細胞 43, 8-11, 2011
4. 井上和秀. 神経障害性疼痛における CC-Chemokine Ligand 21 (CCL21) の役割、実験医学 29, 2278-2281, 2011
5. 井上和秀. 痛みと ATP 脳 21 14, 88-94, 2011
6. 井上和秀. 痛みとミクログリア, Clinical Neuroscience 31, 484-485, 2013
7. 井上和秀. 痛みとマイクログリア, 脳 21. 16, 139-143, 2013
8. 井上和秀. 神経障害性疼痛におけるグリアの関与., 脳 21 17, 171-176, 2014
9. 井上和秀. エコファルマという創薬技術: ドラッグリポジショニングとの相違. 実験医学 32, 259-265, 2014
10. 井上和秀. 慢性疼痛の発症機序, 神経内科 80, 413-419, 2014
11. 井上和秀. ミクログリアと神経障害性疼痛発症メカニズム解明, 炎症と免疫 22, 22-27, 2014
など

[学会発表](招待講演のみ記載する。計 55 件)(国内会議 35 件、国際会議 20 件)

1. 井上和秀. 神経障害性疼痛におけるグリア細胞転写制御。最先端未来医療科学学術シンポジウム(大阪、2012.3.17)
2. 井上和秀. ATP 受容体の生理機能: 痛み・ドライアイ等。第 6 回箱根ドライアイクラブ。2012 年 5 月 25 日(金)・26 日(土)小田原
3. 井上和秀. ATP 受容体と神経障害性疼痛治療薬創製。日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会・招待講演。2012.6.8 京都
4. 井上和秀. ミクログリアと神経障害性疼痛。第 1 回相模原・北里神経科学フォーラム。特別講演。2012.6.25 相模原
5. 井上和秀. 脊髄ミクログリアを主軸とする慢性難治性疼痛発症メカニズムの解明。第 33 回日本炎症・再生医学会・教育講演、2012.7.6 福岡
6. 井上和秀. 痛み制圧に向けた創薬研究とエコファーマの実践。医療薬学フォーラム・特別講演 2012、2012.7.14 福岡
7. 井上和秀. 慢性疼痛基礎研究の現状と課題: 神経障害性疼痛に関して。ヒューマンサイエンス振興財団第 2 回調査報告発表会 2012.7.24 東京
8. 井上和秀. 神経因性疼痛とミクログリア。Academia Cephalalgia Japonica 2012 特別講演、2012.8.4 東京
9. 井上和秀. 自律機能と疼痛制御における ATP 受容体の役割。第 65 回自律神経学会総会・特別講演。2012.10.25 東京
10. 井上和秀. 痛み研究の最前線 神経障害性疼痛の分子メカニズム。第 27 回日本整形外科学会・シンポジウム。2012.10.27 名古屋
11. 井上和秀. 神経障害性疼痛に及ぼすグリア細胞の働き。NePAcademy シンポジウム東京

- 2013.7.28
12. 井上和秀. 神経障害性疼痛とミクログリア。日本薬学会関東支部第 38 回学術集会 東京 2013.12.22
13. 井上和秀. 神経障害性疼痛発症メカニズムにおけるミクログリアの役割、第 87 回日本薬理学会年会、仙台、2014.3.19-21
14. K.Inoue. Glial functions in neuropathic pain. ISN Satellite meeting: Glial cells in (patho) physiology, リュブリャナ(スロヴェニア)Slovenian Academy of Sciences and Arts, 2011/08/23 -- 2011/08/28
15. K.Inoue, Glia in neuropathic pain after peripheral nerve injury. Milan Pain Symposium "New insights in the pharmacological control of pain," Milan, 2011/09/29 -- 2011/10/04
16. K. Inoue. Microglial P2 receptor functions in neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium. Shanghai, 2011/10/15 -- 2011/10/18
17. K.Inoue. Role of PAF receptor in pro-inflammatory cytokine expression in the dorsal root ganglion in a neuropathic pain model. The 14th World Congress on Pain. 2012.8.27-31, Milan
18. K.Inoue. Microglia causing neuropathic pain after nerve injury. the IUPS (国際生理学会) 2013 Congress, invited, Bermingham, 2013.7.20-26
19. K.Inoue. P2X4 blockers: New drugs for the neuropathic pain. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, Plenary Lecture, Jeju 2013.11.21
20. K.inoue. The role of microglia in neuropathic pain after nerve injury. the 1st EMBO Workshop -Microglia: Sculptors of the brain, Plenary talk, Heidelberg March 26-29, 2014
21. K. Inoue, Activation of spinal microglia causing neuropathic pain. The 22nd International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, Kobe, 2014.6.2-3
22. K. Inoue, Gene regulation in microglia in neuropathic pain. 29th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, invited, Vancouver, 2014.6.22-26
23. Kazuhide Inoue, The role of microglial purinergic signaling in neuropathic pain. The 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Plenary, Cape Town, South Africa, 2014.7.13-18
24. Kazuhide Inoue, The role of microglia in neuropathic pain. The 12th Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Plenary, Kaohsiung, 2014.8.23-26
25. Kazuhide Inoue, Glial cell implication on pain modulation. The 8th Igakuken

