

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

## 研究進捗状況報告書の概要

### 1 研究プロジェクト

学校法人名	兵庫医科大学	大学名	兵庫医科大学
研究プロジェクト名	難治性疼痛・感覚異常に対する創薬基礎研究		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

### 2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本研究プロジェクトは既に共同研究等で実績をあげている臨床講座との共同研究のさらなる発展に加えて、痛み・異常感覚をテーマとし特に創薬に繋がる基礎研究に重点をおいたプロジェクトである。第1には、基礎的な難治性疼痛つまり神経障害性疼痛や内蔵痛などの分子メカニズムをさらに追究し、創薬シーズとして発展させることである。第2には既に臨床使用されている薬剤や生薬成分の新規作用機作解明を通じて、より早期の臨床応用を目指した基礎研究を展開することである。

1) 難治性疼痛・感覚異常の分子メカニズム解明—神経科学的なアプローチにより、難治性疼痛の分子メカニズムの解明を進める。一次知覚ニューロン、脊髄ニューロン、脊髄グリア細胞などの侵害受容神経回路における種々の分子、例えば TRP チャンネル、神経栄養因子、シグナル伝達因子、各種サイトカインとその受容体、さらに接着因子など神経可塑性に関係する分子等の動態、難治性疼痛病態における関与を解明する。神経組織以外に、炎症組織や組織傷害時の組織など(皮膚、関節、消化管などの組織)における種々の分子の疼痛や感覚障害への関与を検討し、新規作用機作の解明や臨床応用への展開を図る。

2) 創薬の観点からの疼痛モデル動物研究やヒトを用いた臨床研究—麻酔科では神経栄養因子をターゲットとした創薬研究を進め、さらに高齢者の疼痛行動と神経栄養因子の関連という新観点を追究する。整形外科では脊髄損傷後難治性疼痛モデルを主とした神経障害性疼痛モデルでの Ca チャンネルリガンドの作用機作の研究。消化器内科では胃・食道痛・知覚障害モデルを実験動物にて作成しその病態解明と新規治療薬への展開を図る予定である。兵庫医療大学薬学部では天然薬物から化合物ライブラリーを作成し、TRP チャンネルを強制発現した HEK 細胞評価系を用いて有望な創薬シーズの発見を目指す。さらに生薬成分の新規作用機作に関する研究においては、進行の度合いによりヒトの臨床病態における意義・効果についても検討する。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

### 3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

難治性疼痛・感覚異常の分子メカニズム解明プロジェクトとして、ニューロパチックペインのメカニズムにおいて脊髄血管内皮細胞の役割に関する論文を発表した。活性化しているマイクログリアから遊離した TNF $\alpha$ が脊髄内血管内皮細胞に働き、内皮細胞におけるプロスタグランジン I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)の合成酵素の発現が増加し、産生された PGI<sub>2</sub> が受容体の存在する脊髄ニューロンに働きかけることで、疼痛シグナルに関わる神経活動が亢進し、結果的にニューロパチックペインに繋がるという論文である。また、これまで未解明であった大きな疑問が、末梢神経障害後に脊髄マイクログリアが活性化するメカニズム、つまり損傷一次感覚ニューロンから脊髄マイクログリアへのシグナル分子の解明である。このテーマに関して進められたプロジェクトが、DRG における M-CSF (Macrophage colony stimulating factor)の関与を証明した論文である。また、電気生理学的手法を用いて、神経障害性疼痛モデル動物において実際にロイコトリエンが脊髄ニューロンの興奮性、反応性にどのような影響を与えるかを証明した論文がある。それ以外に、炎症時に皮膚など末梢組織で発現増加する Artemin が一次感覚ニューロンの TRP チャネルの発現制御に関わっていることを証明した論文、脊髄後角における細胞接着構造などの可塑的变化のコネクトーム解析と神経障害性疼痛メカニズムとの関連、脊髄損傷後難治性疼痛と Ca チャネルサブユニットの発現変化、さらに神経伝達異常との関係など、継続中の期待が持てるプロジェクトが複数存在している。また、各臨床教室や兵庫医療大学などでは臨床に直結した基礎的・臨床的研究プロジェクトが進行中である。特に非心臓性胸痛および機能性消化管障害の痛みを含めた症状発現のメカニズムにおいて PGE<sub>2</sub> 及び ATP といったメディエータが関わっていること、ラット内臓痛モデルを用いた基礎的研究や天然薬物成分の TRP チャネルへの効果を介した疼痛への関与に関する研究などを発表している。さらに神経再生と疼痛メカニズムの関連についても、研究を進展させる予定である。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

**平成 26 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究進捗状況報告書**

1 学校法人名 兵庫医科大学                      2 大学名 兵庫医科大学

3 研究組織名 疼痛研究グループ

4 プロジェクト所在地 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

5 研究プロジェクト名 難治性疼痛・感覚異常に対する創薬基礎研究

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
野口 光一	解剖学講座神経科学部門	主任教授

8 プロジェクト参加研究者数 15 名

9 該当審査区分 理工・情報      生物・医歯      人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
野口光一	解剖学神経科学部門・教授	神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究	難治性疼痛・感覚障害の新規分子機構を解明と創薬シーズ発掘プロジェクトの総括
藤谷昌司	解剖学神経科学部門・准教授	神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究	後根神経節・脊髄の遺伝子発現調節を分子生物学手法で検討する
山中博樹	解剖学神経科学部門・講師	難治性疼痛の分子メカニズムの解明—後角の可塑的变化と疼痛メカニズムについて	神経障害後の脊髄後角の可塑的变化と難治性疼痛メカニズムの関係を検討する
小林希実子	解剖学神経科学部門・講師	神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究	後根神経節・脊髄の遺伝子発現を形態学的・分子生物学手法で詳細に検討する
大久保正道	解剖学神経科学部門・助教	神経障害性疼痛時の脊髄グリア細胞/ニューロン間の新規相互作用分子の解明	血管・グリア・ニューロン相互関係を介した難治性疼痛メカニズムの分子機構を解明する
廣瀬宗孝	麻酔科学・疼痛制御科学講座・教授	神経栄養因子(TrkA や TrkB)の創薬に向けての基礎研究及びヒト疼痛病態での役割解明	神経栄養因子による新規疼痛創薬への段階的研究を継続し創薬実現を目指す
吉矢晋一	整形外科科学・教授	脊髄損傷後の神経障害性難治性疼痛における Ca チャネルの動態と新しい作用機作解明	脊髄損傷後難治性疼痛のメカニズム解明と創薬・治療戦略プロジェクトの執行・統括
橘 俊哉	整形外科科学・講師	脊髄損傷後の神経障害性難治性疼痛における Ca チャネルの動態と新しい作用機作解明	Ca チャネルの発現変化と脊髄損傷後疼痛メカニズムとの関係を分子生物学的に解明
三輪洋人	内科学上部消化管科・教授	上部消化管の疼痛/異常感覚の基礎研究及び粘膜上皮のバリア機能や NO の関与	胃・食道の疼痛・感覚異常のメカニズム解明・創薬発掘プロジェクトの執行と統括
大島忠之	内科学上部消化管科・講師	上部消化管の疼痛/異常感覚の基礎研究及び粘膜上皮のバリア機能や NO の関与	上部消化管の粘膜バリア機能と疼痛・感覚異常との関係を分子生物学的に解明する

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

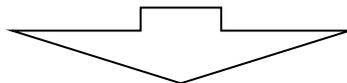
岡村春樹	腫瘍免疫制御学・教授	神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究	グリア細胞からのサイトカイン発現・遊離と難治性メカニズムと関係を解明する
八木秀司	解剖学細胞生物部門・教授	難治性疼痛の分子メカニズムの解明—グリア/ニューロン間の情報伝達に関わる分子の解明	脊髄内新規分子機構を解明の中で、特に細胞内分子機構の詳細な解析を担当する
松山知弘	先端医学研究所・神経再生部門・教授	神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究	神経障害時の血管周辺でのグリア細胞の動態と疼痛メカニズムの関係を検討する
(共同研究機関等)			
戴 毅	兵庫医療大学・薬学部・教授	TRP タンパクを標的とした天然薬物由来成分の探索と薬理活性化化合物データベースの構築	各種薬剤・生薬成分のTRPチャネルへの効果を検討することで創薬シーズを発掘する
王 勝蘭	兵庫医療大学・薬学部・助教	TRP タンパクを標的とした天然薬物由来成分の探索と薬理活性化化合物データベースの構築	TRP チャネルのパッチクランプ及びCa反応を用いた薬理活性化化合物のスクリーニング

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
疼痛時の脊髄興奮性の解析—特に新規標的分子の in vivo での脊髄興奮性解析	解剖学講座神経科学部門・助教	三好 欽	膜感受性色素を用いた脊髄ニューロンの興奮性をもちいて創薬シーズ発掘を目指す

(変更の時期:平成 26 年 4 月 1 日)



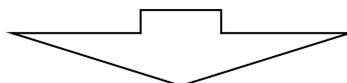
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	—	—	—

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	—	—	—

(変更の時期:平成 26 年 4 月 1 日)



新

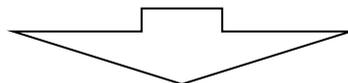
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	先端医学研究所神経再生研究部門・教授	松山 知弘	神経障害時の血管周辺でのグリア細胞の動態と疼痛メカニズムの関係を検討する

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
難治性疼痛の分子メカニズムの解明—グリア/ニューロン間の情報伝達に関わる分子の解明	解剖学神経科学部門・准教授	八木 秀司	脊髄内新規分子機構を解明の中で、特に細胞内分子機構の詳細な解析を担当する

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



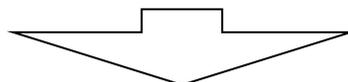
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
解剖学神経科学部門・准教授	解剖学細胞生物部門・教授	八木 秀司	脊髄内新規分子機構を解明の中で、特に細胞内分子機構の詳細な解析を担当する

