

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25290016

研究課題名(和文)慢性疼痛発症・維持機構としての脊髄グリア・血管・ニューロン相互連関の分子基盤

研究課題名(英文)Molecular basis of spinal glia/endothelium/neurons interaction as the mechanisms of development and maintenance of chronic pain

研究代表者

野口 光一(Noguchi, Koichi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：10212127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：末梢神経障害後の難治性疼痛を示すモデル動物を用いて、その疼痛メカニズムに関する以下の成果を挙げることが出来た。1. 末梢神経障害後の脊髄マイクログリアにおけるPGD2 synthase及びTXA2 synthaseの増加と疼痛メカニズムへの関与 2. 末梢神経障害後のマイクログリアにおけるP2Y12/13の下流のROCKシグナルの疼痛メカニズムへの関与 3. 末梢神経障害後末梢組織で発現増加するArteminのTRPV1/TRPA1発現制御 4. 脂質メディエーター、ロイコトリエンの脊髄に対する影響の電気生理学的解析 5. 脊髄マイクログリアにおけるPGI2発現とその神経障害性疼痛における役割

研究成果の概要(英文)：Using rat neuropathic pain models, we found the following findings. 1. PGD2 produced by microglia is COX-1 dependent, and neurons in the spinal cord can receive PGD2 from microglia following peripheral nerve injury, suggesting a role of PGD2 signaling in mechanical allodynia. 2. We found the details of RhoA/ROCK pathway in spinal microglia in this model. It mediates p38 MAPK activation and morphological changes downstream of P2Y12/13 receptors in spinal microglia in neuropathic pain. 3. We found that increased artemin in peripheral tissues plays an important role on the regulation of TRPV1/A1 in DRG neurons in pathological conditions such as inflammatory and neuropathic pain. 4. Using electrophysiological method, we found leukotriene enhances NMDA-induced inward currents in dorsal horn neurons of the rat spinal cord after peripheral nerve injury. 5. We found that microglial TNF alpha is able to induce COX2 and PGI2 synthase expression in spinal endothelial cells during neuropathic pain.

研究分野：神経解剖学 疼痛基礎研究

キーワード：神経障害性疼痛 グリア 脂質メディエーター ニューロン

1. 研究開始当初の背景

研究代表者の野口はペインリサーチ、特に神経障害性疼痛や炎症痛の分子メカニズムの解明に焦点を絞って、基礎研究を推進しており、2000年以降のこの13年間で、J.Clin. Invest. 2報、J.Neurosci 10報などを含めた約100報の疼痛メカニズムの原著英文論文として発表してきた。また、これらの成果を国内外の疼痛関係の多数の学会で発表することで、疼痛基礎研究のトップランナーの一人として中心的役割を果たしてきた。こうした長年にわたる疼痛研究の成果が認められ、平成24年度兵庫県科学賞が、研究代表者に授与された。

神経障害性疼痛モデルの脊髄における多彩な分子動態に関する我々の業績から判ってきたことは、脊髄においてニューロンだけでなく、マイクログリアやアストロサイトなどグリア細胞においても、多くのシグナル分子、サイトカイン、ATP受容体等のダイナミックな変化が生じ、病態を形成していることである。特に我々のこの3-4年の研究成果からわかってきたことは、脂質メディエーターも、グリア/ニューロン間のシグナル伝達因子としてきわめて重要な役割を持っていることである。これまでの本教室での基盤研究の成果をさらに発展させて下記の問題を解明すべく、次の観点から研究を進める。

第1には神経障害性疼痛の脊髄内メカニズムとして、脂質メディエーターの関与を特にグリア-血管-ニューロンの三者の相互連関の中で解明する。これまでにグリア-ニューロンの相関は多くの分子の関与と報告が続いているが、脊髄内血管との関与を分子的に解明したものは非常に少ない。しかしながら、サイトカインやケモカインなど脊髄内情報伝達に関わっている免疫系分子は血管内に大量に存在していることより、血管と脊髄ニューロンそしてそれを介在するグリア細胞の関係は非常に興味深い。

