

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 28 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462225

研究課題名(和文)新規脂肪酸受容体GPR40を介する疼痛抑制メカニズムの研究

研究課題名(英文) Research on the analgesic mechanism induced by the stimulation of the new free fatty acid receptor GPR40.

研究代表者

大吉 達樹 (Oyoshi, Tatsuki)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：80315407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：G protein-coupled receptor 40 (GPR40) 作動薬の髄腔内投与は、炎症性および末梢神経障害性疼痛モデルマウスにおける疼痛様行動を減弱させること、末梢炎症や神経障害時には、脊髄後角神経細胞および一次知覚神経細胞においてGPR40タンパク質発現レベルが上昇することを見出した。さらに、電気生理学的検討から、鎮痛作用の少なくとも一部は、脊髄後角第II層における炎症性あるいは末梢神経障害性疼痛伝達に關するグルタミン酸作動性興奮性シナプス伝達を、シナプス前性に抑制することに起因することが示されたことから、GPR40は新規鎮痛薬開発ターゲットとして有望であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The functional role of the G-protein-coupled receptor 40 (GPR40) in nervous system including somatosensory pain signaling has not been fully examined yet. Intrathecal injection of GPR40 agonist (MEDICA16 or GW9508) dose-dependently reduced ipsilateral mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in several inflammatory and peripheral neuropathic pain models. Immunohistochemical analysis revealed that GPR40 is expressed in spinal dorsal horn and dorsal root ganglion neurons, and immunoblot analysis showed that peripheral inflammation or nerve injury resulted in increased expression of GPR40 in these areas. Patch-clamp recordings exhibited that bath-application of either MEDICA16 or GW9508 significantly decreased the frequency of spontaneous excitatory postsynaptic currents in the substantia gelatinosa neurons of the pain models. Our results indicate that GPR40 agonists might serve as a new class of analgesics for treating inflammatory and neuropathic pain.

研究分野：医歯薬学

キーワード：遊離脂肪酸受容体 GPR40 神経障害性疼痛 炎症性疼痛 脊髄 後根神経節 ホールセルパッチクラン

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は、炎症や神経障害等、種々の原因で発症し、日常診療においても非常に多く遭遇する疾患である。慢性疼痛の治療として NSAIDs 及びオピオイド等の鎮痛薬が広く用いられているが、難治であることも多く、長期投与による副作用対策に次第に難渋することになる。今後急速に高齢化社会を迎える本邦において、有効な疼痛コントロール法の確立は社会的急務であり、慢性疼痛発症・維持のメカニズム解明、並びに副作用の少ない新規鎮痛薬開発が強く求められている。

疼痛情報を伝達・修飾する分子としてこれまで、アミノ酸、アミン、ペプチドなど多くの重要分子の機能が判明してきている。脂質メディエーターと疼痛の関連性に関しても、エイコサノイド類とその受容体群を代表に古くから検討がなされているが、近年見出された遊離脂肪酸受容体およびそれらに作用する内因性脂肪酸類と疼痛の関連性に関しては不明な点が多い。GPR40 (G protein-coupled receptor 40 / free fatty acid receptor 1; 本稿では GPR40 で統一) は遊離中・長鎖飽和および不飽和脂肪酸を内因性リガンドとする G タンパク質共役型受容体と考えられ、膵臓ランゲルハンス島β細胞においてはグルコース刺激性インスリン分泌に関与し、2 型糖尿病などの代謝疾患の有望な創薬標的として注目されている。一方、GPR40 は、特にヒトにおいて、中枢神経系における発現の可能性が当初より示唆されていたが、神経機能との関連性に関しては現在でも不明な点が多い。

