

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05461

研究課題名(和文) ヒト長鎖ノンコーディングRNAの包括的解析を通じた神経障害性疼痛の根治治療法開発

研究課題名(英文) Development of curative treatment against neuropathic pain through comprehensive functional analysis of human long non-coding RNAs

研究代表者

鈴木 秀典 (SUZUKI, Hidenori)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：30221328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：難治化する神経障害性疼痛の中で最も頻度の高い一次感覚神経(末梢神経)障害について、生理的機能が未解明である長鎖ノンコーディングRNA(lncRNA)に焦点をあて、モデル動物とヒトiPS細胞をもちいて解析した。神経障害性疼痛を発症したラットの後根神経節において複数のlncRNAの変動を同定した。その1つであるNeat1は神経障害後に発現上昇し、発現抑制によって疼痛が緩和された。ヒトiPS細胞から一次感覚神経細胞への分化系を確立し、動物モデル系と同様に、神経障害を擬似する刺激によるlncRNAの発現変化を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛は慢性化し難治化する疼痛疾患であり、有効な治療薬がない。神経障害性疼痛の中で最も発症頻度の高い一次感覚神経(末梢神経)障害に焦点を当て、新たな着想に基づいた治療薬を開発することは、医療上重要な課題である。一方、生物種差が大きいヒトlncRNAは、疼痛病態における機能は未解明である。モデル動物とヒト細胞を駆使し、神経障害性疼痛で変動するlncRNAを同定し機能を明らかにしたことは、新規治療標的の可能性を示すものであり、新しい末梢神経障害の根治治療に繋がる点で社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Neuropathic pain is intractable chronic pain mainly caused by damage of the primary sensory nerve. Because clinical benefits of available analgesics are insufficient for the patients with neuropathic pain, the possible novel therapeutic strategy based on the pathophysiology of long non-coding RNAs (lncRNAs), key regulators of gene expression, was investigated. Expression changes in several lncRNAs were shown in the primary sensory neurons after nerve injury in rats. Among them, the lncRNA Neat1 was significantly upregulated in the DRG after the nerve injury. Down-regulation of Neat1 alleviated mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. Analysis using human primary sensory neurons differentiated from iPS cells revealed that lncRNAs expression was changed after the injury-mimicking stimuli as observed in the animal model of neuropathic pain.

研究分野：神経薬理学

キーワード：H19 Neat1 一次感覚神経 後根神経節 神経障害性疼痛 脊髄神経結紮 長鎖ノンコーディングRNA ヒトiPS細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一次感覚神経(末梢神経)は、慢性化し難治化する神経障害性疼痛の中で最も頻度の高い障害部位であり、その可塑的变化は脊髄から大脳皮質に至る感覚処理回路に大きく影響を与える。従って、疼痛管理学の観点から治療標的としては最も重要であり、旧来より多くの研究がなされてきた。しかしながら、現在使用されている鎮痛薬は対症療法にすぎず、効果も不十分且つ一過性である。従って、慢性に経過する病態の分子基盤に基づいた根治治療法の開発が望まれている。主に痛覚を伝達する侵害性 C 線維に関して、細胞体が位置する後根神経節では様々な遺伝子が発現変化し、疼痛の発症・維持に関与していることが、神経障害性疼痛動物モデルを用いて明らかにされている。また、神経障害に伴って脱髄や髄鞘の菲薄化がしばしば見られ、触覚を伝える A β 有髄線維がアロディニアに寄与している可能性が言われている。一方、一次感覚神経は切断後の軸索伸長のように、障害を回復する機構も有しているが、慢性化した神経障害では、再生能を抑制あるいは阻害する分子変化が同時に起きている。我々は侵害性 C 線維の生存を支える栄養因子の 1 つであるグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)を一次感覚神経に遺伝子導入することで、神経障害性疼痛を回復させえることを見出している(文献①)。すなわち、疼痛の発症・維持機構のみでなく、再生・機能回復を制御する機構も併せて研究対象とすることによって、一次感覚神経に着目した神経障害性疼痛の発症・維持機構の解明とその成果に基づいた根治治療戦略の開発基盤形成ができると考えるに至った。