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	—	—	—

(変更の時期:平成 27 年 9 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	解剖学神経科学部門・准教授	藤谷 昌司	後根神経節・脊髄の遺伝子発現調節を分子生物学手法で検討する

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

## 11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

平成 26 年度からの本研究プロジェクトは既に共同研究等で実績をあげている臨床講座との共同研究のさらなる発展に加えて、痛み・異常感覚をテーマとし特に創薬に繋がる基礎研究に重点をおいたプロジェクトである。具体的には、難治性疼痛の分子メカニズム解明から臨床的な創薬治療戦略開発へ向けた2段階の疼痛研究内容を含んでいる。第1には、基礎的な難治性疼痛つまり神経障害性疼痛や内蔵痛などの分子メカニズムをさらに追究し、創薬シーズとして発展させることである。基礎的メカニズムは数多くの仮説を提唱されているが、多くの疼痛病態に特異的な、もしくは重要な因子・分子を解明していくことを目的とする。すでにこの分野では国際的評価を得ているがさらなる努力により、よりインパクトのある成果を挙げることで、臨床へ向けての創薬シーズを開発していく。第2には既に臨床使用されている薬剤や生薬成分の新規作用機作解明を通じて、より早期の臨床応用を目指した基礎研究を展開することである。可能な創薬シーズであれば、臨床各科においてヒトを用いた疼痛研究を推進する。疼痛基礎研究者との交流・議論の中で発見された問題点を臨床に持ち帰り検討する、また逆に臨床的な問題点を動物実験におおしてその病態解明を図る、という基本的スタンスで研究を進めるところに本プロジェクトの意義が存在する。研究代表者は、これまで多数の製薬企業との受託研究・研究指導等の経験があり、これまで培ってきた産学連携の研究体制を、臨床系教員との連携を進めることでさらに推進する。またこれまでの本グループの疼痛に関する研究で、40名ほどの医学博士を輩出しているが、さらなる若手研究者・医師の指導、育成を進める。

#### 計画の概要

##### 1) 難治性疼痛・感覚異常の分子メカニズム解明

神経科学的なアプローチにより、難治性疼痛の分子メカニズムの解明を進める。これまでの 20 年間の業績をさらに発展させて、一次知覚ニューロン、脊髄ニューロン、脊髄グリア細胞などの侵害受容神経回路における種々の分子、例えば TRP チャネル、神経栄養因子、シグナル伝達因子、ATP 及びその受容体、各種サイトカインとその受容体、さらに接着因子など神経可塑性に関係する分子等の動態、難治性疼痛病態における関与を解明する。神経組織以外に、炎症組織や組織傷害時の組織など(皮膚、関節、消化管などの組織)における種々の分子の疼痛や感覚障害への関与を検討し、新規作用機作の解明や臨床応用への展開を図る。

##### 2) 創薬の観点からの疼痛モデル動物研究やヒトを用いた臨床研究

麻酔科では神経栄養因子をターゲットとした創薬研究を進め、さらに高齢者の疼痛行動と神経栄養因子の関連という新観点を追究する。整形外科では脊髄損傷後難治性疼痛モデルを主とした神経障害性疼痛モデルでの Ca チャネルリガンドの作用機作の研究。消化器内科では胃・食道痛・知覚障害モデルを実験動物にて作成しその病態解明と新規治療薬への展開を図る予定である。兵庫医療大学薬学部では有効成分が同定できた天然薬物から化合物ライブラリーを作成し、TRP チャネルを強制発現した HEK 細胞評価系を用いて最終的に有望な創薬シーズの発見を目指す。さらに、対象が既知の薬剤や生薬成分の新規作用機作に関する研究においては、基礎研究を進めると同時に、進行の度合いによりヒトの臨床病態における意義・効果についても検討する。

### (2) 研究組織

#### 研究代表者

- ・野口光一(解剖学神経科学部門教授) 研究全体の統括、まとめ、論文作成責任者  
神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究
- ・藤谷昌司(解剖学神経科学部門准教授) 後根神経節・脊髄の遺伝子発現調節の分子生物学的検討  
神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究
- ・山中博樹(解剖学神経科学部門講師) 脊髄後角の可塑的变化と難治性疼痛メカニズムの関系の検討  
難治性疼痛の分子メカニズムの解明—後角の可塑的变化と疼痛メカニズムについて
- ・小林希実子(解剖学神経科学部門講師) 後根神経節・脊髄の遺伝子発現の形態学的・分子生物学的解析  
神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究
- ・大久保正道(解剖学神経科学部門助教) 血管・グリア・ニューロン相互関係の形態学的・生化学的解析  
神経障害性疼痛時の脊髄グリア細胞/ニューロン間の新規相互作用分子の解明
- ・廣瀬宗孝(麻酔科学・疼痛制御科学講座・教授) 神経栄養因子による新規疼痛創薬への段階的研究  
神経栄養因子(TrkA や TrkB)の創薬に向けての基礎研究及びヒト疼痛病態での役割解明
- ・吉矢晋一(整形外科教授) 整形グループ責任者  
脊髄損傷後の神経障害性難治性疼痛における Ca チャネルの動態と新しい作用機作解明

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

・橘俊哉(整形外科講師) Ca チャネルの発現変化と脊髄損傷後疼痛メカニズムとの関係検討  
脊髄損傷後の神経障害性難治性疼痛における Ca チャネルの動態と新しい作用機作解明

・三輪洋人(内科学上部消化管科教授)消化器系グループ責任者  
上部消化管の疼痛/異常感覚の基礎研究及び粘膜上皮のバリア機能や NO の関与

・大島忠之(内科学上部消化管科講師) 消化管の粘膜バリア機能と疼痛・感覚異常との関係解析  
上部消化管の疼痛/異常感覚の基礎研究及び粘膜上皮のバリア機能や NO の関与

・岡村春樹(腫瘍免疫学教授) グリア細胞からのサイトカイン発現・遊離と難治性メカニズムと関係  
神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究

・八木秀司(解剖学細胞生物部門教授) 細胞内分子機構の詳細な解析を担当する  
難治性疼痛の分子メカニズムの解明—グリア/ニューロン間の情報伝達に関わる分子の解明

・松山知弘(先端医学研究所・神経再生部門・教授) 血管周辺でのグリア細胞の動態と疼痛メカニズムの関係  
神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究

・戴毅(兵庫医療大学薬学部薬物治療学教授) 各種薬剤・生薬成分の TRP チャネルへの効果の検討  
TRP タンパクを標的とした天然薬物由来成分の探索と薬理活性化化合物データベースの構築

・王勝蘭(兵庫医療大学薬学部薬物治療学助教) TRP チャネルのパッチクランプ及び Ca 反応を用いた薬理  
活性化化合物のスクリーニング  
TRP タンパクを標的とした天然薬物由来成分の探索と薬理活性化化合物データベースの構築

・他に参加する研究者、大学院生、PDが 7-8 人ほど存在し、研究代表者の野口を中心に、各グループ間で  
密接に定期的に連絡を取り合いながら各研究プロジェクトの推進を行っている。各グループがそれぞれ個別  
プロジェクトの責任者を持ち、全体として研究代表者の野口が総責任を持つ。

お互いの問題点の解決のための2週間に1回のプログレスミーティング、及び1ヶ月に1回のリサーチミーテ  
ィング(パワーポイントプレゼンを用いた詳細なディスカッション)を行っている。また若手実験者の実験の補佐  
や指導を丁寧に行うなど、研究支援体制も整えて、全体としてスムーズな研究が行われるように配慮してい  
る。

### (3) 研究施設・設備等

・兵庫医科大学解剖学神経科学部門 230 平米 10 人  
・兵庫医療大学薬物治療学研究室 133 平米 5 人  
・兵庫医科大学内科学上部消化管科 50 平米 4 人  
それ以外に、兵庫医科大学共同利用研究施設(1379 平米、9号館2階)、放射性同位元素実験室(551 平米、  
9号館1階)などを利用している。研究装置等に関しては別紙に記載。小型備品は本予算で整備しており、フ  
ルタイムで使用し、研究に活用している。

### (4) 進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

#### <現在までの進捗状況及び達成度>

#### 1) 難治性疼痛・感覚異常の分子メカニズム解明

この3年間の代表的プロジェクトの進捗状況と達成度をまとめる。

#### ・ 神経障害性疼痛と脊髄での血管内皮細胞/グリア細胞/ニューロン間の相互連関の研究

解剖学神経科学部門のメンバーを中心に進められたプロジェクトであり、2年間の精力的な実験と国際一流紙  
への投稿に関わる種々の追加実験、レフリーとのやり取りの結果、今年発表に至った研究である。このプロジェ  
クトの前半3年の最大の成果の一つと云えるのが、ニューロパチックペインのメカニズムにおいて、活性化して  
いるマイクログリアから遊離した TNF  $\alpha$ が脊髄内血管内皮細胞に働き、内皮細胞におけるプロスタグランジン  
I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)の合成酵素の発現が増加し、産生された PGI<sub>2</sub> が受容体の存在する脊髄ニューロンに働きかけること  
で、疼痛シグナルに関わる神経活動が亢進し、結果的にニューロパチックペインに繋がるという論文である。20  
17年初頭に北米神経科学学会の eNeuro に発表した(\*63)。本論文では、ラット Spared nerve injury(SNI)モデル  
を使用し、Cox2, Pgis(PGI<sub>2</sub> の合成酵素), PGI<sub>2</sub> receptor の脊髄における発現変化をまず調べた。Cox2 と Pgis は  
末梢神経障害後 24-48 時間で増加し、それは血管内皮細胞における発現変化であった。この Cox2 の血管内  
皮での発現は過去の一部の有力論文と合わない結果であり、そのデータの正当性、妥当性を証明するために  
確認実験を繰り返した。また、IP receptor は主に脊髄ニューロンで発現していた。Cox2 阻害剤や IP receptor 拮  
抗剤投与は、ニューロパチックペインの初期相の形成を抑制することが判った。さらに、TNF  $\alpha$ と血管内皮の  
Cox2 発現との関係を検討した。TNF  $\alpha$ mRNA は神経障害後 24 時間で一過性にマイクログリアにおいて発現増  
加すること、TNF の受容体が血管内皮細胞で Cox2 と共存していることなどを証明した。これまで TNF  $\alpha$ はもつと