申請者は各種電位依存性 Ca チャネルと様々な痛覚情報伝達の関係について検討する中で、N 型 Ca チャネル欠損マウスにおいては、末梢神経損傷に伴う神経障害性疼痛の発症が著明に減弱していることを見出した。そこで野生型および N 型チャネル欠損マウスに末梢神経障害を加え、一次知覚神経節 (dorsal root ganglia: DRGs) および脊髄など中枢神経各部位において発現変動を受ける遺伝子産物を cDNA マイクロアレイ法により比較することで、末梢神経障害性疼痛発症および維持に重要と思われる遺伝子を探索してきた。PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) もそのような遺伝子の 1 つであったが、PPAR γ 作動薬 (ロシグリタゾン、ピオグリタゾンなどのチアゾリジンジオン類) の鎮痛作用に関しては、他の研究グループが先行した。PPAR γ は核内転写調節因子であり、その作動薬は様々な副作用に関する懸念もあるが、2 型糖尿病治療に適応を持っている。PPAR γ 作動薬の鎮痛作用も、遺伝子発現変化に伴うものであると考えられたが、我々は当初よりその鎮痛作用が早い時間経過 (くも膜下腔投与後 30 分以内) で認められることに疑問 (遺伝子発現変化を介するには早すぎるのではないか?) を感じていた (図 1)。PPAR γ 作動薬の鎮痛作用を最初に報告した

研究グループもその鎮痛効果発現までの時間経過 (すなわち nongenomic mechanism) に言及しており、最近の報告では、くも膜下腔 (intrathecal: i.t.) 投与後 5 分で観察されると記載している。

2. 研究の目的

図 1 は、炎症性疼痛モデルマウス (8-10 週齢の雄性 C57BL/6J の右後肢に、 Freund の完全アジュバント CFA 25 μ l を皮下注射) に対するロシグリタゾンの効果を示したものである。CFA (complete Freund's adjuvant) を投与すると後肢に炎症が生じ、1-2 週間持続する疼痛を生じる。図 1 では、CFA 投与後 3 日の時点において、機械的刺激に対する逃避閾値の低下、すなわち機械的痛覚過敏が右後肢 (Ipsi) に生じていることがわかる。このマウスにロシグリタゾン (100 pmol) を i.t. 投与すると、投与後 30 分で顕著な鎮痛作用 (逃避閾値の上昇) が観察され、1 時間後には健側 (反対側; Contra) と遜色のないレベルまで回復するが、GPR40 拮抗薬 GW1100 (100 pmol) を同時投与すると、30 分後の有意な鎮痛作用は見られなくなる。一方、1 時間後の鎮痛作用には影響しない。以上の結果から、ロシグリタゾンの鎮痛作用は、GPR40 を介した早期の nongenomic action とそれに続く PPAR γ を介した genomic action の 2 成分からなることが示唆された。そこで、脊髄痛覚伝達における GPR40 の役割に関して、本格的な検討を進めることとなった。

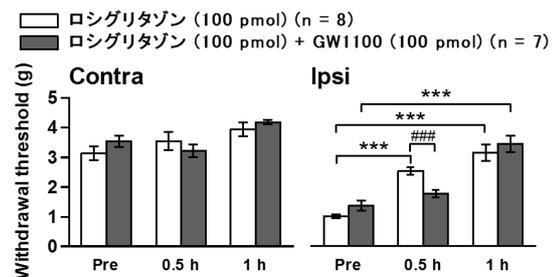


図 1. ロシグリタゾンの早期鎮痛作用は GPR40 拮抗薬 GW1100 によって拮抗される CFA モデルマウス (CFA 投与後 3 日) における機械的痛覚過敏 (CFA 投与側: 右後肢, Ipsi) は PPAR γ 作動薬ロシグリタゾン (100 pmol) のくも膜下腔 (i.t.) 投与により数時間にわたって抑制されたが (上図では投与後 1 時間までのデータを示す)、GPR40 拮抗薬 GW1100 (100 pmol) の同時くも膜下腔投与により早期 (0.5 時間) の抑制作用は有意に拮抗された。値は全て平均値 \pm S.E.M. で表わした。*** P < 0.001、### P < 0.001。

