

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03821

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛を制御する島皮質抑制性シナプス可塑性機構の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of insulocortical inhibitory synaptic transmission plasticity that regulates neuropathic pain

研究代表者

小林 真之 (KOBAYASHI, Masayuki)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：00300830

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)：島皮質は、口腔顔面領域における侵害情報を統合する高次脳領域であり、三叉神経の損傷によってその局所神経回路は可塑的に変化する。この可塑的变化は、末梢神経が修復された後も持続し、異所性疼痛や痛覚過敏を惹起することが明らかになってきた。そこで本研究は、parvalbumin陽性(PV)細胞から錐体細胞への抑制性シナプス伝達の長期増強を生じるメカニズムの一端を明らかにした。さらに、オプトジェネティクスによって、PV細胞を選択的に活性化することで、顔面領域への侵害刺激によって惹き起こされる逃避行動が減弱されるか検討し、島皮質PV細胞の活性化によって侵害刺激に対する逃避運動が減少することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究における島皮質におけるPV細胞と錐体細胞間の抑制性シナプス伝達の長期増強機構の解明は、今後の様々な疼痛モデルにおける高次脳研究を行う上で、重要な学術的基盤になると考えられる。また、島皮質PV細胞の選択的活性化による顔面痛からの回避行動の抑制は、島皮質が口腔顔面痛に対して促進的に作用するという仮説を直接的に証明した点で学術的意義は大きい。このように島皮質の神経活動を光刺激によって制御することで疼痛を抑制することが可能であり、将来的には口腔顔面領域の難治性の異常疼痛の治療に応用できることを示唆しており、歯科医療における疼痛制御に対する新たな治療戦略の構築に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：The insular cortex (IC), one of the regions of the cerebral cortex, integrates nociceptive information elicited in the orofacial organs. Trigeminal nerve injury induces plastic changes in the IC local circuit, which do not disappear even after the peripheral nerve recovers from the damage. This cortical plasticity has been considered to be one of causes of abnormal pain such as ectopic pain and hyperalgesia. The present study elucidated the neural mechanisms of the plasticity in inhibitory synaptic connections from parvalbumin-immunopositive neurons (PVNs) to pyramidal neurons in the IC. We found the protocol that induced long-term potentiation of unitary inhibitory postsynaptic currents. In addition, we demonstrated that selective activation of PVNs by an optogenetic approach reduced escape behaviors induced by heat stimulation to the whisker pad.

研究分野：神経生理学

キーワード：島皮質 可塑性 parvalbumin陽性ニューロン 抑制性シナプス伝達 オプトジェネティクス 長期増強

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

末梢神経の損傷は、高次脳を可塑的に変化させ、末梢神経が修復された後もこの可塑的变化が持続することによって、異所性疼痛や痛覚過敏を惹起することが明らかになってきた。申請者らは、難治性である神経障害性疼痛に対する新しい治療法や予防法を開発することを長期的目標に設定して研究を進めてきた。そこで、口腔外科治療においてしばしば生じる下歯槽神経損傷が、難治性異所性疼痛や疼痛過敏を惹き起こすことに着目し、類似したモデル動物を用いて特に口腔感覚情報を処理する島皮質において、どのような局所神経回路の変化が生じるのか明らかにする研究に取り組んだ。その結果、下歯槽神経切断後に認められた島皮質における興奮性の増大は、グルタミン酸作動性ニューロンへの興奮性入力が増加と GABA 作動性ニューロンによる興奮性細胞への抑制性入力の減少が原因であることが明らかになった (Fujita et al., 2019)。このような島皮質における可塑的变化は、末梢神経系が治癒した後も持続することから、三叉神経障害性疼痛のメカニズムの一つであり、中枢神経系の可塑的变化を起こした神経回路を修復しない限り、異常疼痛は治癒しないことを示唆している。逆説的に言えば、島皮質での過興奮を抑制できれば異常疼痛を治療あるいは予防できる可能性がある。