ノンコーディング RNA(ncRNA)はタンパク質をコードしない RNA の総称で、細胞内に大量に存在し、多様な細胞機能に対して重要な役割を担っていることが、がん細胞研究を中心に明らかにされてきている。近年、末梢神経障害においても、ncRNA の 1 種である microRNA(miRNA)の多くが病態と共に変動し、疼痛に関与することが示されつつあるが、miRNA の標的タンパク質と疼痛に関わる分子メカニズムまでが明確に示された miRNA はごくわずかである(文献②, ③)。我々は後根神経節の侵害神経に発現する miR-7a の発現量低下によって、電位依存性 Na⁺チャネル β サブユニットのタンパク質発現が増加し、一次求心性線維の興奮性が電気生理学的に亢進すること、miR-7a の遺伝子導入によって慢性疼痛が減弱することを明らかにした(文献④)。さらに、miR-19b が疼痛を誘発する一方で、神経回路の再生に必須である軸索伸長を抑制していることを見出し、疼痛と再生を同時に制御できる可能性を示してきた。

長鎖 ncRNA(lncRNA)は miRNA よりも豊富に生体に存在しているが、神経障害における発現変動やその分子基盤となる細胞内機構についてはほとんど明らかにされていない。lncRNA は一般的に生物種間の保存性が乏しいため、モデル動物における研究がヒトに必ずしも当てはまらない点も研究の進展を遅らせてきた。しかしながら、鎮痛薬開発段階で実験動物に有効な化合物がヒトでは無効な例も多く、lncRNA のような種差の大きい遺伝子の影響を考慮することが重要と考えられる。また、RNA を標的とする低分子化合物の研究が進んでおり、近い将来の薬物標的としての実現可能性が高まっていることから lncRNA は重要な研究対象である。我々は神経障害性疼痛モデル動物において一次感覚神経で変動する lncRNA の探索的スクリーニングを開始し、種間で保存されている複数の lncRNA が発現変動することを見出した。従って、モデル動物とヒト細胞を駆使することにより神経障害性疼痛に対し、lncRNA 機能に基づいた新しいアプローチを試みることで、末梢神経障害の根治治療として新規治療標的の同定に繋がることを期待できる。

2. 研究の目的

本研究では神経障害に伴って一次感覚神経で発現変化する lncRNA を同定し、疼痛と神経再生に対する機能を包括的に検討した。モデル動物およびヒト iPS 細胞を共に用いて補完することに

より、種差の大きい lncRNA の一次感覚神経における未知の生理機能を細胞から個体行動レベルまで研究することが可能になると考えられる。また、末梢神経障害の根治治療につながる分子機構を解明することにより、新たな視点から神経障害性疼痛治療の可能性について以下の点を検討した。

(1) げっ歯類神経障害モデルの一次感覚神経における lncRNA の神経障害性疼痛および機能再生に対する分子機構の解明

- ①神経障害性疼痛において発現変化する lncRNA の同定
- ②疼痛発症・維持に対する lncRNA の関与の検討
- ③機能再生に対する lncRNA の関与の検討
- ④lncRNA の作動メカニズム解明による疼痛緩和と機能再生を統合した治療戦略の探索

(2) iPS 細胞を利用したヒトにおける神経障害性疼痛に関わる lncRNA の解析

- ①ヒト iPS 細胞から一次感覚神経細胞へ分化させる実験系の確立
- ②ヒト一次感覚神経細胞の利用による神経障害に関わるヒト特異的 lncRNA の同定
- ③神経障害性疼痛患者における lncRNA の解析

3. 研究の方法

(1) げっ歯類神経障害モデルの一次感覚神経における lncRNA の神経障害性疼痛および機能再生に対する分子機構の解明

①神経障害性疼痛において発現変化する lncRNA の同定：モデル動物としては、行動実験で明確な結果が得られ、ウイルス投与等による一次感覚神経に特異的な遺伝子発現操作が行い易いラットを用いた。脊髄神経の結紮や挫滅によって神経障害性疼痛を発症したラットの後根神経節において、生物種を超えて保存されている lncRNA を搭載したカスタムマイクロアレイおよび次世代シーケンサーを用いて、発現変化をスクリーニングした。絞りこんだ lncRNA は定量的 PCR 法によって経時的な発現変化を確認した。続いて、一次感覚神経は非侵害性の触覚等を伝える大型の神経細胞、侵害情報伝達を担う小型や中型の神経細胞などが混在しており、個別に疼痛に寄与するため、in situ hybridization を用いて一次感覚神経細胞亜群における各 lncRNA の発現分布を組織学的に検討した。