3. 研究の方法

マウス (雄性 C57BL/6J) 炎症性疼痛モデル (急性炎症モデルとしてカラゲニン後肢投与モデル、遷延性炎症モデルとして Freund の完全アジュバント (CFA) 後肢投与モデル)、末

梢神経障害性疼痛モデル (第 4/第 5 腰椎脊髄神経結紮モデル; L4/5 spinal nerve ligation (SNL) モデル) を採用し、後肢に機械刺激、あるいは熱刺激を与えて疼痛発症を確認後、GPR40 作動薬、および拮抗薬の髄腔内 (intrathecal: i.t.) 投与の効果を検討する。また、各種疼痛モデルにおける GPR40 タンパク質発現レベルの変化を、ウエスタンブロット法、免疫組織化学的手法により検討する。さらに、脊髄レベルにおける作用メカニズムを検討するため、これらの疼痛モデルマウスより脊髄横断スライス標本 (厚さ 700 - 750 μm) を作製し、脊髄後角神経細胞にホールセルパッチクランプ法を適用することで、シナプス伝達に対する GPR40 作動薬の効果調べた。

4. 研究成果

1) 一次知覚神経節および脊髄における GPR40 の発現

まず我々は、雄性 C57BL/6J マウス (8 - 10 週齢) を用いて、一次知覚神経節 (dorsal root ganglia: DRGs) および脊髄における GPR40 の発現を検討した。脊髄における発現も、GPR40 が中・長鎖脂肪酸により活性化されることを最初に報告した 3 つの論文のうちの 1 つにおいてヒト脊髄における mRNA レベルの発現検討がなされ、検討された他の中枢神経各部位 (全 18 部位) と比較しても上位 (第 3 位) に位置 (すなわち高発現) していた。また、他の研究グループもマウス (ddY 系) 脊髄において発現 (タンパク質レベル) を確認していたが、GPR40 を発現する細胞種や疼痛の影響などの検討はなされていなかった。また、DRGs における検討もこれまでなされていなかった。

検討には GPR40 に対する 2 種類の抗体を用いた。両抗体とも抗原ペプチドによる免疫活性の吸収を確認しており (図 2A では一方の抗体のデータを示した)、また両者で同様の実験結果が得られている。

GPR40 は、正常 DRG および脊髄において主に神経細胞にタンパク質発現が確認され (図 2B)、炎症 (カラゲニン投与後 6 時間、および CFA 投与後 3 日) あるいは末梢神経障害 (障害後 14-21 日) を与えてもアストロサイトやミクログリアに有意な発現は誘導されなかった。一方、DRGs・脊髄共に、これらの処置によりタンパク質発現レベルの有意な上昇を認めた。SNL モデルに関しては少し説明が必要である。発現上昇が認められる DRGs は障害が与えられる L4 および L5 ではなく、隣接する L3 DRGs であり、L4/5 DRGs における発現レベルに有意な変化は認められなかった (図 2C)。また、同側隣接 L3 DRGs ほどではないが、反対側 DRGs (L3-5) にも有意な GPR40 発現上昇が認められた。これらの発現上昇メカニズムに関しては、現時点では不明な点が多い。

