

令和 2 年 8 月 19 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11477

研究課題名(和文) 脱落乳歯歯髄幹細胞から分泌される新規活性物質による末梢感覚の制御機構の解明

研究課題名(英文) Therapeutic mechanisms of chronic pain by dental pulp stem cells

研究代表者

林 良憲 (HAYASHI, Yoshinori)

日本大学・歯学部・助教

研究者番号：80582717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯髄幹細胞が難治性疼痛を抑制するメカニズムとして、末梢組織から脊髄へと痛みの伝達を担う一次求心性神経線維の細胞体である脊髄後根神経節に集積する免疫細胞を抑制する効果があることが分かった。神経細胞においてケモカインであるCXCL1の発現増加を認識して好中球が集積し、好中球内に存在するリソソーム酵素であるカテプシンEがエラスターゼを成熟型にすることで、細胞外に分泌されたエラスターゼはプロテアーゼ活性化型受容体2を介して神経の活動性を亢進することが明らかとなった。また、このような好中球の活性化はtoll様受容体4を介していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛は既存の鎮痛薬ですら効果が乏しい症状である。そのため、新たな鎮痛薬開発が望まれている。多くの研究が行われているにも関わらず、神経障害性疼痛のメカニズムおよび治療法は未だ十分に明らかにされていない。このような中、神経障害性疼痛の治療方法としての幹細胞の意義を提示することができた。また、免疫細胞を介したメカニズムも明らかにすることができた。これらの情報を基に、今後新たな治療方法の開発への応用に繋げることができる可能性を提示できたと考える。

研究成果の概要(英文)：The effects of dental pulp stem cells on chronic pain was found to be suppression of immune cells accumulating in the cell bodies of primary afferent fibers which transmit nociceptive information from the peripheral tissue to the spinal dorsal horn. Neutrophils were accumulated in response to induction of chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1), a kind of chemokine, in dorsal root ganglion neurons. Adoptive transferred activated wild-type but not cathepsin E-deficient neutrophils elicited mechanical allodynia in naive mice. Pro-elastase was cleaved within neutrophils in a cathepsin E-dependent manner. Elastase released from neutrophils could cause facilitation of neuronal activity via protease activated receptor 2. Activation of neutrophils was mediated through toll-like receptor 4.

研究分野：神経薬理学

キーワード：カテプシンE 好中球 一次求心性神経 慢性疼痛

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

痛みは危機回避に重要な役割を果たしているために生体において必須の感覚である一方で、持続的な痛みは生体にとって有害な反応となる。痛みの原因が除去されたにも関わらず慢性的に続く痛みの代表例として神経障害性疼痛がある。モルヒネなどの強力な鎮痛薬ですら治療に苦渋することは少なくない。全世界では約 2000 万人の患者が疼痛に苦しんでいることから新たな治療法を確立することは社会的に重要な課題であると考えられる。

#### 2. 研究の目的

脱落乳歯歯髄幹細胞(Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth: SHED)は、様々な細胞への分化能を有する間葉系幹細胞として 2003 年に発見され、現在では脊髄損傷や全身性エリテマトーデスなどの種々の難治性疾患への応用の可能性が報告されてきている。そこで、難治性疾患の一つとである神経障害性疼痛に対して SHED が鎮痛効果を有するのか、効果があるのであればどのようなメカニズムであるのかを検討することを目的とした。

#### 3. 研究の方法

8-10 週齢の雄性 C57BL/6 マウスを使用して、腰髄の第 4 脊髄神経(L4)の切断を行った。L4 神経の切断後、5 日目に外頸静脈を介して培養した SHED の投与を行った。行動解析は von Frey フィラメントを後肢に押し当てた際に生じる逃避行動を指標に解析を行った。20 日間の行動解析を行った後、ペントバルビタール(200 mg/kg)で過麻酔を行い 4%PFA にて灌流固定を行った。L4 の脊髄後根神経節を摘出し、免疫組織化学的解析を行った。また、他のモデルとして 8-10 週齢の雌性 C57BL/6 マウスに対して、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)を投与し、5 日目に疼痛行動、免疫組織学的解析および生化学的解析を行った。