②疼痛発症・維持に対する lncRNA の関与の検討：疼痛関連行動評価は von Frey 繊維を用いた機械的刺激及び Plantar テストによる熱刺激、コールドプレートもしくはアセトンを用いた冷刺激に対する回避行動を疼痛行動として観察した。一次感覚神経特異的に lncRNA 自体もしくは lncRNA の発現を抑制する shRNA をアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて遺伝子導入することにより疼痛行動を解析した。

③機能再生に対する lncRNA の関与の検討：神経障害後の機能再生の指標として、髄鞘障害の修復および神経突起伸長を中心に検討した。神経突起伸長は一次感覚神経の初代培養細胞にレンチウイルスベクターを用いて lncRNA あるいは shRNA を導入し、形態観察を行うことによりスクリーニングした。

④lncRNA の作動メカニズム解明による疼痛緩和と機能再生を統合した治療戦略の探索：細胞内の役割を検討するため、lncRNA と相互作用する RNA, DNA もしくは RNA 結合タンパク質を同定した。相互作用するタンパク質の同定は RNA プルダウン法と質量分析法を組み合わせで解析した。候補タンパク質の細胞内局在は免疫組織化学を用いて検討した。lncRNA と塩基対形成により結合する mRNA を RNA-RNA 相互作用予測ツールである RIBlast により探索した。

lncRNA 発現を遺伝子導入によって変動させ、疼痛行動の変化とともに神経傷害に伴う遺伝子発現変化を RNA シーケンスによって同定し、パスウェイ解析および Gene ontology 解析によりこれら変動する遺伝子群の機能を推測した。

(2) iPS 細胞を利用したヒトにおける神経障害性疼痛に関わる lncRNA の解析

①ヒト iPS 細胞から一次感覚神経細胞へ分化させる実験系の確立：iPS 細胞の一次感覚神経細胞への分化誘導系は既報を参考に分化誘導系を確立した。作製したヒト一次感覚神経細胞は分子生物学的に検証し、表現型が生体に近似していることを確認した。

②ヒト一次感覚神経細胞の利用による神経障害に関わるヒト特異的 lncRNA の同定：分化させた一次感覚神経細胞を用いて、末梢神経障害を誘発する抗がん薬オキサリプラチン等の神経障害を擬似する処置を行い、げっ歯類モデルにおいて発現変化が認められた lncRNA の発現変化を探索した。

④神経障害性疼痛患者における lncRNA の解析：遺伝性疾患で、一次感覚神経由来の疼痛を有すると考えられる疾患での lncRNA 発現を検討した。理研バイオリソース研究センターから患者由来 iPS 細胞を得て、確立したプロトコールに従って一次感覚神経細胞に分化させ、複数の健康人由来の iPS 細胞から分化させた細胞と分子生物学的に比較検討した。

4. 研究成果

(1) げっ歯類神経障害モデルの一次感覚神経における lncRNA の神経障害性疼痛および機能再生に対する分子機構の解明

①神経障害性疼痛において発現変化する lncRNA の同定

神経障害性疼痛モデルとして、脊髄神経結紮 (SNL) をラットに施した。SNL 後 14 日目の後根神経節より次世代シーケンサーを用いて RNA シーケンスを行った。また、lncRNA を搭載したカスタムマイクロアレイを用いて後根神経節における lncRNA の発現を検討した。その結果、新規 lncRNA を含む複数の lncRNA が後根神経節に多量に発現し、SNL 処置によって発現変化することを明らかにした。定量的 PCR により、これら lncRNA の発現は SNL により持続的に変化することを見出した。

その 1 つとして、RNA シーケンスにより後根神経節において Neat1 が豊富に発現し、神経障害性疼痛モデルラットにおいて発現上昇することが明らかとなった。In situ hybridization 法により、Neat1 は一次感覚神経の主に核内に存在した。別の lncRNA である H19 は脊髄神経障害後 4 日目以降持続的に後根神経節で発現増加し続けることが明らかになった。H19 は脊髄神経の傷害部位の遠位および近位でも発現増加しており、組織染色および初代培養細胞実験からシュワン細胞に発現することが示された。この他、一次感覚神経で発現変化する複数の新規 lncRNA も同定した。