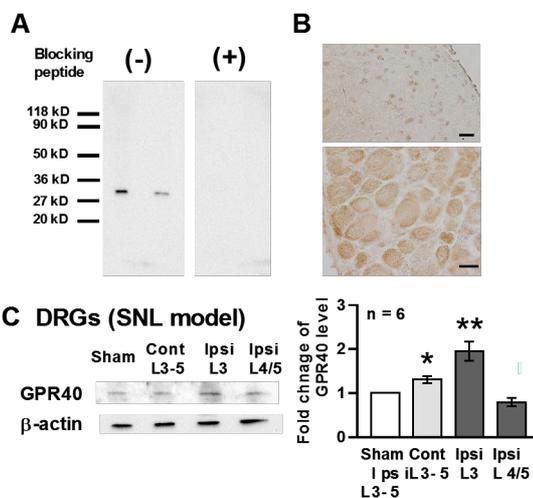


図 2. 一次知覚神経節および脊髄における GPR40 の発現

A) ウエスタンブロットによる GPR40 の発現確認 (31 kD 近辺) と抗原ペプチドによる吸収試験。正常 C57BL/6J マウス (雄性、8-10 週齢) の腰部脊髄 (1 個体分、50 μg) を 2 レーン (各レーン別個体) ずつ各ブロットで検討した。B) 同マウス腰部脊髄後角および一次知覚神経節 (L4 DRG) における GPR40 の発現 (A で用いた抗体を使用)。二重免疫組織化学による検討で、NeuN (神経細胞のマーカー) で染色される細胞に共存することが示されている。一次知覚神経節では、ほぼ全ての神経細胞に発現していた。スケールバー: 20 μm (上図)、100 μm (下図)。C) 一次知覚神経節における末梢神経障害の影響。L4/5 SNL (L4/5 脊髄神経結紮: L4/5 spinal nerve ligation) 後 14-21 日の DRG で検討した。障害を受けた (Ipsi) L4/5 DRGs における GPR40 の発現レベルに変化はなかったが、隣接する Ipsi L3 DRG では有意な発現上昇が認められた。Ipsi L3 DRG ほど顕著ではないが、反対側 (Cont) L3-5 DRGs でも有意な発現上昇が認められた。値は全て平均値 \pm S.E.M. で表わした。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ vs. Sham Ipsi L3-5。

2) 疼痛モデルマウスにおける GPR40 作動薬および拮抗薬の効果

カラゲニン (2% 溶液) を右後肢 (Ipsi) に皮下投与 (25 μl) すると、数時間かけて熱刺激に対する後肢の逃避潜時が徐々に短縮していき (熱性痛覚過敏が生じている)、5 - 6 時間後にピークに達することが古くから知られ、抗炎症薬の検定によく用いられてきた。カラゲニン投与後 6 時間後に GPR40 作動薬 (MEDICA16 あるいは GW9508) を i.t. 投与すると、濃度依存的 (1 - 30 pmol) に熱性痛覚過敏を抑制し、その抑制効果は GPR40 拮抗薬 GW1100 (100 pmol) の同時投与によって有意に拮抗された (図 3A)。CFA モデルでは CFA 投与後 3 日目に、SNL モデルでは SNL 処置後 14 - 21 日目に、後肢の機械的刺激に対する逃避閾値を測定すると、処置側 (右側; Ipsi) に

機械的痛覚過敏を検出できた。両疼痛モデルマウスに MEDICA16 を i.t.投与すると、濃度依存的 (1 - 100 pmol) に機械的痛覚過敏を抑制し、その抑制効果は GW1100 (100 pmol) の同時投与によって有意に拮抗された (図 3B, C)。SNL モデルにおいて興味深いのは (CFA モデルでもその傾向が認められるが)、100 pmol の MEDICA16 は、反対側の閾値も有意に上昇させることである。上述した反対側 DRGs での GPR40 発現上昇の寄与が考えられるかもしれない。一方、GW1100 (100 pmol) の単独 i.t.投与は、カラゲニンモデルでは疼痛行動に影響を与えなかったが、CFA および SNL モデルでは左側健側 (反対側; Contra) の機械的痛覚過敏反応を引き起こした (図 3D-F)。また、正常マウスにおいては、GPR40 作用薬 (MEDICA16 あるいは GW9508) を i.t.投与しても、機械的刺激に対する逃避閾値および熱刺激に対する逃避潜時に影響は与えなかった。