第2には活性型マイクログリアで発現する受容体として、各種G蛋白共役型ATP受容体がありこれらが神経障害性疼痛に関与することが注目を集めている(Kobayashi et. al. J.Neurosci 28,2892, 2008, GLIA 60, 1529, 2012)。これらの発見を難治性疼痛治療薬開発のシーズとして発展させるためには、その下流のシグナル伝達系の解明やグリア活性化や形態変化のメカニズム解明が必須である。特にマイクログリアにおける活性化するP2Y12, 13の下流シグナルである低分子量蛋白の役割に着目して、細胞移動・形態変化のメカニズムを明らかにし、活性化マイクログリアの浸潤や移動が神経障害性疼痛に及ぼす影響を解明する事を目的とする。

第3には研究者のグループがこの10年世界の先頭を走ってきた神経障害性モデルの後根神経節・脊髄における遺伝子発現研究の一貫として、これらの変化の制御因子として従来云われて来たNGFやGDNF以外の新規神経

養因子に関する研究を推進する。これは病態の時期つまり障害後の経過時間により、最も重要な制御因子のスイッチングが生じているという仮説であり、臨床的にも重要なテーマである。

2. 研究の目的

慢性疼痛特に神経障害性疼痛モデルの脊髄グリア細胞、血管内皮及びニューロンにおいて

- (1) 障害を受けた末梢神経の脊髄終末部の血管内皮における脂質メディエーター、特に各種プロスタノイドの各合成酵素の発現動態を詳細に検討する。
血管内皮で発現する各合成酵素、受容体のグリア細胞・脊髄ニューロンでの発現解析
血管よりグリア・ニューロンへの脂質メディエーターによる情報伝達の解析と、神経障害性疼痛行動に対する当該脂質メディエーターの関与の解明
- (2) ATP受容体P2Y12, 13受容体の細胞内シグナル伝達系の解明、特に低分子G蛋白であるRhoの活性化を中心にその活性化動態を検討する。
P2Y受容体下流でのRhoキナーゼ活性化とマイクログリアの形態変化との関係の検討。
P2Y受容体シグナル/Rhoファミリーによる疼痛行動への影響の解析する。
- (3) Arteminが神経障害性疼痛メカニズムの中で、特に非損傷ニューロンの活性化の重要因子であることの証明(発現の形態学的、生化学的解析)
Arteminが神経障害性疼痛行動に及ぼす影響の検討
ArteminのDRGでのペインセンサー分子の発現調節とそのシグナル伝達系の解明

3. 研究の方法

実験は代表者の野口光一の指導のもと、教室のスタッフ及び大学院生が実験を行い、週1回のミーティングにて進捗状況を検討しながら研究計画の順調な遂行を図る。データ解析はスタッフと大学院生が、論文作成の指導は野口が行う。

平成25年度

- (1) 神経障害性疼痛のメカニズムにおける血管内皮細胞/脊髄グリア/ニューロン相互連関に関わる分子、特に脂質メディエーターの解析
神経障害性疼痛モデルは、ラットの総腓骨/脛骨神経を結紮するSpared nerve injury(SNI)モデルもしくはL5脊髄神経を結紮するChungモデル(spinal nerve ligation)を主に使用する。

障害を受けた末梢神経の脊髄終末部の血管内皮における脂質メディエーター、特に各種プロスタノイドの各合成酵素の発現動態を詳細に検討する。
各種プロスタノイド合成酵素、受容体mRNA発現細胞種の同定