②疼痛発症・維持に対する lncRNA の関与の検討

後根神経節一次感覚神経に AAV ベクターを用いて Neat1 に対する shRNA を遺伝子導入し Neat1 の発現を抑制すると神経障害性疼痛が緩和された。さらに一次感覚神経で発現変化する新規 lncRNA についても、AAV を用いて個体での発現を操作した結果、複数の lncRNA が神経障害性疼痛に関与することを確認した。さらに、そのうちの 1 つの lncRNA はノックアウトマウスを作製し、個体レベルでの検討を開始し、疼痛閾値に変化がみられる予備的結果を得ている。

③機能再生に対する lncRNA の関与の検討

一次感覚神経の初代培養細胞の神経突起伸長を指標として機能再生を検討したところ、神経障

害で増加した lncRNA の 1 つにおいて、shRNA を用いた発現抑制によって神経突起伸長が促進した。

④ lncRNA の作動メカニズム解明による疼痛緩和と機能再生を統合した治療戦略の探索

後根神経節一次感覚神経に AAV を用いて Neat1 に対する shRNA を遺伝子導入し、Neat1 の発現を抑制すると、神経障害性疼痛が緩和されるとともに神経傷害に伴う遺伝子発現変化の多くが抑制された。パスウェイ解析や Gene ontology 解析によりこれらの遺伝子群には免疫細胞機能や神経疾患に関わるものが多く含まれていることが明らかになった。RNA プルダウン法と質量分析法を用いて、相互作用するタンパク質を複数同定した。主要な候補タンパク質が、核および細胞質に存在することが免疫組織化学から明らかになった。Neat1 と塩基対形成により結合する mRNA を RNA-RNA 相互作用予測ツールである RIBlast により探索した。Neat1 との強い相互作用が予測された遺伝子には神経機能や炎症反応に関与する遺伝子が多く含まれていた。さらに未知の lncRNA についても、AAV を用いて個体での発現を操作した結果、神経障害性疼痛や機能再生に関与することが分かった。

(2) iPS 細胞を利用したヒトにおける神経障害性疼痛に関わる lncRNA の解析

① ヒト iPS 細胞から一次感覚神経細胞へ分化させる実験系の確立

iPS 細胞から一次感覚神経細胞への分化誘導系を確立した。経時的に一次感覚神経の分子マーカーを検証し、分化誘導後 42 日目には一次感覚神経に特徴的な遺伝子発現パターンをしていることを確認した。

② ヒト一次感覚神経細胞の利用による神経障害に関わるヒト特異的 lncRNA の同定

動物モデル系において候補となった lncRNA のヒトにおける作用を確認するために、ヒト iPS 細胞から分化させた一次感覚神経細胞を用いて、ヒトにおける神経障害性疼痛に関わる lncRNA の解析を行った。神経障害を擬似する様々な薬物刺激を行い、いくつかの lncRNA が変動することが確かめられた。併せて、ヒト特異的な lncRNA の発現変化も現在探索中である。

③ 神経障害性疼痛患者における lncRNA の解析

疼痛を症状の 1 つとして有する遺伝性疾患の複数の患者由来 iPS 細胞を得て、一次感覚神経細胞に分化させた。また lncRNA 発現変化の比較検討のため、複数の健常人由来の iPS 細胞を一次感覚神経細胞へ分化させ、コントロールを確立し、lncRNA 発現の相違を検討している。