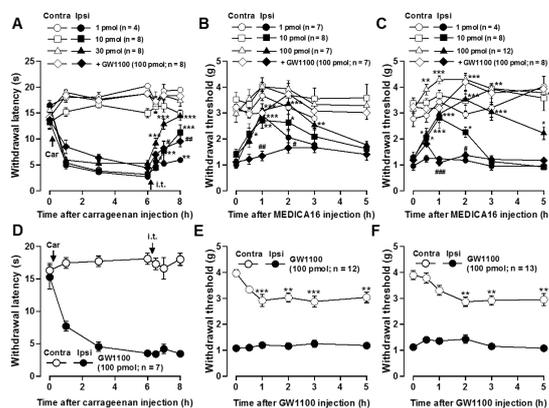


図 3. GPR40 作用薬 MEDICA16 の鎮痛効果、および GPR40 拮抗薬 GW1100 の発痛効果
急性炎症モデル (カラゲニンモデル: A および D)、遷延性炎症モデル (CFA モデル: B および E) および末梢神経障害モデル (L4/5 SNL モデル: C および F) における検討。カラゲニンモデルでは、カラゲニン (Car) 投与 6 時間後に MEDICA16 (A) あるいは GW1100 (D) をくも膜下腔投与 (i.t.) した。CFA モデルでは CFA 投与 3 日後、SNL モデルでは術後 14 - 21 日後にまず機械的刺激に対する逃避閾値の測定を行い、処置側 (Ipsi) に過敏応答 (閾値の低下) が検出されるか確認し (0 h)、その後 MEDICA16 あるいは GW1100 を i.t.投与した。値は全て平均値 ± S.E.M. で表わした。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. 薬物投与前のデータ。# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs. 対応する時点のデータ (A では 30 pmol, B および C では 100 pmol グループのデータ)。

3) 脊髄スライス標本を用いた検討

GPR40 作用薬の脊髄痛覚伝達制御メカニズムを検討するため、各疼痛モデルマウスより後根付き脊髄横断スライスを作製し、脊髄

後角第 II 層 (膠様質) 神経細胞にブライントホールセルパッチクランプ法を適用することで、自発性興奮性シナプス後電流 (sEPSCs) および後根を電気刺激することで誘起される単シナプス性興奮性シナプス後電流を記録した (後根誘起 EPSCs に関しては、予備的検討段階ではあるが)。各疼痛モデルにおいて、MEDICA16 (10 μ M) あるいは GW9508 (30 μ M) の灌流適用は、sEPSCs の平均振幅に影響を与えなかったが、平均発生頻度を有意に低下させた (記録した神経細胞の 8 割以上において)。また、特に CFA および SNL モデルにおいては、正常マウスでは困難である II 層からの $A\beta$ 線維誘起単シナプス性 EPSCs 記録の成功確率が上昇するが、GPR40 作用薬は $A\beta$ 線維誘起単シナプス性 EPSCs には影響せず (図 4A, B)、 $A\delta$ 線維あるいは C 線維誘起単シナプス性 EPSCs の振幅を有意に抑制した (図 4C, D)。一方、コントロール動物脊髄 (正常ナイーブ、およびカラゲニンモデルに対しては生理食塩水投与群、CFA モデルに対しては不完全アジュバント投与群、SNL モデルに対しては Sham 手術群) において、GPR40 作用薬は sEPSCs に対して一定の効果を示さず (記録した神経細胞の約半数は sEPSCs の平均発生頻度を抑制したが、増強、変化なしもそれぞれ 1/3 から 1/4 程度観察された)、後根誘起 EPSCs に対しても有意な効果を示さなかった。