末梢神経損傷によって発現が増加した各種プロスタノイド合成酵素、受容体mRNAの転写活性調節因子の解明

脂質メディエーターによる、血管よりグリア・ニューロンへの情報伝達の解析と、神経障害性疼痛行動に対する当該脂質メディエーターの関与の解明

(2)末梢神経損傷時の脊髄グリアの形態変化へのATP受容体と低分子量G蛋白の役割の解明

ATP受容体P2Y₁₂,13受容体の細胞内シグナル伝達系の解明、特に低分子G蛋白であるRhoの活性化を中心にその活性化動態を検討する。

P2Y受容体下流でのRhoキナーゼ活性化とマイクログリアの形態変化との関係の検討。

神経障害性疼痛モデルのDRGの遺伝子発現調節に関わる新規因子の解明

- a. Arteminが神経障害性疼痛メカニズムの中で、特に非損傷ニューロンの活性化の重要因子であることの証明(発現の形態学的、生化学的解析)
- b. 神経障害性疼痛モデルにおけるArteminの発現細胞の同定
- c. Arteminが神経障害性疼痛行動に及ぼす影響の検討

平成26～27年度

(1)神経障害性疼痛のメカニズムにおける血管内皮細胞/脊髄グリア/ニューロン相互連関に関わる分子、特に脂質メディエーターの解析

末梢神経障害により血管内皮細胞の変化の結果、血管から漏出する因子が脊髄グリア・ニューロンに影響を与えるか否かを解明する

末梢神経障害によりBBBの変化、つまり血管内皮細胞の接着因子の変化がどのように起こっているかを解明する。

(2)P2Y受容体を増加させる細胞内シグナル伝達系とグリアの形態変化との関係

P2Y受容体シグナル/Rhoファミリーによる疼痛行動への影響の解析。

P2Y受容体下流でのRhoキナーゼ活性化とマイクログリアの形態変化との関係の検討。

(3)神経障害性疼痛の特に非損傷ニューロン(末梢からの侵害情報を伝える役割を持つ)の活性化に関わる遺伝子発現調節に関わる新規因子の解明

ArteminのDRGでのペインセンサー分子の発現調節とそのシグナル伝達系の解明

ラット神経障害性疼痛モデル(SNLモデル)において、GFRa3のノックダウンにより疼痛行動及びTRPA1/TRPV1発現の変化の抑制

4. 研究成果

平成25年度

慢性疼痛特に神経障害性疼痛モデルの脊髄グリア細胞、血管内皮及びニューロンにおいて、(1)障害を受けた末梢神経の脊髄終末部の血

管内皮における各種プロスタノイドの各合成酵素の発現動態を詳細に検討する。(2)ATP受容体P2Y₁₂,13受容体の細胞内シグナル伝達系の解明、特に低分子G蛋白であるRhoの活性化を中心にその活性化動態を検討する。以上の2点につき、実験を中心的に進め、以下の途中経過の結果が得られている。

ラットの末梢神経障害後に、脊髄マイクログリアにおいて、COX-1及びPGD₂の合成酵素であるPGD₂ synthase及びTXASの合成酵素であるTXA₂ synthaseの増加が確認された。これはin situハイブリダイゼーション法及び二重標識法により得られた結果である。2. PGD₂の受容体が脊髄ニューロンにおいて発現が明らかとなった。また、COX-1阻害剤やDP₂の拮抗剤投与により、神経障害性疼痛の痛覚過敏行動が抑制された。

これらの結果は、雑誌GLIAに発表した。

末梢神経障害後のマイクログリアにおけるP2Y₁₂/13の下流のシグナルについて精査した。特に細胞外ATPや末梢神経障害がP2Y₁₂/13やROCK (Rho-associated

coiled-coil-containing protein kinase)を介して、p38MAPKを活性化するか否かについて検討した。その結果、ROCK阻害剤はp38の活性化のみならず、2 Me-SADP投与による痛覚過敏や脊髄マイクログリアの活性化を抑制することがわかった。興味深いことに、ROCK阻害剤は、末梢神経後のマイクログリアの増加を抑制することは出来なかった。