#### 4. 研究成果

足裏に von Frey フィラメントで刺激した際の逃避閾値は L4 神経の切断により経日的に低下し、L4 神経切断 5 日目には最も低い逃避閾値を示した。また、逃避閾値が低値を示す機械的アロディニアは L4 神経切断後 20 日目まで認められた。一方、L4 神経切断 5 日目に外頸静脈を介して SHED を注入したところ、注入 7 日目から顕著な逃避閾値の改善が認められた。L4 神経切断後 20 日目に免疫組織化学的解析を行ったところ、L4 神経切断群では L4 脊髄後根神経節(DRG)において Iba1 陽性の細胞が多く認められた一方で、SHED 処置群では Iba1 陽性細胞がほとんど認められなかった。このことから、DRG における免疫細胞の活動性の変化が重要な因子であることが考えられる。

疼痛時の DRG における免疫細胞の機能に関して十分なメカニズム解明が行われていない現状にあるため、SHED による鎮痛効果のメカニズムを解明する一端として、DRG における免疫細胞の働きに関して解析を行った。L4 神経切断モデルと若干異なるが、DRG に免疫細胞が集積し、慢性的な痛みが生じることが分かっている MOG 処置モデルを用いた。

DRG に集積した免疫細胞の中でも好中球にリソソーム酵素であるカテプシン E が発現することが分かったことから、カテプシン E の欠損マウスあるいは好中球除去マウスを使用したところ、これらのマウスでは MOG 処置による逃避閾値低下が野生型マウスに比べて有意に抑制された。骨髄から分離した好中球を MOG で刺激して正常マウスに移植した際には逃避閾値の低下が生じた一方で、カテプシン E を欠損した好中球を移植した際には逃避閾値の低下は認められなかった。DRG に集積した好中球のカテプシン E の機能を抑制させる目的で細胞膜透過型のカテプシン E 阻害剤である PepstatinA-p を逃避閾値が低下している

マウスの脊髄腔内に投与したところ、逃避閾値の有意な改善が認められた。好中球から分泌される因子の探索を行ったところカテプシン E 依存的なプロセッシングによりエラスターゼを分泌していることが分かった。そこで、好中球エラスターゼの特異的阻害剤を脊髄腔内に投与することで、MOG 誘発性の逃避閾値の低下が有意に抑制された。MOG により好中球が活性化される経路を解析したところ、MOG が TLR4 に結合することでエラスターゼの分泌を行っていることが分かった。

続いて、好中球がどのようなメカニズムで DRG に集積するのか検討を行った。代表的な好中球の遊走因子として CXCL1 が挙げられることから、逃避閾値が低下した MOG 処置 5 日目において DRG を回収し、CXCL1 のタンパク量をウエスタンブロット法により解析した。MOG 処置により有意な CXCL1 の発現上昇が認められた。初代培養 DRG ニューロンに対して MOG を処置した際も CXCL1 の有意な発現上昇が認められた。このような変化は TLR4 受容体の阻害剤で完全に消失したことから、DRG ニューロンの TLR4 を介して CXCL1 の発現調節が行われていることを示唆している。そこで、siRNA を用いて DRG ニューロンの TLR4 あるいは CXCL1 の発現が低下した動物を作製し、これらに対して MOG を処置したところ、DRG における好中球の集積が消失するとともに逃避閾値の低下も有意に抑制された。これらのことから、DRG における TLR4-CXCL1 経路が好中球を誘引することで痛みの発症に関わっていることが明らかとなった。