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

神経障害後の長時間に渡って効果を持つことが示唆されていたことは、異なる結果と言える。さらに、TNF $\alpha$ を正常脊髄に投与すると、血管内皮細胞にて、Cox2 と Pgis が発現誘導することも確認できた。これらの結果は、マイクログリア由来の TNF $\alpha$ が脊髄血管内皮細胞において Cox2, Pgis を誘導させ、内皮細胞からの PGI2 がニューロンの IP 受容体を介してニューロパチックペインに重要な役割を果たしていることを示唆している。末梢神経障害後の脊髄内マイクログリア-血管内皮細胞-ニューロンの連関に関する新しい仮説を発表することが出来た。

#### ・ 一次感覚ニューロン-脊髄内グリア間の情報伝達因子としての M-CSF の関与

従来より、未解明であった重要なポイントが、末梢神経障害後に脊髄マイクログリアが活性化するメカニズム、つまり損傷一次感覚ニューロンから脊髄マイクログリアへのシグナル分子の解明である。このテーマに関して進められたプロジェクトが、DRGにおける M-CSF (Macrophage colony stimulating factor)の関与を証明した研究である(\*37)。末梢神経障害後に、ラット DRG ニューロンにおいて劇的に M-CSF の発現が増加し、その増加は障害後 1 日目で有意となり、少なくとも 2 週間は継続した。その増加は末梢神経が障害を受けたニューロンであることを損傷マーカーである ATF3 との二重染色で証明した。一方、その受容体である M-CSF receptor は脊髄マイクログリアに恒常的に発現しており、末梢神経障害でその発現は大きく増加した。脊髄内への M-CSF receptor 阻害剤の投与は、脊髄マイクログリアの増殖を低下させ、さらにニューロパチックペインの疼痛行動を抑制した。これらの結果は一次感覚ニューロンで大きく増加した M-CSF が脊髄後角の一次感覚ニューロンの神経終末より遊離され、脊髄内でマイクログリアの増殖に関わっていることを示唆している。これらの結果は非常に新規性のある研究であり、同時期に米国から同様の研究が発表されたことより、その正当性、妥当性が証明できたとと言える。我々のデータは、PLOS One に 2016 年に発表した。

#### ・ 脊髄内グリア-ニューロン間の情報伝達因子としての脂質メディエーター、ロイコトリエンの関与

従来より、解剖学神経科学部門のメンバーを中心に進められたプロジェクトが、ニューロパチックペインのメカニズムにおいて脊髄内でロイコトリエンの関与を解明した研究である。神経障害後に脊髄マイクログリアにおいてアラキドン酸から LTA4 を合成する酵素である 5-LO と FLAP が発現増加すること、及びロイコトリエン受容体のうち、BLT1 が脊髄ニューロンにおいて CysLT1 がマイクログリアにて発現していることがわかった。さらに合成酵素阻害剤や受容体拮抗薬の効果も、ニューロパチックペインモデルを作成してその効果を調べると、有意に疼痛行動を抑制することが明らかとなり、それ以外のデータと共に、グリア関係のトップ雑誌「GLIA」に発表した。次のステップとして、電気生理学的手法を用いて、神経障害性疼痛モデル動物において実際にロイコトリエンが脊髄ニューロンの興奮性、反応性にどのような影響を与えるかを精力的に検討した。その結果、LTA4 をモデルラットの脊髄スライスに投与すると、それ単独では変化を示さないものの、NMDA 電流を大きく増強することが明らかとなった。この NMDA 電流の増加を示すニューロンは測定したニューロンの約 25% であり、これは脊髄における LTA4 の受容体 BLT1 の発現率と一致していた。この変化は、BLT1 の阻害剤でブロックすることも出来ており、さらにこの増強作用は G タンパク阻害剤により抑制され、細胞内情報伝達系因子に関わっていることも判った。これらのデータは Leukotriene enhances NMDA-induced inward currents in dorsal horn neurons of the rat spinal cord after peripheral nerve injury というタイトルで、Mol Pain に発表した(\*12)。

#### ・ 脊髄後角における細胞接着構造などの可塑的変化のコンネクトーム解析と神経障害性疼痛メカニズムとの関連

従来より、末梢神経障害時の脊髄後角における多彩な神経可塑的変化の分子基盤として、接着因子に注目して英文雑誌に報告してきた。細胞接着因子の L1 及び CHL1 等の変化と神経障害性疼痛の関連を国際一流紙に発表してきた。今回は、L1 の変化と Ca チャネルの  $\alpha\delta$  サブユニットの変化を詳細に検討し、脊髄後角の可塑的変化と興奮性増加との関係を調べるプロジェクトである。末梢神経障害後には、 $\alpha\delta$  サブユニットが一次感覚ニューロンで発現増加し、脊髄後角の神経終末部で増加するが、それは正常に後角ニューロンとのシナプス部位ではなく、大きなブトン状の構造物が存在しそこに  $\alpha\delta$  サブユニットと L1 が共存していた。この部位が Aberrant neurotransmission (異常神経伝達機構)の大きな場である可能性が示唆された。現在、脊髄後角の共焦点顕微鏡画像の 3次元構築そして、異常構造物の脊髄ニューロンとの接着面積の定量化を行っている。本データは今、まとめの段階で、6月の日本疼痛学会のシンポジウムで発表の予定である。

## 2) 創薬の観点からの疼痛モデル動物研究やヒトを用いた臨床研究

### ・ TRP ファミリー分子 TRPA1 の機能調節機構

これまでに我々のグループにより複数の TRPA1 に関する電気生理学的解析により論文を発表してきたが、麻酔科グループにおける基礎的研究として Artemin による TRPA1 及び TRPV1 チャネルの遺伝子発現制御について検討した。これまでに transgenic mouse などを用いた Artemin による TRPV1 制御の報告はあったが、今回初めて in vivo で末梢炎症状態における皮膚真皮の深層、そして表皮全層にわたって広く Artemin の発現が増加することを発見した。重要なことは、その発現の時間経過が NGF より遙かに長く継続し、またその増加率も大きいことが明らかとなった。また、Artemin の末梢組織への投与により、DRG において TRPV1 のみならず TRPA1 も発現増加が見られ、その制御に p38MAPK が関与していることを発見した。さらに DRG ニューロンの培養系を

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

用いて Artemin による TRP ファミリーの発現制御を証明することに成功した。これらの結果は、末梢炎症時の痛覚過敏に関わっている TRP ファミリー分子の発現制御に、これまでによく知られていた NGF 以外に Artemin が重要な役割を持つことを示しており、2015 年の Mol Pain に発表した(\*16)。今後、炎症性疼痛に関わる創薬へつながる可能性を持っている点で非常に興味深く、今後は高齢者の疼痛行動と神経栄養因子の関連という新観点を追究する。

#### ・ 脊髄損傷後難治性疼痛のメカニズムに関する研究

整形外科では脊髄損傷後難治性疼痛モデルを主とした神経障害性疼痛モデルでの Ca チャネル  $\alpha\delta$  サブユニットの変化、リガンドの効果のメカニズムに関する研究を遂行している。脊髄損傷部のより下部で非損傷部で  $\alpha\delta$  サブユニット発現増加が確認され、これは一次感覚ニューロン由来ではなく、脊髄ニューロンの発現変化による可能性が高いと考えられた。また、この変化は同チャネルのリガンドであるプレバリン投与により抑制され、疼痛行動も抑制されることが動物モデルにより証明されている。現在、国際一流紙への発表を目指してデータをまとめている段階である。

#### ・ 慢性腰痛患者と BDNF 遺伝子、TRPA1 遺伝子に関する研究

ヒトを用いた麻酔科での研究により、慢性腰痛症患者の末梢血細胞における BDNF 遺伝子の DNA メチル化増加は、血清 BDNF 濃度の低下と関連していた(\*総説 30)。また腰痛の痛み症状の多様性の増加は、血清 BDNF 濃度の低下と BDNF mRNA 発現の低下に関係があり、これらは自然免疫の抗炎症反応(免疫寛容)の指標である transforming growth factor(TGF)  $\beta$  の mRNA 発現の増加と相関が認められた。慢性疼痛で炎症誘発反応が継続している状態では、血中 BDNF 濃度の低下は痛みの低下と関連し、逆に炎症反応が終息した状態では痛みの増加と関連する可能性が示唆された。慢性腰痛患者の末梢血細胞における TRPA1 の DNA メチル化の増加と mRNA 発現の減少は、腰痛の痛み症状の多様性の増加と関連していた(\*52)。