以上の結果は他の結果と合わせて、外国一流雑誌に投稿し、現在Revise中である。

平成26年度

(1)昨年、GLIAに発表したCOX-1/PGD₂系の合成酵素の脊髄ニューロンでの発現と神経障害性疼痛との関連に引き続き、COX-2とその下流の酵素発現と神経障害性疼痛の関連を精査している。その結果、ラットの末梢神経障害後に、脊髄内血管内皮において、COX-2及びPGI₂の合成酵素であるPGI₂ synthaseの発現増加が観察された。また、PGI₂の受容体が脊髄ニューロンにおいて発現していることを確認出来た。内皮細胞での発現増加を介在する分子として、脊髄マイクログリアで増加するTNFが有力候補として見つかり、TNF投与により末梢神経障害後で生じる種々の現象を再現することが出来た。最終的な論文作成のための詰めの実験を施行中である。

(2)末梢神経障害後のマイクログリアにおけるP2Y₁₂/13の下流のシグナルについて精査した。特に細胞外ATPや末梢神経障害がP2Y₁₂/13やROCK (Rho-associated

coiled-coil-containing protein kinase)を介して、p38MAPKを活性化するか否かについて検討した。その結果、ROCK阻害剤はp38の活性化のみならず、2 Me-SADP投与による痛覚過敏や脊髄マイクログリアの活性化を抑制することがわかった。興味深いことに、ROCK阻害剤は、末梢神経後のマイクログリアの増加を抑制することは出来なかった。以上の結果は他

の結果と合わせて、外国一流雑誌であるGLIAに発表した。

平成 27 年度

(1)脊髄マイクログリアにおける PGI2 発現とその神経障害性疼痛における役割：一昨年、GLIA に発表した COX-1/PGD2 系の合成酵素の脊髄ニューロンでの発現と神経障害性疼痛との関連に引き続き、COX-2 とその下流の酵素発現と神経障害性疼痛の関連を精査している。その結果、ラットの末梢神経障害後、脊髄内血管内皮において、COX-2 及び PGI2 の合成酵素である PGI2 synthase の発現増加が観察された。また、PGI2 の受容体が脊髄ニューロンにおいて発現していることを確認出来た。内皮細胞での発現増加を介する分子として、脊髄マイクログリアで増加する TNF が有力候補として見つかり、TNF 投与により末梢神経障害後で生じる種々の現象を再現することが出来た。過去の論文のデータとの差異という最も大きな問題をクリアするために、コントロール実験や確認実験を繰り返してきた。データもまとめ、現在投稿直前である。

(2)脂質メディエーター、ロイコトリエンの脊髄に対する影響の電気生理学的解析：過去に末梢神経傷害後に脊髄マイクログリアにおいて LTB4 の発現増加、さらにその受容体が脊髄ニューロンで発現していることを発表した。そこで電気生理学的手法（パッチクランプ法）にて脊髄ニューロンに対する LTB4 投与の影響を解析すると、神経障害性疼痛モデルの脊髄ニューロンの NMDA 誘発内向き電流を有意に増加させることがわかった。この効果は受容体の拮抗剤で切れ、さらに細胞内の G 蛋白を介していることも判った。これらの結果は Mol Pain に発表した。

(3)末梢神経傷害後発現増加する Artemin の影響：末梢神経傷害後、皮膚のケラチノサイトで Artemin 発現が増加し、それが DRG ニューロンにおける TRPV1/TRPA1 の発現を制御していることを、種々の in vivo 及び in vitro 実験で証明した。この結果は従来 NGF（神経成長因子）のみが DRG ニューロンの発現制御因子として長年にわたり有名であったが、時間経過から判断すると慢性期に移行する段階では Artemin の重要性に着目する必要があることが明らかとなった。これらの結果は Mol Pain に発表した。

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 15 件)

Okubo M, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Kanda H, Yagi H, Noguchi K. Macrophage-Colony Stimulating Factor Derived from Injured Primary Afferent Induces Proliferation of Spinal Microglia and Neuropathic Pain in Rats.