International Symposium on "Pain Modulation and Opioid Functions", Tokyo, 2014.9.5
など

〔図書〕(計 1 件)

1. M. Tsuda and K. Inoue. The research for the mechanism of chronically intractable pain based on the functions of microglia as brain immunocompetent cell. In Chronic Inflammation: Elucidation and Control of the Mechanisms. Editors: Kiyoshi Takatsu, Masayuki Miyasaka. Springer; in press

〔産業財産権〕

出願状況(計 6 件)

名称: P2X4 受容体拮抗剤
発明者: 佐久間詔悟、荒井勝彦、小林邦夫、渡邊義一、今井利安、井上和秀
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2010-159186
出願年月日: 平成 22 年 7 月 13 日
国内外の別: 日本および国外(米国、欧州、カナダ、インド、中国、韓国)

名称: P2X4 受容体拮抗剤
発明者: 潮田勝俊、佐久間詔悟、天童温、今井利安、井上和秀
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2010-170836
出願年月日: 平成 22 年 7 月 29 日
国内外の別: 米国、欧州、カナダ、インド、中国、韓国、日本

名称: 帯状疱疹関連痛の急性期疼痛の予防または治療剤
発明者: 井上和秀、津田誠、松村祐太
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2010-248173
出願年月日: 平成 22 年 11 月 5 日
国内外の別: 米国、欧州、カナダ、日本

名称: ギランバレー症候群に伴う神経因性疼痛の予防または治療剤
発明者: 今井利安、川崎透、小川亨、井上和秀
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2011-116965
出願年月日: 平成 23 年 5 月 25 日
国内外の別: 米国、欧州、カナダ、日本

名称: P2X4 受容体拮抗剤
発明者: 潮田勝俊、小林邦夫、齋藤大祐、佐久間詔悟、今井利安、井上和秀
権利者: 同上

種類: 特許
番号: 特願 2012-005343
出願年月日: 平成 24 年 1 月 13 日
国内外の別: 米国、欧州、カナダ、インド、中国、韓国、日本
など

取得状況(計 5 件)

名称: ジアゼピンジオン誘導体
発明者: 佐久間詔悟、高橋俊弘、潮田勝俊、今井利安、井上和秀
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 米国特許 US8470814
取得年月日: 平成 25 年 6 月 25 日
国内外の別: 米国

名称: ジアゼピンジオン誘導体
発明者: 佐久間詔悟、高橋俊弘、潮田勝俊、今井利安、井上和秀
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 欧州特許 EP 2397480
取得年月日: 平成 25 年 8 月 14 日
国内外の別: 欧州

名称: 帯状疱疹関連痛の急性期疼痛の予防または治療剤
発明者: 井上和秀、津田誠、松村裕太
権利者: 同上
種類: 特許
番号: US9,115,123B2
取得年月日: 平成 27 年 8 月 25 日
国内外の別: 米国
など

〔その他〕

ホームページ等
<http://yakkou.phar.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
井上 和秀 (INOUE, Kazuhide)
九州大学大学院薬学研究院・教授
研究者番号: 80124379

(2) 研究分担者
齊藤 秀俊 (SAITOH, Hidetoshi)
九州大学大学院薬学研究院・助教
研究者番号: 90444794

(3) 連携研究者
なし