SHED による鎮痛メカニズムとして免疫細胞に対する部分的な作用しか解明することができず、未だ不明な部分が残されている。しかし、DRG における免疫細胞の制御が痛みの治療に非常に有効であることが分かったことから、今後、SHED による免疫細胞制御に基づいた痛みの制御に大きく貢献することができたと考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Shinoda Masamichi, Fujita Satoshi, Sugawara Shiori, Asano Sayaka, Koyama Ryo, Fujiwara Shintaro, Soma Kumi, Tamagawa Takaaki, Matsui Tomoyuki, Ikutame Daisuke, Ando Masatoshi, Osada Ayaka, Kimura Yuki, Kobayashi Kazutaka, Yamamoto Takamitsu, Kusama-Eguchi Kuniko, Kobayashi Masayuki, Hayashi Yoshinori, Iwata Koichi	4. 巻 21
2. 論文標題 Suppression of Superficial Microglial Activation by Spinal Cord Stimulation Attenuates Neuropathic Pain Following Sciatic Nerve Injury in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2390 ~ 2390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072390	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 Soma Kumi, Shinoda Masamichi, Hayashi Yoshinori, Kanno Kohei, Shirakwa Tetsuo, Iwata Koichi	4. 巻 .
2. 論文標題 Involvement of TNF in the enhancement of hypersensitivity in the adulthood-injured face associated with facial injury in infancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 InPress
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.014	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 Lee Jun, Ohara Kinuyo, Shinoda Masamichi, Hayashi Yoshinori, Kubo Asako, Sugawara Shiori, Asano Sayaka, Soma Kumi, Kanno Kohei, Ando Masatoshi, Koyama Ryo, Kimura Yuki, Sakanashi Kousuke, Iinuma Toshimitsu, Iwata Koichi	4. 巻 21
2. 論文標題 Involvement of Satellite Cell Activation via Nitric Oxide Signaling in Ectopic Orofacial Hypersensitivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041252	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 Sugawara Shiori, Shinoda Masamichi, Hayashi Yoshinori, Saito Hiroto, Asano Sayaka, Kubo Asako, Shibuta Ikuko, Furukawa Akihiko, Toyofuku Akira, Iwata Koichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Increase in IGF-1 Expression in the Injured Infraorbital Nerve and Possible Implications for Orofacial Neuropathic Pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6360 ~ 6360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246360	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 Imari Kazuhisa, Harada Yuka, Zhang Jing, Mori Yoshihide, Hayashi Yoshinori	4. 巻 4
2. 論文標題 KCNMB3 in spinal microglia contributes to the generation and maintenance of neuropathic pain in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1585 ~ 1593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2019.4279	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 Harada Yuka, Zhang Jing, Imari Kazuhisa, Yamasaki Ryo, Ni Junjun, Wu Zhou, Yamamoto Kenji, Kira Jun-ichi, Nakanishi Hiroshi, Hayashi Yoshinori	4. 巻 160
2. 論文標題 Cathepsin E in neutrophils contributes to the generation of neuropathic pain in experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PAIN	6. 最初と最後の頁 2050 ~ 2062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000001596	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 Zhang Jing, Harada Yuka, Hayashi Yoshinori	4. 巻 9