Plos ONE, 11(4):e0153375, 2016. 査読有

doi:10.1371/journal.pone.0153375.1371/journal.pone.0153375.

Yamanaka H, Kobayashi K, Okubo M, Noguchi K. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator, Neuroscience, 314:189-99, 2016. 査読有 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.058>

10.1016/j.neuroscience.2015.11.058
Kogure Y, Wang S, Tanaka K, Hao Y, Yamamoto S, Nishiyama N, Noguchi K, Dai Y. Elevated H2O2 levels in TNBS-induced colitis rats contributes to visceral hyperalgesia through interaction with the TRPA1 cation channel. J Gastroenterol Hepatol, In press. 査読有 doi: 10.1111/jgh.13226.

Iwaoka E, Wang S, Matsuyoshi N, Kogure Y, Aoki S, Yamamoto S, Noguchi K, Dai Y. Evodiamine suppresses capsaicin-induced thermal hyperalgesia through activation and subsequent desensitization of the transient receptor potential V1 channels. J Nat Med. 70:1-7, 2016. 査読有 doi: 10.1007/s11418-015-0929-1
Kiyoyuki Y, Taniguchi W, Okubo M, Yamanaka H, Kobayashi K, Nishio N, Nakatsuka T, Noguchi K. Leukotriene enhances NMDA-induced inward currents in dorsal horn neurons of the rat spinal cord after peripheral nerve injury. Mol Pain, 11:53, 2015. 査読有 doi: 10.1186/s12990-015-0059-5

Tatsumi E, Katsura H, Kobayashi K, Yamanaka H, Tsuzuki K, Noguchi K, Sakagami M. Changes in transient receptor potential channels in the rat geniculate ganglion after chorda tympani nerve injury. Neuroreport, 26(14):856-61, 2015. 査読有 doi:10.1097/WNR.0000000000000436

Fukuoka T, Noguchi K. A potential anti-allodynic mechanism of GDNF following L5 spinal nerve ligation; Mitigation of NPY up-regulation in the touch sense pathway. Neuroscience, 304:240-9,2015. 査読有 doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.059

Yasuko Ikeda-Miyagawa, Kimiko Kobayashi, Hiroki Yamanaka, Masamichi Okubo, Shenglan Wang, Yi Dai, Hideshi Yagi, Munetaka Hirose, Koichi Noguchi. Peripherally increased artemin is a key regulator of TRPA1/V1 expression

in primary afferent neurons. *Mol Pain*, 11:8, 2015. 査読有 doi: 10.1186/s12990-015-0004-7.
Tetsuo Fukuoka, Kan Miyoshi, Koichi Noguchi, De novo expression of Nav1.7 in injured putative proprioceptive afferents: Multiple tetrodotoxin sensitive sodium channels are retained in the dorsal root after spinal nerve ligation. *Neuroscience*, 284, 693-706, 2015. 査読有 doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.10.027.
Tatsumi E, Yamanaka H, Kobayashi K, Yagi H, Sakagami M, Noguchi K. RhoA/ROCK pathway mediates p38 MAPK activation and morphological changes downstream of P2Y12/13 receptors in spinal microglia in neuropathic pain. *Glia*, 63, 216-28, 2015 査読有 doi: 10.1002/glia.22745.
Yagi H, Nagano T, Xie MJ, Ikeda H, Kuroda K, Komada M, Iguchi T, Tariqur RM, Morikubo S, Noguchi K, Murase K, Okabe M, Sato M. Filamin A-interacting protein (FILIP) is a region-specific modulator of myosin 2b and controls spine morphology and NMDA receptor accumulation. *Sci Rep.*, 4:6353, 2014. 査読有 doi: 10.1038/srep06353.
Hao Y, Nagase K, Horii K, Wang S, Kogure Y, Fukunaga K, Kashiwamura S, Yamamoto S, Nakamura S, Li J, Miwa H, Noguchi K, Dai Y. Xilei san ameliorates experimental colitis in rats by selectively degrading proinflammatory mediators and promoting mucosal repair. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 569587, 2014. 査読有 doi: 10.1155/2014/569587
Shenglan Wang, Yi Dai, Yoko Kogure, Satoshi Yamamoto, Wensheng Zhang, Koichi Noguchi, Etodolac activates and desensitizes transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1). *J. Neurosci. Res.*, 91, 1591-98, 2013 査読有 doi: 10.1002/jnr.23274.
Lina Yu, Shenglan Wang, Yoko Kogure, Satoshi Yamamoto, Koichi Noguchi, Yi Dai. Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids, *Mol Pain*, 9:3, 2013. 査読有 doi: 10.1186/1744-8069-9-3.
Hirosato Kanda, Kimiko Kobayashi, Hiroki Yamanaka, Koichi Noguchi, COX-1 dependent prostaglandin D2 in microglia contributes to neuropathic pain via DP2 receptor in spinal neurons, *Glia*, 61, 943-956, 2013. 査読有 doi: 10.1002/glia.22487.