申請者らは病態モデルの研究と並行して、島皮質における過興奮を制御するために GABA 作動性抑制性ニューロンに注目し、抑制性ニューロンの生理学的・薬理学的特性および抑制性シナプス伝達について研究を進めてきた。島皮質抑制性ニューロンは、発火特性から fast-spiking, late-spiking, low threshold spike, non-pyramidal regular spiking ニューロンに分類され、免疫組織化学的には parvalbumin 陽性 (PV 細胞), somatostatin 陽性, cholecystokinin 陽性細胞などに分類できる。PV 細胞は、電気生理学的には fast-spiking ニューロンに分類され、他の抑制性細胞より振幅の大きい抑制性シナプス後電流 (IPSC) を錐体細胞に発生させることを明らかにした (Koyanagi et al., 2010)。したがって、様々な神経修飾物質によって伝達効率を調節されている PV 細胞 (fast-spiking ニューロン) を制御することが錐体細胞による島皮質の過活動を効果的に抑制できる可能性が高いと考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究は、錐体細胞への抑制性入力を制御し、口腔顔面における異常疼痛を抑制することを目的とした。すなわち、PV 細胞による錐体細胞への抑制性入力のシナプス可塑性メカニズム、特に long-term potentiation (LTP) の発生機序について明らかにし、その成果を基に光遺伝子工学的手法を用いて抑制性入力を長期的に増強させて下歯槽神経切断ラットにおける島皮質の過興奮を抑えることにより神経障害性疼痛を治療する手法を解明することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 多細胞同時ホールセルパッチクランプ記録による LTP 誘発機構の解明

小胞型 GABA トランスポーターに蛍光タンパク質 venus が共発現する遺伝子改変ラットである VGAT-Venus ラット(生後 2~4 週齢)から急性脳スライス標本作製し、ホールセル・パッチクランプ法にて島皮質の抑制性ニューロンである高頻度発火 (fast-spiking; FS) ニューロンと興奮性ニューロンである錐体 (pyramidal; PYR) ニューロンを同時に記録した。そして、単一抑制

性シナプス後電流(unitary inhibitory postsynaptic currents; uIPSC)がどのような刺激条件によって LTP を起こすのか検討した。さらに, GABA<sub>B</sub> 受容体および P2X 受容体に関連するリガンドによる LTP 誘発に対する作用を解析した。

## (2) 光刺激による LTP 誘発機構の解明

Channel rhodopsin-2(ChR2)ならびに赤色蛍光タンパクを発現させるアデノ随伴ウイルス(AAV5-EF1 -Flex-hChR2(H134R)-mCherry; AAV)を LE-Tg(Pvalb-cre)2Koba(+/-m)PV ラット(PV-Cre ラット)に注入したラットから島皮質を含むスライス標本作製し, 錐体細胞からホールセル・パッチクランプ記録を行った。そして, 光刺激によるチャンネルロドプシン 2(ChR2)の活性化によって, IPSC の LTP を誘発する刺激パターンを検討した。

## (3) 島皮質 FS ニューロンの選択的活性化による疼痛回避行動変化の解析

実験には, AAV を PV-Cre の島皮質に注入したラットを作製後, 同ラット島皮質に光照射ファイバーを留置し, 頭部に固定装置を装着した行動実験モデルラットを作製した。ラットを手術から回復させた後, 行動測定用のアクリル円盤上にラットの頭部を固定するトレーニングを行ってラットを馴化させた。そして, 侵害刺激として頬の表面に 1500 ms の赤外線レーザー(0.35-0.46 J/mm<sup>2</sup>)を照射し, 生じる逃避行動についてアクリル円盤の回転量から定量化した。

## 4. 研究成果

### (1) 多細胞同時ホールセル・パッチクランプ記録による LTP 誘発機構の解明

Fast-spiking 細胞と錐体細胞間の抑制性シナプス伝達を同時ホールセル記録し, 抑制性シナプス後電流の長期増強を誘発させる実験を行った。その結果, 従来のプロトコルでは低頻度でしか長期増強が誘発されなかった。そこで, 新たに高頻度で長期増強を誘発するプロトコルについて, 刺激回数, バースト回数, 刺激間隔などを細かく検討し, およそ 5 割のペアで長期増強を誘発する頻回刺激方法を見いだした(n = 10; 図 1; 図中データはすべて平均 ± 標準誤差)。