2. 論文標題 A TLR-CXCL1 pathway in DRG neurons induces neutrophil accumulation in the DRG and mechanical allodynia in EAE mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48558-7	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 Shinoda Masamichi, Kubo Asako, Hayashi Yoshinori, Iwata Koichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Peripheral and Central Mechanisms of Persistent Orofacial Pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.01227	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 Shinoda Masamichi, Hayashi Yoshinori, Kubo Asako, Iwata Koichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Pathophysiological mechanisms of persistent orofacial pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 131 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnurd.19-0373	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 Matsuda T, Irie T, Katsurabayashi S*, Hayashi Y*, Nagai T, Hamazaki N, Adefuin AMD, Miura F, Ito T, Kimura H, Shirahige K, Takeda T, Iwasaki K, Imamura T, Nakashima K	4. 巻 101
2. 論文標題 Pioneer Factor NeuroD1 Rearranges Transcriptional and Epigenetic Profiles to Execute Microglia-Neuron Conversion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 472-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2018	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 Ni J, Wu Z, Stoka V, Meng J, Hayashi Y, Peters C, Qing H, Turk V, Nakanishi H.	4. 巻 .
2. 論文標題 Increased expression and altered subcellular distribution of cathepsin B in microglia induce cognitive impairment through oxidative stress and inflammatory response in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e12856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.12856	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 Fujii T, Yamasaki R, Iinuma K, Tsuchimoto D, Hayashi Y, Saitoh BY, Matsushita T, Kido MA, Aishima S, Nakanishi H, Nakabeppu Y, Kira JI.	4. 巻 84
2. 論文標題 A Novel Autoantibody against Plexin D1 in Patients with Neuropathic Pain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 208-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25279	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 Morita, I. Oyama, H. Kanda, Y. Yasuo, M. Ito, A. Toyota, M. Hayashi, Y. Yokoyama, T. Kobayashi, N.	4. 巻 41
2. 論文標題 Enantioselective Monoclonal Antibodies for Detecting Ketamine to Crack Down on Illicit Use	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 123-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00762	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 Hayashi Y, Morinaga S, Liu X, Zhang J, Wu Z, Yokoyama T, Nakanishi H.	4. 巻 2016
2. 論文標題 An EP2 Agonist Facilitates NMDA-Induced Outward Currents and Inhibits Dendritic Beading through Activation of BK Channels in Mouse Cortical Neurons.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mediators of Inflammation	6. 最初と最後の頁 5079597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2016/5079597	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 Hayashi Y, Morinaga S, Zhang J, Satoh Y, Meredith AL, Nakata T, Wu Z, Kohsaka S, Inoue K, Nakanishi H.	4. 巻 7
2. 論文標題 BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 11697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11697	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 Harada Y, Takayama F, Tanabe K, Ni J, Hayashi Y, Yamamoto K, Wu Z, Nakanishi H.	4. 巻 37
2. 論文標題 Overexpression of Cathepsin E Interferes with Neuronal Differentiation of P19 Embryonal Teratocarcinoma Cells by Degradation of N-cadherin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 437-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10571-016-0376-x	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 Takayama F, Hayashi Y, Wu Z, Liu Y, Nakanishi H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Diurnal dynamic behavior of microglia in response to infected bacteria through the UDP-P2Y6 receptor system.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 30006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep30006.	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