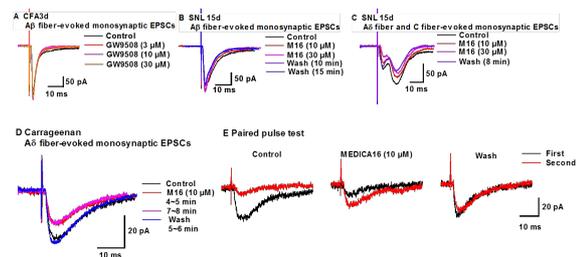


図 4. GPR40 作用薬の後根誘起単シナプス性興奮性シナプス後電流 (EPSCs) に対する効果

各種疼痛モデルマウスから脊髄スライス標本を作製し、第 II 層 (膠様質) 神経細胞にブライントホールセルパッチクランプ法を適用した。GPR40 作用薬の MEDICA16 (M16) および GW9508 は灌流適用した。A から D の各トレースは、10 回の誘起 EPSCs を平均したものである。詳細は本文参照。

後根誘起単シナプス性 EPSCs を記録の際、一部の神経細胞では連続する 2 回の後根刺激に対するシナプス応答の比率 (paired pulse ratio, PPR = 2 回目の EPSC の振幅 / 1 回目の EPSC の振幅) を、GPR40 作用薬投与前後で測定した (図 4E)。一次知覚神経 - II 層神経細胞間のシナプスは、 $A\delta$ 線維刺激強度を用いて後根を 50 ms 間隔で 2 回電気刺激すると、2 発目の EPSC の振幅が小さくなる (PPR は 1 より小さくなる) paired pulse depression を示

す。しかし、MEDICA16 (10 μ M) 灌流適用下では、A δ 線維誘起単シナプス性 EPSCs の振幅を低下させると共に、paired pulse depression ではなく paired pulse facilitation (PPR は 1 より大きくなる) が観察された。以上の結果から、GPR40 作動薬の疼痛モデルマウス脊髄くも膜下腔投与後に認められる鎮痛作用の少なくとも一部は、脊髄後角第 II 層における炎症性あるいは末梢神経障害性疼痛伝達に参与するグルタミン酸作動性興奮性シナプス伝達を、シナプス前性に抑制することに起因することが示唆された (図 5)。

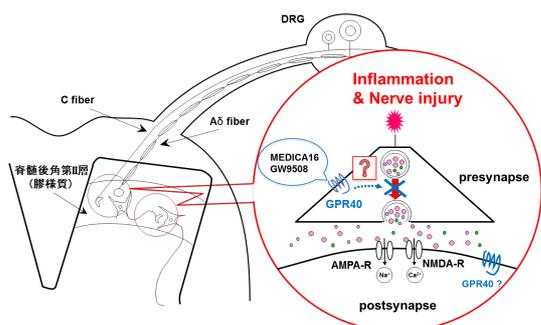


図 5. 脊髄後角第 II 層 (膠様質) における GPR40 を介した鎮痛メカニズム仮説

GPR40 作動薬 (MEDICA16, GW9508) は、一次知覚神経 - 膠様質神経細胞間、および膠様質介在神経細胞間の炎症性あるいは末梢神経障害性疼痛伝達に参与するグルタミン酸作動性興奮性神経伝達を、シナプス前性に調節することで鎮痛作用をもたらす可能性が示唆された。膠様質におけるシナプス後作用に関しては、今後の検討課題である。

4) 考察と今後の展望

GPR40 作動薬の電気生理学的作用は、正常ナীবマウスを含めたコントロールマウスでは認められない (鎮痛作用も認められない) ため、炎症および末梢神経障害によって駆動される何らかの影響が、脊髄 GPR40 シグナル伝達に可塑的变化をもたらしたことが示唆される。しかし、i.t.投与された GPR40 作動薬は上位脳にも作用しうるので、疼痛行動学試験においては脳内 GPR40 を介した鎮痛メカニズムの関与を併せて観察している可能性は十分考えられる。

免疫組織化学的検討結果から、GPR40 作動薬のシナプス後作用の存在の可能性も十分考えられる。実際、CFA および SNL モデル脊髄スライスにおいては、シナプス後作用 (GPR40 作動薬による外向き電流誘起) がしばしば記録され (コントロールおよびカラゲニンモデルではこれまでのところ有意な応答は記録されていない)、抑制性シナプス後電流に対する影響も含めて今後詳しく解析する予定である。