<引用文献>

- ① Takasu K, Sakai A, Hanawa H, Shimada T, Suzuki H. Overexpression of GDNF in the uninjured DRG exerts analgesic effects on neuropathic pain following segmental spinal nerve ligation in mice. *J Pain*. 12: 1130-1139, 2011.
- ② Sakai A, Suzuki H. Emerging roles of microRNAs in chronic pain. *Neurochem Int*. 77: 58-67, 2014.
- ③ Sakai A, Suzuki H. microRNA: Medical evidence from molecular biology to clinical practice. Santulli, Gaetano (Ed.) Springer, microRNA and pain p17-39, 2015.
- ④ Sakai A, Saitow F, Miyake N, Miyake K, Shimada T, Suzuki H. miR-7a alleviates the maintenance of neuropathic pain through regulation of neuronal excitability. *Brain*. 136: 2739-2750, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 鈴木秀典	4. 巻 28
2. 論文標題 神経障害性疼痛と非コードRNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 痛みと漢方	6. 最初と最後の頁 16-21
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 -
1. 著者名 坂井 敦、鈴木秀典	4. 巻 90
2. 論文標題 microRNAクラスターmiR-17-92による神経障害性疼痛の制御	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 524-528
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900524	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 Sakai Atsushi, Saitow Fumihito, Maruyama Motoyo, Miyake Noriko, Miyake Koichi, Shimada Takashi, Okada Takashi, Suzuki Hidenori	4. 巻 8
2. 論文標題 MicroRNA cluster miR-17-92 regulates multiple functionally related voltage-gated potassium channels in chronic neuropathic pain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 16079 ~ 16079
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/ncomms16079	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 Ito N, Sakai A, Miyake N, Maruyama M, Iwasaki H, Miyake K, Okada T, Sakamoto A, Suzuki H.	4. 巻 174
2. 論文標題 miR-15b mediates oxaliplatin-induced chronic neuropathic pain through BACE1 down-regulation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 386-395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bph.13698.	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 Iwasaki H, Sakai A, Maruyama M, Ito T, Sakamoto A, Suzuki H.	4. 巻 86
2. 論文標題 Increased H19 long non-coding RNA expression in Schwann cells in peripheral neuropathic pain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nippon Med Sch	6. 最初と最後の頁 215-221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2018_86-402	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 Hoshikawa N1,2, Sakai A1, Takai S2, Suzuki H1	4. 巻 19
2. 論文標題 Targeting extracellular miR-21-TLR7 signaling provides long-lasting analgesia in osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy: Nucleic Acid	6. 最初と最後の頁 199-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2019.11.011	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 Ito T, Sakai A, Maruyama M, Miyagawa Y, Okada T, Fukayama H, Suzuki H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Dorsal Root Ganglia Homeobox downregulation in primary sensory neurons contributes to neuropathic pain in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Pain	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806920904462	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 坂井 敦、丸山基世、鈴木秀典	4. 巻 34
2. 論文標題 神経障害性疼痛におけるマイクロRNAと長鎖非コードRNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pain Research	6. 最初と最後の頁 219-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11154/pain.34.219	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 坂井 敦、鈴木秀典	4. 巻 68
2. 論文標題 マイクロRNAに着目したリキッドバイオプシーと痛みのバイオマーカーへの可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 S167-S175
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 無
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25件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Sakai Atsushi, Saitow Fumihito, Maruyama Motoyo, Miyake Noriko, Miyake Koichi, Okada Takashi, Suzuki Hidenori.
2. 発表標題 Role of miR-17-92 in the functional changes of primary sensory neurons following nerve injury
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maruyama Motoyo, Sakai Atsushi, Okada Takashi, Suzuki Hidenori.
2. 発表標題 Involvement of the long non-coding RNA Neat1 in the neuropathic pain and neurite outgrowth following nerve injury
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井 敦、丸山基世、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 神経障害性疼痛モデルラットの一次感覚神経におけるNeat1長鎖非コードRNAの解析
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 星川直哉、坂井 敦、高井信朗、鈴木秀典
2. 発表標題 変形性膝関節症モデルラットにおいてmiR-21はToll-like receptorを介して疼痛に関与する
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 丸山基世、坂井 敦、福永津嵩、浜田道昭、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 神経障害性疼痛及び軸索再生に対するNeat1の関与
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星川直哉、坂井 敦、鈴木秀典、高井信朗
2. 発表標題 miR-21を標的とした変形性関節症に伴う疼痛治療の可能性
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井 敦、丸山基世、福永津嵩、浜田道昭、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 神経障害性疼痛における長鎖非コードRNA Neat1の作動機構の探索
3. 学会等名 生理学研究所 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 鈴木秀典
2. 発表標題 疼痛と非コードRNA
3. 学会等名 第30回日本疼痛漢方研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木秀典、坂井 敦
2. 発表標題 末梢神経障害と変動するmiRNA：リキッドバイオプシーによる痛みのバイオマーカーへの可能性
3. 学会等名 第37回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井 敦、丸山基世、岩崎宏俊、鈴木秀典
2. 発表標題 後根神経節に高発現する長鎖非コードRNAの神経障害性疼痛における変化
3. 学会等名 第39回日本疼痛学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井 敦、齋藤文仁、丸山基世、三宅紀子、三宅弘一、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 miR-17-92クラスターは感覚神経の神経損傷において電位依存性カリウムチャネル機能を調節する
3. 学会等名 Conbio2017（2017年度生命科学系学会合同年次大会、第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸山基世、坂井 敦、岩崎宏俊、鈴木秀典
2. 発表標題 神経傷害による長鎖非コードRNAの発現変化
3. 学会等名 Conbio2017 (2017年度生命科学系学会合同年次大会、第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井敦
2. 発表標題 末梢神経傷害に伴う一次感覚神経機能変化におけるmiR-17-92の役割
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