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yoshinori Hayashi, Masamichi Shinoda, Koichi Iwata
2. 発表標題 Neuroimmune interaction in the dorsal root ganglion induces mechanical allodynia in experimental autoimmune encephalomyelitis
3. 学会等名 8th Asian Pain Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江 剛史, 松田 泰斗, 林 良憲, 吉良 潤一, 中島 欽一
2. 発表標題 ミクログリアからニューロンへの直接分化転換による脳梗塞後の神経機能回復
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土本 大介, 古賀 祐一郎, 林 良憲, アボルハッサニノナ, 米嶋 康臣, 作見 邦彦, 中西 博, 豊國 伸哉, 中別府 雄作
2. 発表標題 マウスにおける神経幹細胞特異的ITPA欠損は神経細胞の脱分極を引き起こし、てんかん性発作と早期死亡の原因となる
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 林 良憲, 篠田雅路, 岩田幸一
2. 発表標題 ミクログリアのイオンチャネルの機能異常に基づいた神経障害性疼痛のメカニズム
3. 学会等名 第13回三叉神経領域の感覚-運動統合研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Irie, Taito Matsuda, Yoshinori Hayashi, Jun-ichi Kira, Kinichi Nakashima
2. 発表標題 Direct conversion of microglia into neurons improves neurological recovery after ischemic injury
3. 学会等名 SfN Neuroscience2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Hayashi
2. 発表標題 Neuroimmune interaction in the dorsal root ganglion induces mechanical allodynia in experimental autoimmune encephalomyelitis
3. 学会等名 内藤コンファレンス (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Hayashi
2. 発表標題 Neuroimmune interaction in the dorsal root ganglion induces mechanical allodynia in experimental autoimmune encephalomyelitis
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 泰司, 諸橋 徹, 林 良憲, 板倉 沙也子, 川口 慎憲, 中西 博, メレディス アンドレア, 石塚 俊晶
2. 発表標題 脊髄ミクログリアBKチャネルの神経障害性疼痛における役割
3. 学会等名 第92回日本薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田ゆか, 中西 博, 林 良憲
2. 発表標題 カテプシンE依存的に好中球で産生されるエラストラーゼが実験的自己免疫性脳脊髄炎で生じる痛みに関与する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今利一寿, 石井広太郎, 矢内雄太, 大山順子, 熊丸 涉, 森 悦秀, 林 良憲
2. 発表標題 ミクログリアKCNMB3による神経障害性疼痛の制御
3. 学会等名 第23回口腔顔面神経機能学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchimoto D, Koga Y, Hayashi Y, AboIhassani N, Yoneshima Y, Nakanishi H, Nakabeppu Y
2. 発表標題 Neural stem cell-specific Itpa knockout mouse as a model of human epileptic encephalopathy caused by ITPA deficiency
3. 学会等名 The Joint Symposium of the 13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences and the 28th Hot Spring Harbor International Symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuchimoto D, Koga Y, Hayashi Y, AboIhassani N, Yoneshima Y, Nakanishi H, Nakabeppu Y
2. 発表標題 Neural stem cell-specific Itpa knockout mouse as a model of human ITPA deficiency
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 良憲
2. 発表標題 実験的自己免疫性脳脊髄炎におけるカテプシンEがもたらす免疫感覚異常
3. 学会等名 第2回感覚免疫学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田ゆか、中西 博、林 良憲
2. 発表標題 実験的自己免疫性脳脊髄炎に伴う痛みはDRGに集積した好中球で発現誘導されるカテプシンEによって生じる
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 Tsuchimoto D, Koga Y, Hayashi Y, AboIhassani N, Yoneshima Y, Nakanishi H, Nakabeppu Y
2. 発表標題 Neural stem cell-specific Itpa knockout mouse as a model of human ITPA deficiency
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuchimoto D, Koga Y, Hayashi Y, Abolhassani N, Yoneshima Y, Nakanishi H, Nakabeppu Y
2. 発表標題 Neural stem cell-specific Itpa knockout mouse as a model of human epileptic encephalopathy caused by ITPA deficiency
3. 学会等名 The Joint Symposium of the 13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences and the 28th Hot Spring Harbor International Symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田ゆか、中西 博、林 良憲
2. 発表標題 カテプシンE依存的に好中球で産生されるエラストラーゼが実験的自己免疫性脳脊髄炎で生じる痛みに関与する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 泰司、諸橋 徹、林 良憲、板倉 沙也子、川口 慎憲、中西 博、メレディス アンドレア、石塚 俊晶
2. 発表標題 脊髄ミクログリアBKチャネルの神経障害性疼痛における役割
3. 学会等名 第92回日本薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 良憲
2. 発表標題 カテプシン依存的なプロテオリシスによる感覚情報の制御メカニズム
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 良憲
2. 発表標題 痛みの慢性化スイッチとしてのケラチノサイトの新たな役割
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 良憲
2. 発表標題 カテプシンによる感覚情報の制御メカニズムの解明
3. 学会等名 第39回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 良憲、中西 博
2. 発表標題 ミクログリアBKチャネルを介したモルヒネ誘発性疼痛過敏の形成メカニズム
3. 学会等名 Japan Purine Club2016
4. 発表年 2016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
---------	---------------------------	-----------------------	----