興味深いことに、CFA および SNL モデルでは、GPR40 拮抗薬 GW1100 の i.t.投与後、反対側後肢に痛覚過敏が誘発された。この結

果は、炎症や末梢神経障害後の疼痛が長期化すると、GPR40 に作用する内因性遊離脂肪酸産生が亢進し、DRGs や脊髄における GPR40 自体の発現上昇と併せて 1 種の内因性疼痛抑制機構が作動することを示唆している可能性があり、今後検討すべき仮説と考えている。疼痛制御に特異的に関与する遊離脂肪酸が存在するか否かに関しては今後の検討に委ねられるが、CFA による後肢の炎症にตอบสนองして、視床下部において DHA (docosahexaenoic acid) の産生・遊離が増加し、この DHA が視床下部 GPR40 に作用することで下行性疼痛抑制系を賦活することを示唆するデータがある。以上の結果・考察から、GPR40 作動薬は脊髄および上位中枢両者に作用する新規鎮痛薬として有望であることが示唆される。

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 7 件)

Yokai, M., Kurihara, T., Miyata, A. (2016) Spinal astrocytic activation contributes to both induction and maintenance of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type 1 receptor-induced long-lasting mechanical allodynia in mice. *Molecular Pain* 12: 1-13. DOI: 10.1177/1744806916646383. 査読有

Ohnou, T., Yokai, M., Kurihara, T., Hasegawa-Moriyama, M., Shimizu, T., Kanmura, Y., Miyata, A. (2016) Pituitary adenylate cyclase - activating polypeptide type 1 receptor signaling evokes long-lasting nociceptive behaviors through the activation of spinal astrocytes in mice. *Journal of Pharmacological Sciences* 130 (4): 194-203. DOI: 10.1016/j.jpsh.2016.01.008. 査読有

栗原 崇, 宮田 篤郎, 脊髄痛覚伝達における遊離脂肪酸受容体 GPR40/FFAR1 の関与. *日本薬理学雑誌*, 146 (6): 309-314 (2015). DOI: 10.1254/fpj.146.309. 査読有

Karki P., Kurihara T., Nakamachi T., Watanabe J., Asada T., Oyoshi T., Shioda S., Yoshimura M., Arita K., Miyata A. (2015) Attenuation of inflammatory and neuropathic pain behaviors in mice through activation of free fatty acid receptor GPR40. *Molecular Pain* 11: 6. DOI: 10.1186/s12990-015-0003-8. 査読有

Kurihara, T., Sakurai, E., Toyomoto, M., Kii, I., Kawamoto, D., Asada, T., Tanabe, T., Yoshimura, M., Hagiwara, M., Miyata, A. (2014) Alleviation of behavioral hypersensitivity in mouse models of inflammatory pain with two structurally different casein kinase 1 (CK1) inhibitors. *Molecular Pain*, 10: 17. DOI:

10.1186/1744-8069-10-17. 査読有

Hanada, T., Kurihara, T., Tokudome, M., Tokimura, H., Arita, K., Miyata, A. (2014) Development and pharmacological verification of a new mouse model of central post-stroke pain. *Neuroscience Research* 78: 72-80. DOI: 10.1016/j.neures.2013.09.005. 査読有

Miura, A., Kambe, Y., Inoue, K., Tatsukawa, H., Kurihara, T., Griffin, M., Kojima, S., Miyata, A. (2013) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type 1 receptor (PAC1) gene is suppressed by transglutaminase 2 activation. *Journal of Biological Chemistry*, 288: 32720-32730. DOI: 10.1074/jbc.M113.452706. 査読有

〔学会発表〕(計44件)