[学会発表](計 28 件)

野口光二. 神経障害性疼痛の分子メカニズム.(教育共催セミナー)第 68 回日本自律神経学会総会 2015.10.29 ウィンクあいち(愛知県・名古屋市)

野口光二. 神経障害性疼痛の分子メカニズム～末梢から中枢神経まで～ 千葉脊椎の痛みを学ぶ会 2015.9.26 オークラ千葉ホテル(千葉県・千葉市)

野口光二. 神経障害性疼痛の分子メカニズム.(特別講演)第 4 回脊椎外科を学ぶ会 2015.9.12 ツインタワー21 MID タワー(大阪府・大阪市)

野口光二. 痛みの分子メカニズムと IASP. 日本ペインクリニック学会第 49 回大会イブニングセミナー 2015.7.24 グランフロント大阪(大阪府・大阪市)

王勝蘭, 山本悟史, 野口光二, 戴毅. エボジアミンは TRPV1 チャネルのパーシャルアゴニストである. 第 37 回日本疼痛学会 2015.7.4 市民会館崇城大学ホール(熊本県・熊本市)

小暮洋子, 王勝蘭, 山本悟史, 戴毅, 野口光二. TNBS 誘発性大腸炎モデルラットの臓痛発症メカニズムにおける過酸化水素と TRPA1 の役割 第 37 回日本疼痛学会 2015.7.4 市民会館崇城大学ホール(熊本県・熊本市)

神田浩里, 小林希実子, 山中博樹, 大久保正道, 野口光二. 末梢神経損傷後の脊髄における PGE2 合成酵素と EP 受容体の発現変化 第 37 回日本疼痛学会 2015.7.4 市民会館崇城大学ホール(熊本県・熊本市)

野口光二. TRPA1/V1 チャネルの調節機構.(シンポジウム) 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2015.3.21 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

K.Kanda, Kobayashi K, Yamanaka H, Noguchi K. Glial TNF alpha induces COX-2 expression and PGI2 synthesis in the spinal endothelial cells in neuropathic pain. 15th World Congress on Pain 2014.10.9 ブエノスアイレス(アルゼンチン)

八木秀司, 佐藤真, 野口光二. FILIP とシャペロン分子によるシナプス形態調節. 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)

小林希実子, 神田浩里, 山中博樹, 八木秀司, 大久保正道, 野口光二. 末梢神経損傷後におけるグリア由来 TNF alpha は脊髄血管内皮細胞の COX-2 と PGIS を発現誘導する. 第 37 回日本神経科学大会 2014.9.12 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

楠山一樹, 橋 俊哉, 山中博樹, 吉矢晋一, 野口光二. 脊髄損傷モデルにおけるカルシウムチャネル 2 -1 サブユニットの発現 第 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)

小林希実子, 神田浩里, 山中博樹, 野

野口光一. 末梢神経損傷により誘導される脊髄 Cox2/PGIS 発現への TNF alpha の関与 第 36 回日本疼痛学会 2014.6.20 KKR ホテル大阪(大阪府・大阪市)