#### ・ 非心臓性胸痛および機能性消化管障害の痛みを含めた症状発現のメカニズム

上記疼痛症状に PGE2 及び ATP といったメディエータが関わっていることを明らかにしている。

1. 胃食道逆流症における逆流症状の発現に関わる因子の同定とその制御(\*4) ラット逆流性食道炎モデルにおいて、後根神経節でのサブスタンス P, CGRP の発現増加がみられ、六君子湯がその発現を制御することを明らかとした。
2. 食道症状発現におけるプロスタグランジン E2(PGE2)および EP1 の関与(\*60) 酸によって発生する食道症状に痛みのメディエータの一つである PGE2 が関与することを明らかとし、非ステロイド抗炎症薬および PGE2 の受容体である EP1 の拮抗薬によっても抑制させることを明らかとした。
3. 食道症状発現における上皮由来アデノシン三リン酸(ATP)の関与(\*21) 食道上皮由来胃食道逆流症における症状発現に上皮由来因子が影響を与えており、弱酸によって食道上皮細胞層から ATP の放出がみられ、この放出は、TRPV1 および ASIC3 を阻害することで抑制されることを明らかとした。
4. 食道上皮由来 IL-33 の胃食道逆流症における役割(\*43,44) 上皮由来のサイトカインである IL-33 が食道上皮層基底層の細胞核内に発現して、びらん性胃食道逆流症および非びらん性胃食道逆流症の炎症および食道症状発現に関与していることを明らかとした。
5. 機能性ディスペプシアにおける胃適応性弛緩反応障害(\*19) 機能性ディスペプシアの上腹部症状発現に関わる胃適応性弛緩反応障害を評価できる小動物モデルを独自に開発し、5-HT1 作動薬、六君子湯およびアコチアミドが胃適応性弛緩反応障害を改善することを明らかとした。

#### ・ 内臓痛のメカニズムと天然薬物成分の疼痛への関与に関する研究

##### 1. 炎症性腸疾患に伴う内臓痛の発症機序の解明(\*36)

潰瘍性大腸炎とクローン病の各々の動物モデルを作製し、腸内バルン刺激による内臓痛の発症メカニズムを解析した。まず、潰瘍性大腸炎動物モデルの腸管組織で発現上昇が認められるサイトカインや過酸化物質など炎症関連分子を同定し、それに対する漢方薬の効果を確認した。次に、炎症組織から放出する過酸化物質(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>など)に着目し、腸管粘膜層～筋層に分布する知覚神経に発現する TRPA1 チャネルを刺激し、痛みを発生させる新しい機序を明らかにした。

##### 2. 疼痛関連受容体(TRPV1, TRPA1 など)をターゲットとした天然薬物成分の探索と薬理機序の解明(\*15)

主にカルシウムイメージング法や flex station を利用し、鎮痛効果のある漢方薬から TRP チャネルをターゲットとした有効成分のスクリーニングを行った。数十種類の成分から現在 8 種類の TRP チャネル刺激または抑制効果を示す成分を同定した。さらに疼痛行動実験にて単一成分の鎮痛効果を確認した。特にエボジアミンに注目し、その TRP 調節作用を電気生理学的、薬理行動学的に解析した。

#### <特に優れた研究成果>

難治性疼痛・感覚異常の分子メカニズム解明プロジェクトの一つである Neuropathic pain のメカニズムとして脊髄内血管内皮細胞における PGI<sub>2</sub> 発現誘導の研究が特に注目すべきである。プロスタグランジンに関しては難治性疼痛メカニズムにおける役割は既に報告され世界的に認知されているが、詳細な発現細胞の同定や作用

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

機作まではほとんど解明されていない。過去の一部の論文が示唆する Cox2 発現がニューロンで生じていることを否定するわけではないものの、末梢神経障害を受けた神経の終末が分布する脊髄において、局所的に血管透過性が増加しさらに PGI2 が合成されることは極めて興味深い。全身の血管内に存在する種々のサイトカインやプロテアーゼが神経実質に影響を与える可能性、そして PGI2 の受容体が脊髄ニューロンに存在することより神経活動性・興奮性に影響するメカニズムを解明したことになる。国際学会、国内学会等での発表では大きな反響を得ているが、さらに今回国際一流雑誌に発表できている、さらに大手薬剤メーカーから大いに興味を持たれている点などからも本成果の重要性がわかる。臨床病態における疼痛モデルを用いて病態の解明の中では、内臓痛や上部消化管の機能的異常のメカニズムの成果が特に優れていると考えられる。内臓痛は臨床的な重要性は極めて高いにも関わらず、研究者が少なく発表論文も多くはないものの、苦しむ患者数は極めて多く、より研究を継続することで新規性のある成果、そして創薬につながる発展を期待したい。

#### <問題点とその克服方法>

疼痛研究は従来より、80%以上の論文が電気生理学的もしくは行動学を含んだ薬理学的手法で研究されてきた。本プロジェクトのベースは分子メカニズムを解明するという分子形態学的手法を中心に据えている点で、独自性が極めて高いと国際的にも認知されている。大きな問題点は従来の生理学的手法のデータからの仮説と分子形態学的手法からの仮説にギャップが存在することである。本グループは、同じ研究者もしくは一つのグループ内に両方の方法論を駆使できる状況があり、常に両者からのデータを持ち寄り議論を重ね、実験手法を改善することでこうしたギャップを埋め説得性の高いデータ、仮説を構築できると考えている。また、特にペインリサーチでは、基礎的研究成果と臨床的な問題認識に差があるとも言われてきた。本グループでは、この問題を克服するために 1 グループに基礎と臨床の研究者が集い、お互いの問題認識を統一する方向でお互いのデータの補完性を高めるように努力している。そうすることで、より完成度の高い研究成果を生み出せると信じている。

#### <研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見通しを含む。)>

本プロジェクトからは麻酔科グループからの内容が特許申請なされている。副次的効果としては、本グループの疼痛研究における活発な研究成果、国内外での学会での活動が求められて、代表者の野口は日本疼痛学会の理事長を拝命し、日本の疼痛研究・診療の舵取り役を任されている。2016年9月には国際疼痛学会(IASP)横浜大会が開催された。野口は本学会の日本側組織委員長として大会の成功に尽力し、海外より3000名以上の疼痛研究者・臨床家が集まり、活発な議論や発表が行われた。本学が疼痛研究の日本の中心の一つとして高い評価を受けていることはこの国際学会においても確認され、これは本戦略的研究基盤形成支援事業の大きな成果と言え、今後とも日本の疼痛研究を牽引していく必要があると考えている。

#### <今後の研究方針>

難治性疼痛の分子メカニズムに関しては今後とも新しい分子、仮説を構築に向けて基礎研究を推進していく予定である。現時点の体制で十分にその方向性を堅持できると考えている。臨床病態におけるモデルを用いた研究も数モデルが現時点で研究が進んでおり、成果が期待できる。今後は新しい病態モデルの開発にも力をそそぐ予定である。ヒトを用いた研究も臨床教室で進みつつあるが、基礎的データ・仮説との橋渡しの研究はなかなか困難な状態が存在する。これは痛みが主観的感覚であり、痛みを客観的に定量化できるマーカーが存在しないことによる。しかしながら、この困難さを乗り越えていくことが重要であり、今後の2年間で是非新しい研究の方向性にも取り組んでいきたい。

#### <今後期待される研究成果>

脊髄血管内皮の脂質メディエーター関連、内臓痛関連、接着因子関連など、今後ブレークスルーとなる可能性のあるプロジェクトが現在進行中である。この数年、麻酔科、ペインクリニック、整形外科、神経内科等、痛みを取り扱う診療科で使用出来る新しい薬剤が出現し、現在痛みに対する診療側の認識が急激に高まっている状況である。また、患者のQOLに直結する痛みに対する治療に対する要求度は増加する一方である。この状況で、本プロジェクトの成果が新しい鎮痛剤開発のシーズとなる可能性が高いこと、また薬剤の作用メカニズムの解明に寄与することが多いに期待される。本プロジェクトにより大きな成果を上げることで、すべての人類に直結する問題である痛みの克服に向けて結果を出していきたい。

#### <自己評価及び外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>

本プロジェクト審査の際に、外部評価を受けた。本プロジェクトにおいては、研究の適切な使用、配分に関して、学内の厳格なルールにのっとり運用しており、また兵庫医科大学の極めて厳正な内部監査室の審査も受けて、適切に運用されている。研究内容に関する自己評価に関しては、定期的な学内及びグループ内ミーティングで、同僚評価を行っている。さらに研究代表者が本プロジェクトの成果をまとめて、兵庫医科大学業績集に掲載している。本プロジェクトに関しては、上記に示した一流英文雑誌への掲載、国内・国外からの評価の高まりなどから判断して、十分な費用対効果が得られたと思われる。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) ペインリサーチ (2) 難治性疼痛 (3) 神経障害性疼痛 (4) 内臓痛  
 (5) 脊髄後角ニューロン (6) 血管内皮細胞 (7) グリア細胞 (8) 神経可塑性