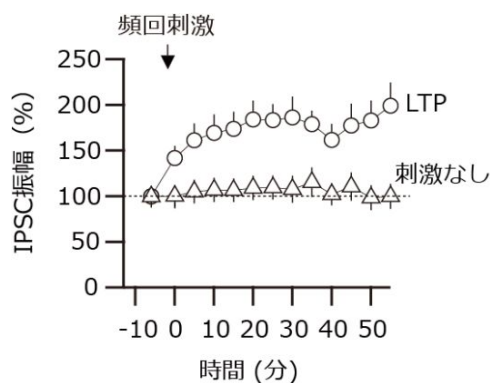


図 1. 頻回刺激による uIPSC の長期増強

さらに, 同シナプスにおける LTP の発生機序に GABA<sub>B</sub> 受容体が関与する可能性を見出した。GABA<sub>B</sub> 受容体は Gi 共役型受容体であり, シナプス前終末に発現して伝達物質の放出を抑制することが知られている。そこで, GABA<sub>B</sub> 受容体遮断薬である CGP52432 を投与したところ, LTP の発生が抑えられた。一方, 同受容体の作動薬 baclofen(10 μM)を灌流投与すると, 既報と同様, 投与中に振幅が減少したが, 逆に 1 μM の baclofen では, 投与中の振幅には変化を認めず, wash-out 中に振幅の長期増強と PPR の減少が認められた。これらの結果は, FSN-PYN シナプスで生じる LTP がシナ

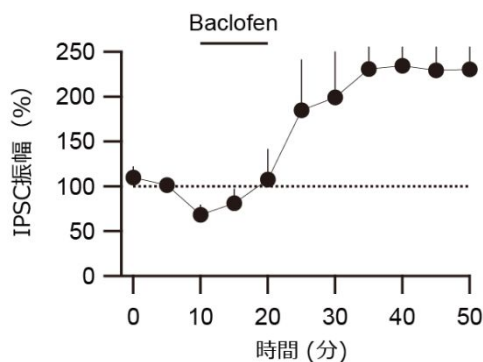


図 2. Baclofen 投与による uIPSC の長期増強

プス前終末の放出機構の修飾によって生じること，ならびにその機序の一部に終末に発現する GABA<sub>B</sub> 受容体が関与している可能性を示唆している (n = 15 ; 図 2 )。

さらに，リガンド依存性 P2X 受容体の 1 つである P2X3 受容体アゴニストである  $\alpha, \beta$ -methylene ATP (  $\alpha, \beta$ -mATP) の投与による島皮質抑制性シナプス伝達への影響を明らかにした。

$\alpha, \beta$ -mATP (100  $\mu$ M) の投与により FS の発火頻度の上昇が認められた。さらに，uIPSC に対する効果を検討するために FS-PYR シナプスにて  $\alpha, \beta$ -mATP を投与したところ，uIPSC の振幅を増大させるのみならず，洗い流し後においてもその作用が長期的に持続することが明らかになった (n = 7 ; 図 3 )。以上の結果より，P2X 受容体の活性化は島皮質における抑制性シナプス伝達を長期的に増強する可能性が示唆された。

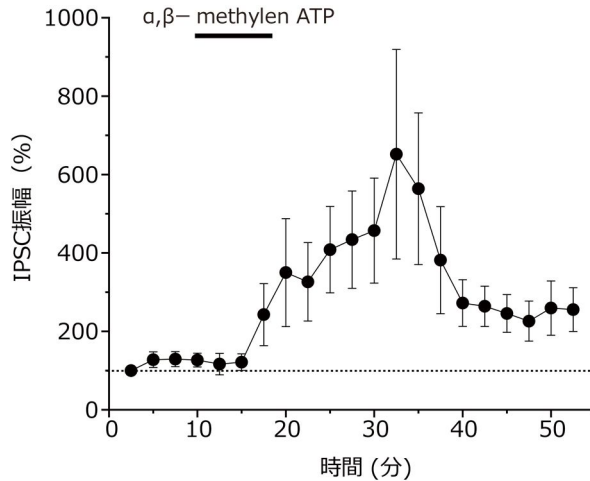


図 3 .  $\alpha, \beta$ -methylene ATP による IPSC の長期増強

### ( 2 ) 光刺激による LTP 誘発機構の解明

AAV を PV-Cre ラット島皮質に注入し感染させたところ，島皮質の細胞に赤色蛍光タンパクである mCherry で標識したチャンネルロドプシン 2( ChR2) を発現させることが出来た。mCherry 発現細胞が PV 陽性細胞であることを確認するため，mCherry で標識された細胞からホールセル記録を行ったところ，大部分のニューロンが FS ニューロンであり，PV 陽性細胞であることが電気生理学的に明らかになった。さらに，免疫組織化学的手法によって mCherry 発現細胞と PV 陽性細胞の二重染色を行ったところ，ほぼ全ての mCherry 発現細胞が PV 陽性であることが確認された。