1. 発表者名 Sakai A, Ito-Kuroki N, Maruyama M, Miyake N, Iwasaki H, Miyake K, Okada T, Sakamoto A, Suzuki H.
2. 発表標題 miR-15b role in the oxaliplatin-induced neuropathic pain.
3. 学会等名 16th World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 黒木直美、坂井敦、三宅紀子、三宅弘一、岡田尚巳、鈴木秀典、坂本篤裕
2. 発表標題 一次感覚神経節miR-15bのオキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛における解析
3. 学会等名 第63回日本麻酔科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 坂井 敦、丸山基世、三宅紀子、齋藤文仁、三宅弘一、島田 隆、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 神経障害性疼痛におけるmiR-17-92クラスターによるカリウムチャネルの調節
3. 学会等名 第38回日本疼痛学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sakai A, Miyake N, Maruyama M, Miyake K, Shimada T, Okada T, Suzuki H.
2. 発表標題 Voltage-gated potassium channel modulation by miR-17-92 cluster in the neuropathic pain.
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 坂井 敦、丸山基世、鈴木秀典
2. 発表標題 感覚神経傷害によるmiR-21の細胞外放出の上昇
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 丸山基世、坂井 敦、鈴木秀典
2. 発表標題 神経障害性疼痛における長鎖ノンコーディングRNAの発現解析
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木秀典
2. 発表標題 miRNAに着目したリキッドバイオプシーと痛みのバイオマーカーへの可能性
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂井 敦、丸山基世、片山 映、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 神経障害性疼痛モデルラットにおけるNeat1長鎖非コードRNAの発現抑制は疼痛を緩和させる
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂井 敦、丸山基世、福永津嵩、片山 映、浜田道昭、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 Neat1長鎖非コードRNAの発現抑制による神経障害性疼痛モデルラットの疼痛緩和作用
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai A, Maruyama M, Miyagawa Y, Okada T, Suzuki H
2. 発表標題 Involvement of novel long non-coding RNAs expressed in the primary sensory neuron in neuropathic pain
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 第62回日本神経化学会大会 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤孝哉、坂井敦、丸山基世、宮川世志幸、岡田尚巳、深山治久、鈴木秀典
2. 発表標題 一次感覚神経におけるホメオボックス遺伝子DRGXの神経障害性疼痛への関与
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山基世、坂井敦、片山 映、岡田尚巳、鈴木秀典
2. 発表標題 神経障害性疼痛に寄与するNeat1長鎖非コードRNA結合タンパク質の検討
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 microRNA-21を標的とした変形性関節症による疼痛の緩和	発明者 星川直哉、坂井敦、 鈴木秀典、高井信朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/009867	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 microRNA-21を標的とした変形性関節症による疼痛の緩和	発明者 星川直哉、坂井敦、 鈴木秀典、高井信朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-044744	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

http://square.umin.ac.jp/nms-pharmacol/

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	齋藤 文仁 (SAITOW Fumihito) (20360175)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	坂本 篤裕 (SAKAMOTO Atsuhiko) (30196084)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	
研究分担者	坂井 敦 (SAKAI Atsushi) (30386156)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	
研究分担者	丸山 基世 (MARUYAMA Motoyo) (60709757)	日本医科大学・医学部・助教 (32666)	