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

<雑誌論文>

1. 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*, 2015; 63:216-228.
2. Fukuoka T, Miyoshi K, Noguchi K. De novo expression of Nav1.7 in injured putative proprioceptive afferents: Multiple tetrodotoxin-sensitive sodium channels are retained in the rat dorsal root after spinal nerve ligation. *Neuroscience*, 2015;284:693-706.
3. Shan J, Oshima T, Farre R, Fukui H, Watari J, Miwa H. IL-4 induces columnar like differentiation of esophageal squamous epithelium through JAK/PI3K pathway: possible role in pathogenesis of Barrett's esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Apr;306(8):G641-9.
4. \*Kondo T, Oshima T, Koseki J, Hattori T, Kase Y, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Effect of Rikkunshito on the expression of substance P and CGRP in dorsal root ganglion neurons and voluntary movement in rats with experimental reflux esophagitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Jul;26(7):913-21.
5. Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Sato Y, Tsuda H, Otani K, Yamahara K, Ihara M, Harada-Shiba M, Ikeda T, Matsuyama T. Effects of intravenous administration of umbilical cord blood CD34<sup>+</sup> cells in a mouse model of neonatal stroke. *Neuroscience* 2014 Mar 28;263:148-58.
6. Seo JH, Maki T, Maeda M, Miyamoto N, Liang AC, Hayakawa K, Pham LD, Suwa F, Taguchi A, Matsuyama T, Ihara M, Kim KW, Lo EH, Arai K. Oligodendrocyte Precursor Cells Support Blood-Brain Barrier Integrity via TGF- $\beta$  Signaling. *PLoS One*. 2014;9(7):e103174.
7. Okusa C, Oeschger F, Ginet V, Wang WZ, Hoerder-Suabedissen A, Matsuyama T, Truttmann AC, Molnar Z. Subplate in a rat model of preterm hypoxia-ischemia. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2014;1(9):679-691.
8. Fukazawa Keita, Matsuki Yuka, Ueno Hiroshi, Hosokawa Toyoshi, Hirose Munetaka. Risk factors related to accidental intravascular injection during caudal anesthesia. *J Anesth* 2014; 28:940-943
9. Maruo K, Moriyama T, Tachibana T, Inoue S, Arizumi F, Daimon T, Yoshiya S. The impact of dynamic factors on surgical outcomes after double-door laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. *J Neurosurg Spine*. 2014 Dec;21(6):938-43.
10. Tachibana T, Moriyama T, Maruo K, Inoue S, Arizumi F, Yoshiya S. Subarachnoid-subarachnoid bypass for spinal adhesive arachnoiditis. *J Neurosurg Spine*. 2014 Nov;21(5):817-20
11. 坂井 美賀子, 廣瀬 宗孝, 田畑 麻里, 松木 悠佳, 重見 研司. 難治性慢性痛患者における心理療法的アプローチの有用性-積極的傾聴と痛みを受容-. *ペインクリニック* 2014; 35:1227-1230
12. \*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*, 2015; 11:53.
13. 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

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

- chorda tympani nerve injury. *Neuroreport*, 2015; 30:856-861.
14. 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*, 2015; 304:240-249.
  15. 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.*, 2015; Published online DOI 10.1007/s11418-015-0929-1
  16. \*Ikeda-Miyagawa Y, Kobayashi K, Yamanaka H, Okubo M, Wang S, Dai Y, Yagi H, Hirose M, Noguchi K. Peripherally increased artemin is a key regulator of TRPA1/V1 expression in primary afferent neurons. *Mol. Pain*, 2015;11:8
  17. Shan J, Oshima T, Muto T, Yasuda K, Fukui H, Watari J, Nakanishi K, Miwa H. Epithelial-derived nuclear IL-33 aggravates inflammation in the pathogenesis of reflux esophagitis. *J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):414-23.
  18. Kondo T, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Okada H, Watari J, Miwa H. The Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Diclofenac Reduces Acid-Induced Heartburn Symptoms in Healthy Volunteers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;13(7):1249-1255.e1
  19. \*Youn YH, Choi EJ, Lee YH, Oshima T, Miwa H, Park H. The effects of 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor agonist, buspirone on the gastric fundus accommodation in an animal model using guinea pigs. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Apr;27(4):532-41.
  20. Oshima T, Miwa H. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Japan and in the world. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jul 30;21(3):320-9.
  21. \*Wu L, Oshima T, Shan J, Sei H, Tomita T, Ohda Y, Fukui H, Watari J, Miwa H. PAR-2 activation enhances weak acid-induced ATP release through TRPV1 and ASICs sensitization in human esophageal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Oct 15;309(8):G695-702. doi: 10.1152/ajpgi.00162.2015.
  22. Oshima T, Miwa H. Irritable bowel syndrome: what physicians should know? *J Neurosci Rural Pract*. 2015 Oct-Dec;6(4):467-8. doi: 10.4103/0976-3147.168422.
  23. Sakuma R, Kawahara M, Nakano-Doi A, Takahashi A, Tanaka Y, Narita A, Kuwahara-Otani S, Hayakawa T, Yagi H, Matsuyama T, Nakagomi T. <Brain pericytes serve as microglia-generating multipotent vascular stem cells following ischemic stroke> *Journal of Neuroinflammation* 13(1):57 03/2016
  24. Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, Sakuma R, Lu S, Narita A, Kawahara M Taguchi A, Matsuyama T. <Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells.> *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 33(6):1962-74 2015
  25. Taguchi A, Sakai C, Soma T, Kasahara Y, Stern D, Kajimoto K, Ihara M, Daimon T, Yamahara K, Doi K, Kohara N, Nishimura H, Matsuyama T, Naritomi H, Sakai N, Nagatsuka K. Intravenous Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation for Stroke: Phase1/2a Clinical Trial in a Homogeneous Group of Stroke Patients. *Stem cells and Development*, 2015.10:24(19):2207-18
  26. Hashimoto K, Miyawaki H, Iwayama S, Kariya N, Tataru T, Hirose M. Comparison of the level of intraoperative nociception between laparoscopic and open hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 358-362
  27. Hashimoto K, Iwayama S, Sano Y, Tataru T, Hirose M. Preoperative anxiety induces no clinically relevant effect on intraoperative nociceptive levels during breast surgery under general anesthesia. *J Anesth*. 2015; 29: 967-970
  28. Kuroda Y, Kato-Kogoe N, Tasaki E, Yuasa-Sunagawa M, Yamanegi K, Nakasyo K, Nakase I, Futaki S, Tohyama Y, Hirose M. Suppressive effect of membrane-permeable peptides derived from autophosphorylation sites of the IGF-1 receptor on breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:24-33
  29. Tsunetoh T, Moriyama K, Hirose M. Factors Affecting Outcome of Spinal Cord Stimulation in Pain Associated with Failed Back Surgery Syndrome. *Journal of Pain and Relief*.

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

- 2015;4:198
30. 助永 憲比古, 棚田 大輔, 恒遠 剛示, 中野 範, 佐藤 和美, 廣瀬 宗孝. オピオイドが有効であった身体症状性障害が疑われた小児の慢性痛の2症例. 日本臨床麻酔学会誌. 2015; 35: 439-441
  31. Maruo Keishi, Tachibana Toshiya, Inoue Shinichi, Arizumi Fumihiro, Yoshiya Shinichi. Prognostic factors of surgical outcome after spinous process-splitting laminectomy for lumbar spinal stenosis. Asian spine journal 2015;9(5):705-12
  32. Kanto Ryo, Nakayama Hiroshi, Nishio Shoji, Fujihara Yuki, Takeda yu, Fukunishi Shigeo, Yoshiya Shinichi, Tachibana Toshiya. Morphology of acetabulum and femoral head-neck junction in hip dysplasia which underwent rotational acetabular osteotomy. Open Journal of Orthopedics 2015;5(5):126-34
  33. Maruo Keishi, Tachibana Toshiya, Inoue Shinichi, Arizumi Fumihiro, Yoshiya Shinichi. Hemothorax caused by the trocar tip of the rod inserter after minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion: case report. Journal of neurosurgery. Spine 2015;24(3):394-7
  34. Tsuji Shotaro, Inoue Shinichi, Tachibana Toshiya, Maruo Keishi, Arizumi Fumihiro, Yoshiya Shinichi. Post-traumatic torticollis due to odontoid fracture in a patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A case report. Medicine 2015;94(36):e1478
  35. Yamanaka H, Kobayashi K, Okubo M, Noguchi K. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator. Neuroscience, 2016; 314:189-199
  36. Kogure Y, Wang S, Tanaka K, Hao Y, Yamamoto S, Nishiyama N, Noguchi K, Dai Y. Elevated H2 O2 levels in trinitrobenzene sulfate-induced colitis rats contributes to visceral hyperalgesia through interaction with the transient receptor potential ankyrin 1 cation channel. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;31(6):1147-53.
  37. \*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. 2016 Apr 12;11(4):e0153375.
  38. Wang S, Yamamoto S, Kogure Y, Zhang W, Noguchi K, Dai Y. Partial Activation and Inhibition of TRPV1 Channels by Evodiamine and Rutaecarpine, Two Major Components of the Fruits of Evodia rutaecarpa. J Nat Prod. 2016 May 27;79(5):1225-30.
  39. Hayakawa T, Hata M, Kuwahara-Otani S, Yamanishi K, Yagi H, Okamura H. Fine structure of interleukin 18 (IL-18) receptor-immunoreactive neurons in the retrosplenial cortex and its changes in IL18 knockout mice. J Chem Neuroanat. 2016 Dec;78:96-101.
  40. Li W, Jin D, Hata M, Takai S, Yamanishi K, Shen W, El-Darawish Y, Yamanishi H, Okamura H. Dysfunction of mitochondria and deformed gap junctions in the heart of IL-18-deficient mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016 Aug 1;311(2):H313-25.
  41. Miwa H, Koseki J, Oshima T, Hattori T, Kase Y, Kondo T, Fukui H, Tomita T, Ohda Y, Watari J. Impairment of gastric accommodation induced by water-avoidance stress is mediated by 5-HT2B receptors. Neurogastroenterol Motil. 2016 May;28(5):765-78.
  42. Wu L, Oshima T, Tomita T, Ohda Y, Fukui H, Watari J, Miwa H. Serotonin disrupts esophageal mucosal integrity: an investigation using a stratified squamous epithelial model. J Gastroenterol. 2016 Nov;51(11):1040-1049.
  43. \*Shan J, Oshima T, Wu L, Fukui H, Watari J, Miwa H. Interferon  $\gamma$ -Induced Nuclear Interleukin-33 Potentiates the Release of Esophageal Epithelial Derived Cytokines. PLoS One. 2016 Mar 17;11(3):e0151701. doi: 10.1371/journal.pone.0151701. eCollection 2016.
  44. \*Sei H, Oshima T, Shan J, Wu L, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Esophageal Epithelial-Derived IL-33 Is Upregulated in Patients with Heartburn. PLoS One. 2016 Apr 25;11(4):e0154234. doi: 10.1371/journal.pone.0154234. eCollection 2016.