栗原 崇、カルキ・プラサンナ、中町智哉、渡邊 潤、朝田俊秀、大吉達樹、塩田清二、吉村 恵、有田和徳、宮田篤郎。遊離中/長鎖脂肪酸受容体 GPR40/FFAR1 の脊髄痛覚伝達における役割。第12回GPCR研究会。2015/5/15、日本科学未来館(東京都江東区)。

栗原 崇。カゼインキナーゼ1をターゲットとした難治性疼痛治療薬創薬の試み。第7回トランスポーター研究会九州部会シンポジウム。2014/11/22、産業医科大学ラマツイーニホール(福岡県北九州市)。

栗原 崇、櫻井絵里、豊本雅靖、喜井 勲、川元大輔、朝田俊秀、田邊 勉、吉村 恵、萩原正敏、宮田篤郎。炎症性疼痛モデルマウスに対するカゼインキナーゼ1(CK1)阻害薬の抗侵害効果。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)。

豊本雅靖、喜井 勲、栗原 崇、木村 亮、小野木 博、山本 誠、吉田 優、細谷孝充、萩原正敏。副作用を示さない新規疼痛治療薬の発見 New Drug Discovery for Pain. 日本ケミカルバイオロジー学会 第9回年会。2014/6/12、大阪大学会館(大阪府豊中市)。

栗原 崇、カルキ・プラサンナ、中町智哉、朝田俊秀、吉村 恵、塩田清二、有田和徳、宮田篤郎。脊髄痛覚伝達における遊離脂肪酸受容体GPR40の関与。新たな治療戦略につながる長鎖脂肪酸受容体GPR40を介した生体作用とその分子機構。第87回日本薬理学会年会シンポジウム。2014/3/21、東北大学百周年記念会館(宮城県仙台市)。

栗原 崇。難治性疼痛に対する新たな薬物治療ターゲットを求めて。富山大学生命融合科学教育部特別講演会(招待講演)。2014/2/21、富山大学大学院(富山県富山市)。

Prasanna Karki, Takashi Kurihara, Toshihide Asada, Tatsuki Oyoshi, Megumu Yoshimura, Kazunori Arita, Atsuro Miyata. Involvement of G-protein-coupled receptor 40 in the regulation of spinal nociceptive transmission. *Neuroscience* 2013. 2013/11/13, SanDiego.

栗原 崇、カルキ・プラサンナ、朝田俊秀、吉村 恵、有田和徳、宮田篤郎。遊離脂肪酸受容体 GPR40 の脊髄痛覚伝達における役割。第8回トランスポーター研究会年会。2013/6/15、熊本大学薬学部(熊本県熊本市)。

〔図書〕(計2件)

栗原 崇。電位依存性 Ca チャネル。痛み診療キーポイント。痛みの Science & Practice 第6巻(分担執筆)(川真田樹人 編)、文光堂、pp. 28-29、2014。

栗原 崇。グルタミン酸受容体。痛み診療キーポイント。痛みの Science & Practice 第6巻(分担執筆)(川真田樹人 編)、文光堂、pp. 42-43、2014。

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: 疼痛に関する化合物及び医薬組成物
発明者: 萩原正敏、豊本雅靖、細谷孝充、吉田 優、栗原 崇
権利者: 同上
種類: 特許

番号: 特願 2013・261396 / (PCT/JP2014/083569)
出願年月日: 平成 25 年 12 月 18 日、平成 26 年 12 月 18 日
国内外の別: 国内外

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ns/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大吉 達樹 (Oyoshi Tatsuki)
鹿児島大学・歯学域医学部・歯学部附属病院・講師
研究者番号: 80315407

(2) 研究分担者

有田 和徳 (Arita Kazunori)
鹿児島大学・歯学域医学系・教授
研究者番号: 90212646

宮田 篤郎 (Miyata Atsuro)
鹿児島大学・歯学域医学系・教授
研究者番号: 60183969

栗原 崇 (Kurihara Takashi)
鹿児島大学・歯学域医学系・准教授
研究者番号: 60282745