野口光一. 神経障害性疼痛の最近の知見を考察する 第 36 回日本疼痛学会 2014.6.20 KKR ホテル大阪(大阪府・大阪市)

野口光一. 痛みの分子メカニズムの最近の知見(特別講演)第 19 回痛みの神経科学研究会 2014.5.31 都市センターホテル(東京都千代田区)

野口光一. 痛みの分子メカニズム.(特別講演)第 24 回中国・四国ペインクリニック学会 2014.5.10 サンポート高松(香川県・高松市)

八木秀司, 神田浩里, 野口光一, 佐藤真. 脊髄神経節における FILIP の発現. ポスター 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2014.3.27 自治医科大学キャンパス(栃木県・下野市)

小林希実子, 神田浩里, 山中博樹, 野口光一. 末梢神経損傷により誘導される脊髄 Cox2/PGIS 発現への TNF alpha の関与. ポスター 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2014.3.27 自治医科大学キャンパス(栃木県・下野市)

山中博樹, 巽恵美子, 小林希実子, 阪上雅史, 野口光一. 脊髄 microglia に対する Rho キナーゼ阻害剤の影響と神経傷害性疼痛への関与. ポスター 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2014.3.29 自治医科大学キャンパス(栃木県・下野市)

野口光一. 痛みの分子メカニズムと臨床病態.(会長講演)第 6 回日本運動器疼痛学会 2013.12.7 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

②① 清行康邦, 山中博樹, 小林希実子, 谷口亘, 西尾尚子, 大久保正道, 中塚映政, 野口光一. ロイコトリエンは末梢神経損傷後に脊髄後角ニューロンの NMDA 受容体の反応性を増加させる. 第 6 回日本運動器疼痛学会 2013.12.7 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

②② 大久保正道, 山中博樹, 小林希実子, 神田浩里, 戴毅, 野口光一. 末梢神経損傷後の脊髄および後根神経節における Colony-stimulating factor とそれら受容体 mRNA の発現. 第 6 回日本運動器疼痛学会 2013.12.7 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

②③ 清行康邦, 山中博樹, 小林希実子, 谷口亘, 西尾尚子, 大久保正道, 中塚映政, 野口光一. ロイコトリエンは末梢神経損傷後に脊髄後角ニューロンの NMDA 受容体の反応性を増加させる. 第 35 回日本疼痛学会 2013.7.13 大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市)

②④ 巽恵美子, 山中博樹, 小林希実子, 阪上雅史, 野口光一. 脊髄 microglia に対する Rho キナーゼ阻害剤の影響と神経障害性疼痛への関与. 第 35 回日本疼痛学会

2013.7.13 大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市)

②⑤ 戴毅, 于麗娜, 王勝蘭, 野口光一. レスベラトロールと他のスチルベン化合物による TRP チャネル修飾. 第 35 回日本疼痛学会 2013.7.13 大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市)

②⑥ 山中博樹, 小林希実子, 神田浩里, 野口光一. 末梢神経損傷モデルラット後根神経節における Annexin A2 の発現誘導と伝痛への関与. 第 35 回日本疼痛学会 2013.7.13 大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市)

②⑦ 野口光一. 痛みの分子メカニズム.(特別講演)第 10 回神経因性疼痛研究会 2013.4.19 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

②⑧ 野口光一. 侵害受容系の変化と神経障害性疼痛のメカニズム.(共催セミナー)第 42 回日本脊椎脊髄病学会 2013.4.25 沖縄コンベンションセンター(沖縄県宜野湾市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野口 光一(NOGUCHI, Koichi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号: 10212127

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

八木 秀司(YAGI, Hideshi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号: 10303372

山中 博樹(YAMANAKA, Hiroki)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号: 20340995

小林 希実子(KOBAYASHI, Kimiko)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70418961