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

45. Oshima T, Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol.* 2016 Aug;51(8):768-78. Review.
46. Isihimoto H, Oshima T, Sei H, Yamasaki T, Kondo T, Tozawa K, Tomita T, Ohda Y, Fukui H, Watari J, Miwa H. Claudin-2 expression is upregulated in the ileum of diarrhea predominant irritable bowel syndrome patients. *J Clin Biochem Nutr.* 2017 Mar;60(2):146-150.
47. Ikeo K, Oshima T, Sei H, Kondo T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Acotiamide improves stress-induced impaired gastric accommodation. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Nov 14. [Epub ahead of print]
48. Wu L, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Adenosine triphosphate induces P2Y2 activation and IL-8 release in human esophageal epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec 15. doi: 10.1111/jgh.13672. [Epub ahead of print]
49. Nakano-Doi A, Nakagomi T, Sakuma R, Takahashi A, Tanaka Y, Kawamura M, Matsuyama T. Expression patterns and phenotypic changes regarding stemness in brain pericytes in health and disease, *Journal of stem cell research & therapy* 2016; 6-3:1-7
50. Kasahara Y, Yamahara K, Soma T, Stern DM, Nakagomi T, Matsuyama T, Taguchi A. Transplantation of hematopoietic stem cells: intra-arterial versus intravenous administration impacts stroke outcomes in a murine model. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 2016;176:69-80
51. Wada T, Sawano T, Tanaka T, Furuyama T, Fukumoto M, Yamaguchi W, Saino O, Takeda Y, Kogo M, Matsuyama T, Inagaki S. Absence of Sema4D improves oligodendrocyte recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Neurosci Res.* 2016 Jul;108:6-11.
52. Sukenaga N, Ikeda-Miyagawa Y, Tanada D, Tunetoh T, Nakano S, Inui T, Satoh K, Okutani H, Noguchi K, Hirose M. Correlation between DNA methylation of TRPA1 and chronic pain states in human whole blood cells. *Pain Med.* 2016; 17: 1906-1910
53. Tachibana Toshiya, Maruo Keishi, Inoue Shinichi, Arizumi Fumihiro, Kusuyama Kazuki, Yoshiya Shinichi. Use of pain drawing as an assessment tool of sciatica for patients with single level lumbar disc herniation." *SpringerPlus*, 2016; 5 (1): 1312. doi:10.1186/s40064-016-2981-z.
54. Toshiya Tachibana, Keishi Maruo, Fumihiro Arizumi, Kazuki Kusuyama, Kazuya Kishima and Shinichi Yoshiya. Pharmacological Interventions for Neuropathic Pain Associated with Compressive Myelopathy: *J Pain Relief* 2016, 5:258. doi:10.4172/2167-0846.1000258
55. Maruo Keishi, Moriyama Tokuhide, Tachibana Toshiya, Inoue Shinichi, Arizumi Fumihiro, Kusuyama Kazuki, Yoshiya Shinichi. Prognosis and adjacent segment disease after lumbar spinal fusion surgery for destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2016;1:1-5
56. Toshiya Tachibana, Keishi Maruo, Shinichi Inoue, Fumihiro Arizumi, Kazuki Kusuyama, Shinichi Yoshiya. A new concept for making decisions regarding the surgical approach for spinal meningiomas: The T-line, a preliminary study. *Interdisciplinary Neurosurgery* 3: 11-14, 2016
57. Arizumi Fumihiro, Inoue Shinichi, Tachibana Toshiya, Maruo Keishi, Yoshiya Shinichi. A sewing needle in contact with the cervical dura mater and vertebral artery: A case report. *Medicine* 2016;95(52):e5764-6
58. Horinouchi Yutaka, Tachibana Toshiya, Maruo Keishi, Inoue Shinichi, Arizumi Fumihiro, Kusuyama Kazuki, Yoshiya Shinichi. A cervical myelopathy associated with an anomaly of the axis: Two case reports of invaginated spinous process of the axis with spina bifida into the spinal canal. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2016;21(4):557-61
59. Kuwahara-Otani S, Maeda S, Kobayashi K, Minato Y, Tanaka K, Yamanishi K, Hata M, Li W, Hayakawa T, Noguchi K, Okamura H, Yagi H. Interleukin-18 and its receptor are expressed in gonadotropin-releasing hormone neurons of mouse and rat forebrain. *Neurosci Lett.* 2017 Mar 31. pii: S0304-3940(17)30281-1.

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

60. \*Kondo T, Sei H, Yamasaki T, Tomita T, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. A novel prostanoid EP1 receptor antagonist, ONO-8539, reduces acid-induced heartburn symptoms in healthy male volunteers: a randomized clinical trial. J Gastroenterol. 2017 Jan 24. doi: 10.1007/s00535-017-1308-3. [Epub ahead of print]
61. Hideshi Yagi, Tetsuji Takabayashi, Min-Jue Xie, Kazuki Kuroda, Makoto Sato. Subcellular distribution of non-muscle myosin IIb is controlled by FILIP through Hsc70. PLOS ONE 2017;12(2):e0172257
62. Ryo Iwakura, Toshiya Tachibana, Keishi Maruo, Fumihito Arizumi, Kazuki Kusuyama, Kazuya Kishima, Shinichi Yoshiya. Benign metastasizing leiomyoma mimicking dumbbell tumor of the spine: A report of two cases. Interdisciplinary Neurosurgery, 2017; 7, March, 71-72.
63. \*Kanda H, Kobayashi K, Yamanaka H, Okubo M, **Noguchi K**. Microglial TNF $\alpha$  Induces COX2 and PGI2 Synthase Expression in Spinal Endothelial Cells during Neuropathic Pain. eNeuro. 4(2) 0064-17, 2017.

#### <図書>

1. 山中博樹, 野口光一. 痛みの病態生理 (基礎編). レジデント 2014;7(12):6-17
2. 大島忠之, 三輪洋人. IV. FDの治療. 日本のガイドラインからみたFDの一般的推奨治療とは? 機能性ディスペプシア. 日本人に適した診療を求めて (荒川哲男 監修, 富永和作 編集) 107-115 (総頁 158) A5, フジメディカル出版, 大阪. 2014年11月1日発行
3. 廣瀬 宗孝. 局所麻酔の準備. 安全な小外科手術のための局所麻酔を求めて 克誠堂出版、東京、2014, 43-55
4. 廣瀬 宗孝. 今後臨床応用が期待される薬物. 新戦略に基づく周術期の疼痛管理 中山書店、東京、2014, 203-209
5. 廣瀬 宗孝. 抗NGF抗体. 痛みのScience & Practice 5 痛み診療キーポイント 文光堂、東京、2014, 40
6. 廣瀬 宗孝. III. 部位別にみた痛みの鑑別診断 7. 顔面痛 Facial pain. 日本医師会雑誌、東京、2014, S130-S131
7. 戴毅, 野口光一. イオンチャンネルと痛み. Locomotive Pain Frontier 2015;4:18-24
8. 恒遠 剛示, 廣瀬 宗孝. 慢性疼痛治療 オピオイド鎮痛薬の必須知識. 慢性疼痛治療 現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識. 医薬ジャーナル社、東京、2015, 106-115.
9. 廣瀬 宗孝, 恒遠 剛示. 患者選択. 慢性疼痛治療 現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識. 医薬ジャーナル社、東京、2015, 87-95
10. 大島忠之, 三輪洋人. 鎮痙薬. 治療薬ハンドブック 2016. (高久史磨 監修, 堀 正二, 菅野健太郎, 門脇 孝, 乾 賢一, 林 昌洋 編集) 472-477 (総頁 1624) B6, じほう, 東京. 2016年1月15日発行
11. 大島忠之, 三輪洋人. 上腹部症状の原因臓器としての十二指腸, バロスタット検査, 機能性ディスペプシア. プリンシプル消化器疾患の臨床1 食道・胃・十二指腸の診療アップデート (佐々木裕 総編集) 47-49, 124-125, 216-219 (総頁 330) A4, 中山書店. 2017年2月20日発行

#### 総説

12. 近藤 隆, 大島忠之, 富田寿彦, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 胸やけ症状発現メカニズムへのプロスタグランジンE2の関与(解説). Therapeutic Research(0289-8020)35巻4号 Page393-399(2014.04)
13. 大島忠之, 三輪洋人. 【機能性ディスペプシア (FD) 診療のこれから】 FDにおける消化管運動機能異常(解説/特集). 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)111巻6号 Page1071-1078(2014.6)
14. 大島忠之, 三輪洋人. 【機能性ディスペプシアと過敏性腸症候群の実地診療 器質的疾患を否定しても残る症状にどう対処するか】 機能性消化管疾患の日常診療に必要な具体的知識とその活用 機能性ディスペプシア (FD) 診療ガイドライン 2014(解説/特集). Medical Practice (0910-1551)31巻8号 Page1255-1258(2014.08)
15. 大島忠之, 三輪洋人. 【慢性胃炎保険適用後の Helicobacter pylori 感染症診療の変化】 わが国の機能性ディスペプシアの治療戦略は変化したか?(解説/特集). Helicobacter Research(1342-4319)18巻4号 Page339-344(2014.08)