そこで，光遺伝学的手法を用いて PV 細胞から錐体細胞への抑制性入力を長期的に増強させるプロトコルを見いだすべく，同ラット島皮質ニューロンからホールセル・パッチクランプ記録を行い，青色光照射を行って ChR2 を活性化させた。mCherry で標識された PV 細胞では，青色光照射による ChR2 の活性化によって活動電位が発生し，錐体細胞からは IPSC が記録された。さらに，青色光照射の強度や持続時間，頻度を変化させた結果，バースト刺激に類似した刺激条件で LTP を誘発できることが明らかになった (n = 8 ; 図 4 )。また，グルタミン酸受容体拮抗薬存在下においても，LTP を誘発することができた。

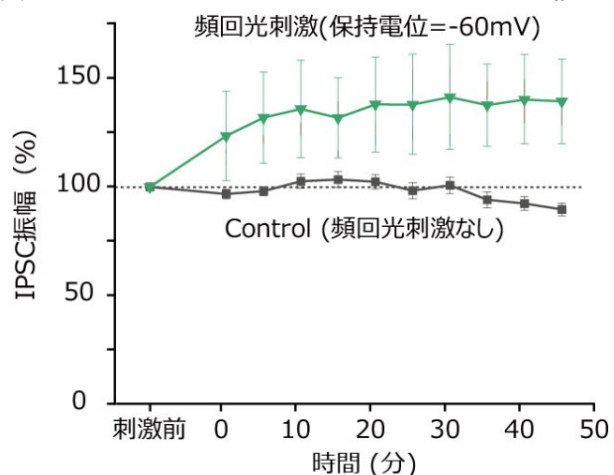


図 4. 光刺激誘発性 IPSC の長期増強

### ( 3 ) 島皮質 FS ニューロンの選択的活性化による疼痛回避行動変化の解析

島皮質への青色光刺激による ChR2 活性化は，PV ニューロンの選択的活性化によって，主に PYR ニューロンから構成される興奮性ニューロンを強力に抑制すると考えられ，実際，無刺激

時(コントロール)と比較して逃避行動量にほとんど差がなかった。一方,赤外線レーザー刺激によって熱刺激をヒゲ部皮膚に加えると,逃避行動量は著しく増加した。さらに,赤外線レーザーと同時に青色光によって島皮質 PV ニューロンを活性化させると,赤外線レーザー刺激時と比較して逃避運動量は減少した(n=7; 図5)。このことから、PVニューロンが活性化されることで、PYRニューロンへの抑制性入力が増大し、その結果、出力細胞の活動が抑制された結果、逃避行動が抑制されたと考えられた。

以上のように、島皮質の神経活動を光刺激によって制御することで疼痛を抑制することが可能であり、将来的には口腔顔面領域の難治性の異常疼痛の治療に応用できる可能性がある。