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

16. 大島忠之, 三輪洋人. 【機能性ディスぺプシア (FD)-新たなガイドラインと適切な診療戦略】 FD の治療 新たなガイドラインのポイントと適切な進め方 (解説/特集). 消化器の臨床 (1344-3070)17 巻 5 号 Page481-486 (2014. 10)
17. 大島忠之, 三輪洋人. 【機能性消化管疾患-病態の解明と新たな治療】 機能性消化管疾患診療ガイドライン Rome 基準との比較から 機能性ディスぺプシア (解説/特集). 臨床消化器内科 (0911-601X)30 巻 2 号 Page153-159 (2015. 01)
18. 大島忠之, 三輪洋人. 【機能性胃腸障害のすべて】 NERD と機能性胸やけ 機能性胸やけの病態どこまでわかっている? (解説/特集). 医学のあゆみ (0039-2359)252 巻 6 号 Page669-674 (2015. 02)
19. 近藤 隆, 大島忠之, 富田寿彦, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人, NSAIDの食道粘膜内PGE2と胸やけ症状への効果 (解説). 潰瘍 (0916-3301)42巻 Page16-18 (2015. 05)
20. 大島忠之, 三輪洋人. 【酸関連疾患-最新の診断・治療動向-】 酸関連疾患治療薬の有用性 抗不安薬・抗うつ薬 (解説/特集). 日本臨床 (0047-1852)73 巻 7 号 Page1185-1189 (2015. 07)
21. 大島忠之, 三輪洋人. 【京都国際胃炎コンセンサス会議で明らかになったこととは何か】 ディスぺプシア症状を有するヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 除菌治療の位置づけ (解説/特集). Helicobacter Research (1342-4319)19 巻 3 号 Page255-259 (2015. 06)
22. 大島忠之, 三輪洋人. 【機能性消化管障害-気のせいでない科学の裏付けと最新治療-】 機能性胃腸症 (FD) 慢性胃炎と FD 何が違うの?本当に違うの? (解説/特集). 診断と治療 (0370-999X)103 巻 8 号 Page1005-1009 (2015. 08)
23. 大島忠之, 三輪洋人. ストレスと機能性消化管障害 (解説). 日本職業・災害医学会会誌 (1345-2592)63 巻 5 号 Page270-275 (2015. 09)
24. 大島忠之, 三輪洋人. 医学と医療の最前線 機能性ディスぺプシアの最近の話題 (解説). 日本内科学会雑誌 (0021-5384)104 巻 11 号 Page2428-2435 (2015. 11)
25. 大島忠之, 三輪洋人. 【タイトジャンクションの異常と消化管疾患】 食道疾患とタイトジャンクション (解説/特集). G. I. Research (0918-9408)23 巻 6 号 Page479-487 (2015. 12)
26. 大島忠之, 三輪洋人. 【難治性逆流性食道炎/NERD を診る】 難治性逆流性食道炎/NERD に対する抗うつ薬・抗不安薬の効果と治療の実際 (解説/特集). 消化器の臨床 (1344-3070)19 巻 2 号 Page146-151 (2016. 04)
27. 大島忠之, 三輪洋人. 【臨床データからみた機能性消化管障害へのアプローチ】 機能性消化管障害と酸分泌 (解説/特集). 日本消化器病学会雑誌 (0446-6586)113 巻 10 号 Page1682-1691 (2016. 10)
28. 近藤 隆, 大島忠之, 戸澤勝之, 富田寿彦, 應田義雄, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 胸やけ症状発現メカニズムの解明 (解説). 兵庫医科大学医学会雑誌 (0385-7638)41 巻 1 号 Page25-29 (2016. 12)
29. Hirose M, Kuroda Y, Murata E. NGF/TrkA signaling as a therapeutic target for pain. Pain Pract 2016;16:175-182
30. \*廣瀬 宗孝, 助永 憲比古, 岡野 一郎, 岡野 紫, 中野 範, 恒遠 剛示, 棚田 大輔, 佐藤 和美, 乾 貴絵. 慢性痛における血液中の脳由来神経栄養因子BDNFの役割. 日本ペインクリニック学会誌. 2016; 23:507-15.
31. 廣瀬 宗孝. 神経障害性疼痛の定義を臨床ではどのように活用すればよいですか : これであなともエキスパートの仲間入り. LiSA. 2017; 24:110-5.

#### <学会発表>

1. 食道電気刺激法を用いた食道知覚の部位別評価. 櫻井 淳, 山崎尊久, 瀧本真弓, 池尾光一, 田村彰朗, 原 謙, 滝 正登, 南堂吉紀, 浅野晴紀, 豊島史彦, 池原久朝, 富田寿彦, 大島忠之, 福井広一, 中村志郎, 渡 二郎, 三輪洋人. 第100回日本消化器病学会総会 (一般演題 口演0-065) (2014. 4. 24. 東京国際フォーラム, 東京)
2. Oshima T, Koseki J, Shan J, Ikeo K, Fukui H, Watari J, Hattori T, Kase Y, Miwa H. Serotonin 2B receptor is involved in the stress-induced inhibition of gastric accommodation in conscious guinea pigs. Sa1334 (Digestive Disease Week 2014. 5. 3. 2014. Chicago, Illinois, USA)
3. Miwa H, Koseki J, Yamasaki T, Toyoshima F, Ikehara H, Hattori T, Kase Y, Oshima T. Improvement effect of rikkunshito mediated by serotonin 2B receptor antagonism in

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

- inhibition of gastric accommodation. (Digestive Disease Week 2014. 5. 6. 2014. Chicago, Illinois, USA)
4. Oshima T, Shan J, Muto T, Yasuda K, Fukui H, Watari J, Nakanishi K, Miwa H. Esophageal epithelial-derived IL-33 acts as an exaggerator of inflammation in the pathogenesis of GERD. Tu1883 (Digestive Disease Week 2014. 5. 6. 2014. Chicago, Illinois, USA)
  5. Sei H, Oshima T, Shan J, Kamiya N, Wu L, Taki M, Nando Y, Yamasaki T, Toyoshima F, Sakurai J, Ikehara H, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Esophageal epithelial-derived intracellular IL-33 exaggerates inflammation in the pathogenesis of reflux esophagitis. (P1.05 Gastro-Esophageal Reflux Disease, P1.05.03) (14th World Congress of the International Society for Disease of the Esophagus 2014. 9. 23. 2014. The Westin Bayshore, Vancouver, Canada)
  6. 廣瀬 宗孝. 悪性腫瘍増殖抑制作用を併せ持つ新しいがん性痛治療薬となりうるTrkA受容体拮抗薬の開発. 日本麻酔科学会第61回大会、横浜、2014/05/15
  7. 野口光一. 神経障害性疼痛の最近の知見を考察する (ランチョンセミナー) 第36回日本疼痛学会 2014.6.20 大阪
  8. 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 第36回日本疼痛学会 2014.6.20 大阪
  9. 野口光一. 痛みの分子メカニズム研究と創薬について 第48回日本ペインクリニック学会 2014.7.26 東京 京王プラザホテル
  10. 楠山一樹, 橘 俊哉, 山中博樹, 吉矢晋一, 野口光一. 脊髄損傷モデルにおけるカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta -1$ サブユニットの発現 第37回日本神経科学大会 2014.9.11 横浜
  11. 小林希実子, 神田浩里, 山中博樹, 八木秀司, 大久保正道, 野口光一. 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 横浜
  12. 八木秀司, 佐藤 真, 野口光一. 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 横浜
  13. 廣瀬 宗孝. 慢性術後痛の予防法とその展望. 兵庫県麻酔ペインクリニック医会、神戸、2014/09/27
  14. K.Kanda, Kobayashi K, Yamanaka H, Noguchi K. Glial TNF alpha induces COX-2 expression and PG12 synthesis in the spinal endothelial cells in neuropathic pain (ポスター) 15th World Congress on Pain 2014.10.9 Buenos Aires
  15. Kawamura Miki, Yagi Hideshi, Nakagomi Takayuki, Maeda Mitsuyo, Sakuma Rika, Kawahara Maiko, Kitagawa Kazuo, Mochizuki Hideki, Matsuyama Tomohiro, NEURAL DIFFERENTIATION OF CD31-POSITIVE CELLS DERIVED FROM CEREBRAL CORTEX IN MOUSE EMBRYO, 9th World Stroke Congress, 2014.10.23, Istanbul
  16. Nakata Masayo, Momota Yoshihiro, Nakagomi Takayuki, Sakuma Yasushi, Matsuyama Tomohiro, MILD ISCHEMIC INSULT PROMOTES NEUROGENESIS IN THE CEREBRAL CORTEX, 9th World Stroke Congress, 2014.10.23, Istanbul
  17. Sakuma Rika, Nakagomi Takayuki, Kawahara Maiko, Kasahara Yukiko, Taguchi Akihiko, Tamura Yasuhisa, Kataoka Yosky, Matsuyama Tomohiro, NG2 PROTEOGLYCAN-EXPRESSING CELLS AS MULTIPOTENT STEM CELLS FOLLOWING CEREBRAL INFARCTION, 9th World Stroke Congress, 2014.10.23, Istanbul
  18. Shibata Hiroki, Nakagomi Takayuki, Sakuma Yasushi, Matsuyama Tomohiro, ENDOGENOUS NEUROGENESIS IN POST-STROKE SECONDARY DEGENERATION, 9th World Stroke Congress, 2014.10.23, Istanbul
  19. NSAIDの食道粘膜内PGE2と胸やけ症状への効果. 近藤 隆, 大島忠之, 山崎尊久, 河野友彰, 豊島史彦, 戸澤勝之, 池原久朝, 應田義雄, 富田寿彦, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 第42回日本潰瘍学会 (シンポジウムII S2-2) (2014.10.31. 慶應義塾大学 芝共キャンパス, 東京) 主題名: 臨床現場が求める薬と企業が開発する薬の融合
  20. PAR-2によるTRPV1の活性化は酸刺激による食道上皮からのATP放出を増強する. 伍 丽萍, 大島忠之, 単 晶, 清 裕生, 小川智広, 河野友彰, 豊島史彦, 戸澤勝之, 池原久朝, 應田義雄, 富田寿彦, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 第16回日本神経消化器病学会 (一般演題3 基礎 (2) 03-2) (2014.11.6. 学術総合センター, 東京)