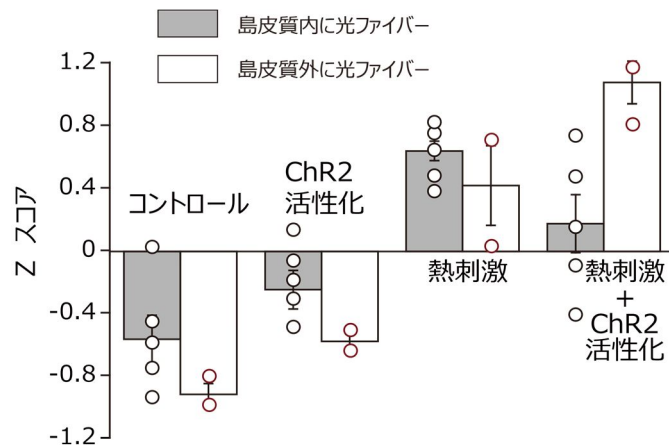


図5.ChR2 活性化による熱刺激からの逃避行動量

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamamoto K, Nakaya Y, Sugawara S, Kobayashi M	4. 巻 1773
2. 論文標題 Synchronous inhibitory synaptic inputs to layer II/III pyramidal neurons in the murine barrel cortex.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 147686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2021.147686.	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 Hirose K, Nakaya Y, Kitano K, Saito Y, Kaneko R, Yanagawa Y, Yamamoto K, Shirakawa T, Kobayashi M	4. 巻 473
2. 論文標題 Differential regulation of medium spiny and cholinergic neurons in the nucleus accumbens core by the insular and medial prefrontal cortices in the rat.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv	6. 最初と最後の頁 1911-1924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-021-02634-y	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 Kirihara Y, Zama M, Fujita S, Ogisawa S, Nishikubo S, Tonogi M, Kobayashi M	4. 巻 76
2. 論文標題 Asymmetrical organization of oral structures in the primary and secondary somatosensory cortices in rats: An optical imaging study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synapse	6. 最初と最後の頁 e22222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/syn.22222	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 Kobayashi S, O'Hashi K, Kaneko K, Kobayashi S, Ogisawa S, Tonogi M, Fujita S, Kobayashi M	4. 巻 64
2. 論文標題 A new phenotype identification method with the fluorescent expression in cross-sectioned tails in Thy1-GCaMP6s transgenic mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Oral Sci,	6. 最初と最後の頁 156-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.21-0528	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 Omagari D, Hayatsu M, Yamamoto K, Kobayashi M, Tsukano N, Nameta M, Mikami Y	4. 巻 141
2. 論文標題 Gap junction with MLO-A5 osteoblast-like cell line induces ALP and BSP transcription of 3T3-L1 pre-adipocyte like cell line via Hspb1 while retaining adipogenic differentiation ability.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115596	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 Horinuki E, O'Hashi K, Kobayashi M	4. 巻 100
2. 論文標題 In vivo Ca2+ imaging of insular cortex during experimental tooth movement.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dent Res	6. 最初と最後の頁 276-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520962465	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 Koyanagi Y, Oi, Y, Kobayashi M	4. 巻 134
2. 論文標題 Fast-spiking interneurons contribute to propofol-induced facilitation of firing synchrony in pyramidal neurons of the rat insular cortex.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 219-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000003653	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 Matsumura S, Yamamoto K, Nakaya Y, O'Hashi K, Kaneko K, Takei H, Tsuda H, Shirakawa T, Kobayashi M	4. 巻 455
2. 論文標題 Presynaptic NK1 receptor activation by substance P suppresses EPSCs via nitric oxide synthesis in the rat insular cortex.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 151-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.12.012	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 Usui M, Kaneko K, Oi Y, Kobayashi M	4. 巻 149
2. 論文標題 Orexin facilitates GABAergic IPSCs via postsynaptic OX1 receptors coupling to the intracellular PKC signalling cascade in the rat cerebral cortex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 97-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2019.02.012	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 Murayama S, Yamamoto K, Fujita S, Takei H, Inui T, Ogiso B, Kobayashi M	4. 巻 149
2. 論文標題 Extracellular glucose-dependent IPSC enhancement by leptin in fast-spiking to pyramidal neuron connections via JAK2-PI3K pathway in the rat insular cortex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 133-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2019.02.021	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 Zama M, Fujita S, Nakaya Y, Tonogi M, Kobayashi M	4. 巻 10
2. 論文標題 Preceding administration of minocycline suppresses plastic changes in cortical excitatory propagation in the model rat with partial infraorbital nerve ligation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 1150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.01150	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 Kajiwara M, Kato R, Oi Y, Kobayashi M	4. 巻 142
2. 論文標題 Propofol decreases spike firing frequency with an increase in spike synchronization in the cerebral cortex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Sci	6. 最初と最後の頁 83-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.11.005.	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 Noma D, Fujita S, Zama M, Mayahara K, Motoyoshi M, Kobayashi M	4. 巻 1728
2. 論文標題 Application of oxytocin with low-level laser irradiation suppresses the facilitation of cortical excitability by partial ligation of the infraorbital nerve in rats: An optical imaging study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 146588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.146588	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 Shinoda M, Fujita S, Sugawara S, Asano S, Koyama R, Fujiwara S, Soma K, Tamagawa T, Matsui T, Ikutame D, Ando M, Osada A, Kimura Y, Kobayashi K, Yamamoto T, Kusama-Eguchi K, Kobayashi M, Hayashi Y, Iwata K	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 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E2390
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 Kobayashi M, Nakaya Y	4. 巻 62
2. 論文標題 Anatomical aspects of corticotrigeminal projections to the medullary dorsal horn.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Sci	6. 最初と最後の頁 144-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.19-0386	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 Mizoguchi N, Muramoto K, Kobayashi M	4. 巻 472
2. 論文標題 Olfactory signals from the main olfactory bulb converge with taste information from the chorda tympani nerve in the agranular insular cortex of rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv	6. 最初と最後の頁 721-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-020-02399-w	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 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 山本 清文, 小林 真之
2. 発表標題 電位依存性カルシウムチャネルサブタイプによる島皮質抑制性神経回路の短期可塑性調節機構
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶原美絵, 小林真之
2. 発表標題 レバー押しタスク学習ラット島皮質ニューロンにおける文脈依存的味覚応答
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千喜良緑, 山本清文, 小林真之
2. 発表標題 ラット島皮質GABA 作動性抑制性シナプス伝達におけるニューロン依存的長期可塑性メカニズムの解明
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣瀬健佑, 中谷有香, 武井浩樹, 白川哲夫, 小林真之
2. 発表標題 オプトジェネティクスによる島皮質から腕傍核への下行性投射の電気生理学的特性
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村 幸恵, 山本 清文, 白川 哲夫, 小林 真之
2. 発表標題 ラット島皮質錐体細胞における興奮性シナプス応答に対するサブスタンスPの減弱効果
3. 学会等名 第142回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中谷有香, 山本清文, 小林真之
2. 発表標題 Differential projection patterns between the insular and medial prefrontal cortices to the the nucleus accumbens in rats
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松村幸恵, 山本清文, 小林真之
2. 発表標題 Presynaptic NK1 receptor activation by substance P suppresses EPSCs via nitric oxide synthesis in the rat insular cortex
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣瀬健佑, 中谷有香, 小林真之
2. 発表標題 Physiological function of the descending projection from the insular cortex to the parabrachial nucleus revealed by optogenetics
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川崎詩織, 中谷有香, 小林真之
2. 発表標題 Electrophysiological and anatomical properties of neurons in the ventrolateral part of the periaqueductal gray matter in the rat
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川崎詩織, 中谷有香, 小林真之
2. 発表標題 中脳水道周囲灰白質腹外側部に位置するコリン作動性ニューロンに対するムスカリン受容体活性化の影響
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小助川聖史, 山本清文, 小林真之
2. 発表標題 ラット島皮質抑制性シナプス伝達におけるプリン受容体を介した増強作用
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林理美, 山本清文, 藤田智史, 小林真之
2. 発表標題 オプトジェネティクス法による抑制性シナプス長期増強の手法の開発
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本清文, 千喜良緑, 小林真之
2. 発表標題 ラット島皮質GABA 作動性抑制性シナプスで生じるGABAB受容体依存的なLTP誘発メカニズムの解明
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋一徳, 小林秀太郎, 小林真之
2. 発表標題 疼痛刺激は島皮質自発活動を増強する
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 真之
2. 発表標題 島皮質による三叉神経脊髄路核尾側亜核ニューロンの活動制御機構
3. 学会等名 痛み研究会2020 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林真之
2. 発表標題 島皮質による三叉神経脊髄路核尾側亜核ニューロンの活動制御機構
3. 学会等名 痛み研究会2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikira M, Oi Y, Kobayashi M
2. 発表標題 Orexin potentiates GABAA receptor-mediated IPSCs by activation of postsynaptic orexinergic receptor 1 in the rat insular cortex
3. 学会等名 11th European Pain Federation (EFIC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakaya Y, Kobayashi M
2. 発表標題 Optogenetic strategies to investigate profiles of excitatory projection from the insular cortex to trigeminal spinal subnucleus caudalis
3. 学会等名 11th European Pain Federation (EFIC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zama M, Kobayashi M
2. 発表標題 Preceding application of minocycline suppresses plastic changes in cortical excitatory propagation in the model rat with infraorbital nerve ligation
3. 学会等名 11th European Pain Federation (EFIC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶原美絵, 小林真之
2. 発表標題 プロポフォルによる意識消失時の大脳皮質における神経活動の変化
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野間大地, 藤田智史, 小林真之
2. 発表標題 オキシトシンは眼窩下神経結紮モデルにおける異所性疼痛発症を予防する
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kitano K, Nakaya Y, Kobayashi M
2. 発表標題 An optogenetic approach to investigate functional profiles of projection from the insular cortex to the nucleus accumbens
3. 学会等名 第97回日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野間大地, 藤田智史, 小林真之
2. 発表標題 Partial ligation of the infraorbital nerve-induced cortical hyperexcitation is suppressed by applications of oxytocin and/or low-level laser irradiation
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>日本大学歯学部薬理学講座ホームページ  <a href="http://www2.dent.nihon-u.ac.jp/pharmacology/">http://www2.dent.nihon-u.ac.jp/pharmacology/</a></p>
--

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	藤田 智史  (FUJITA Satoshi)  (00386096)	日本大学・歯学部・教授    (32665)	
研究分担者	山本 清文  (YAMAMOTO Kiyofumi)  (30609764)	日本大学・歯学部・専任講師    (32665)	
研究分担者	中谷 有香  (NAKAYA Yuka)  (60781391)	日本大学・歯学部・助教    (32665)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関