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

21. アコチアミドは胃適応性弛緩反応を誘導する. 池尾光一, 大島忠之, 清 裕生, 伍 丽萍, 小川智広, 河野友彰, 豊島史彦, 戸澤勝之, 池原久朝, 應田義雄, 富田寿彦, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 第16回日本神経消化器病学会 (一般演題3 基礎 (2) 03-3) (2014. 11. 6. 学術総合センター, 東京)
22. Tozawa K, Oshima T, Shan J, Yamasaki T, Kondo T, Kono T, Toyoshima F, Ikehara H, Ohda Y, Tomota T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Regulation of Esophageal Epithelial-derived Cytokines by IL-33. (Poster) (The 4th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology and Motility Association (ANMA 2015) 2. 8. 2015. Delhi, India)
23. 野口光一. TRPA1/V1チャネルの調節機構. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会 2015. 3. 21 神戸
24. 機能性ディスペプシアにおける胃適応性弛緩反応とアコチアミドの作用. 大島忠之, 池尾光一, 三輪洋人. 第101回日本消化器病学会総会 (ワークショップW2-8) (2015. 4. 23. 仙台国際センター, 宮城) 主題名: 機能性ディスペプシア診療の現状と将来
25. 胸やけ症状発現メカニズムにおけるプロスタグランジンE2の関与. 近藤 隆, 大島忠之, 山崎尊久, 河野友彰, 豊島史彦, 戸澤勝之, 池原久朝, 大台, 富田寿彦, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 第101回日本消化器病学会総会 (0-259) (2015. 4. 23. 仙台国際センター, 宮城)
26. Wu L, Oshima T, Shan J, Sei H, Ogawa T, Kono T, Toyoshima F, Tozawa K, Ikehara H, Ohda Y, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. TRPV1 and ASICs exacerbate acid-induced ATP release through PAR-2 activation. (IT-P-04) (The 3rd JSGE International Topic Conference. 4. 25. 2015. Sendai, Miyagi)
27. Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Sato Y, Otani K, Yamahara K, Ihara M, Hradashiba M, Ikeda T, Matsuyama T, Intravenous administration of umbilical cord blood CD34+ cells ameliorates brain injury in a mouse model of neonatal stroke, ASPR2015 The 11th Asian Society for Pediatric Research, 2015. 4. 14-17 Osaka
28. 助永 憲比古, 廣瀬 宗孝, 恒遠 剛示. 単回の硬膜外ブロック療法中に生じた硬膜外膿瘍の1例. 日本区域麻酔学会第2回学術集会、群馬県高崎市、2015/4/25
29. 恒遠 剛示, 助永 憲比古, 廣瀬 宗孝. 頸椎神経根症による急性痛に対する持続硬膜外チュービングの有効性. 日本区域麻酔学会第2回学術集会、群馬県高崎市、2015/4/25
30. 恒遠 剛示, 助永 憲比古, 棚田 大輔, 中野 範, 廣瀬 宗孝. 強皮症による手指レイノー症状に対して脊髄刺激療法が奏功している1症例. 第45回関西ペインクリニック学会学術集会、大阪、2015/5/16
31. Sei H, Oshima T, Shan J, Wu L, Kondo T, Kono T, Toyoshima F, Tozawa K, Ikehara H, Ohda Y, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Upregulation and the regulation of esophageal epithelial-derived IL-33 in non-erosive reflux disease. Mo1923 (Digestive Disease Week 2015. 5. 18. 2015. Washington, DC. USA)
32. Ikeo K, Oshima T, Sei H, Wu L, Kondo T, Kono T, Toyoshima F, Tozawa K, Ikehara H, Ohda Y, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Acotiamide Improves Stress-Induced Impaired Gastric Accommodation. Tu1436 (Digestive Disease Week 2015. 5. 18. 2015. Washington, DC. USA)
33. Wu L, Oshima T, Shan J, Sei H, Ogawa T, Kono T, Toyoshima F, Tozawa K, Ikehara H, Ohda Y, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. PAR-2 activation enhances acid-induced ATP release through TRPV1 and ASICs sensitization in human esophageal epithelial cells. (AGA Research Forum: GERD pathogenesis #504 154 - WCC) (Digestive Disease Week 2015. 5. 18. 2015. Washington, DC. USA)
34. Tsunetoh T, Moriyama K, Hirose M. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome-Prognostic factors for long-term outcomes-. International Neuromodulation Society 12th World Congress, Montreal, Canada 2015. 6. 9
35. 棚田 大輔, 乾 貴絵, 中村 豪志, 高橋 幹子, 助永 憲比古, 恒遠 剛示, 中野 範, 廣瀬 宗孝. 当院におけるメサドン処方例(18例)の検討. 第20回日本緩和医療学会学術大会、神奈川県横浜市、2015/6/19
36. 棚田 大輔, 乾 貴絵, 西井 理恵, 前林 憲誠, 東 由美子, 金尾 久美, 中村 豪志, 高橋 幹子, 曾田 幸一朗, 西村 裕美子, 廣瀬 宗孝. がん患者の苦痛のスクリーニングの有用性と課題. 第20回日本緩和医療学会学術大会、神奈川県横浜市、2015/6/20

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

37. 王 勝蘭, 山本 悟史, 野口 光一, 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 熊本
38. 小暮 洋子, 王 勝蘭, 山本 悟史, 戴 毅, 野口 光一. TNBS 誘発性大腸炎モデルラットの内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 熊本
39. 神田 浩里, 小林 希実子, 山中 博樹, 大久保 正道, 野口 光一. 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 熊本
40. 恒遠 剛示. 脊髄刺激療法を行った腰部脊柱管狭窄症5症例の検討. 日本ペインクリニック学会第49回大会、大阪、2015/7/24
41. 棚田 大輔, 助永 憲比古, 恒遠 剛示, 中野 範, 廣瀬 宗孝. 広範囲のがん性痛を伴う悪性胸膜中皮腫に2カ所のくも膜下フェノールブロックを施行した1症例. 日本ペインクリニック学会第49回大会、大阪、2015/7/25
42. 助永 憲比古, 廣瀬 宗孝, 恒遠 剛示, 棚田 大輔, 中野 範, 佐藤 和美, 乾 貴絵. DNAマイクロアレイを用いた慢性痛患者の末梢血細胞における遺伝子発現の検討. 日本ペインクリニック学会第49回大会、大阪、2015/7/25
43. 廣瀬 宗孝, 助永 憲比古, 棚田 大輔, 恒遠 剛示, 中野 範, 宮脇 弘樹, 佐藤 和美, 乾 貴絵, 池田 慈子. 慢性痛患者の末梢血細胞における神経栄養因子とその受容体の遺伝子発現およびDNAメチル化の検討. 日本ペインクリニック学会第49回大会、大阪、2015/7/25
44. 藤谷昌司, 張素香, 金光慶高, 山下俊英. Candidate gene determination of 16p13.11 microduplication syndrome 第38回日本神経科学大会 2015. 7. 28神戸
45. Oshima T. IL4 in Barrett' s esophagus. Session 22 Immunomodulators of esophageal mucosal damage. (World Organization for Specialized Studies on Diseases of the Esophagus (OESO) 13th World Conference. 9. 2. 2015. Grimaldi Forum, Monaco)
46. Tomohiro Matsuyama, Shuji Kubo, Akiko Nakano-Doi, Rika Sakuma, Shan Lu, Aya Narita, Maiko Kawahara, Miki Kawamura, Akihiko Taguchi, Takayuki Nakagomi <Brain Vascular Pericytes Acquire Stemness Following Ischemic Insult >General Lecture The European Stroke Organisation Conference 2015 Glasgow, UK
47. 非びらん性食道胃逆流症におけるIL-33の発現と炎症性サイトカインの産生に関する検討. 清裕生, 大島忠之, L. Wu, 山崎尊久, 近藤 隆, 河野友彰, 豊島史彦, 戸澤勝之, 池原久朝, 富田寿彦, 應田義雄, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 第57回日本消化器病学会大会 (JDDW 2015) (消P-10) (2015. 10. 8. グランドプリンス新高輪, 東京)
48. 過敏性腸症候群モデルマウスにおけるホスホジエステラーゼ2Aと内臓知覚過敏との関連. 近藤 隆, 山崎尊久, 河野友彰, 豊島史彦, 戸澤勝之, 池原久朝, 富田寿彦, 應田義雄, 福井広一, 渡 二郎, J. Pasricha, 三輪洋人. 第57回日本消化器病学会大会 (JDDW 2015) (消P-380) (2015. 10. 8. グランドプリンス新高輪, 東京)
49. Kondo T, Sei H, Yamasaki T, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Okada H, Watari J, Miwa H. A novel prostanoid EP1 receptor antagonist ONO-8539 reduces acid-induced heartburn symptoms in healthy volunteers. (Free paper session OP276) (22th United European Gastroenterology Week (UEGW2015). 10. 27. 2015. Barcelona, Spain)
50. 野口 光一. 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 名古屋
51. 食道上皮細胞内のIL-33は胃食道逆流症の増悪に関与する. 大島忠之, 単 晶, ウ リピン, 清裕生, 原 謙, 小川智広, 山崎尊久, 奥川卓也, 河野友彰, 近藤 隆, 池原久朝, 上山茂充, 谷口友佳子, 富田寿彦, 應田義雄, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 合同学術集会2015 第17回日本神経消化器病学会 (OP2-1) (2015. 11. 12. 沖縄科学技術大学院大学, 沖縄)
52. セロトニンは、食道上皮層バリア機能を変化させる. ウ リピン, 大島忠之, 清裕生, 谷口友佳子, 山崎尊久, 奥川卓也, 河野友彰, 近藤 隆, 戸澤勝之, 池原久朝, 上山茂充, 富田寿彦, 應田義雄, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 合同学術集会2015 第17回日本神経消化器病学会 (OP2-3) (2015. 11. 12. 沖縄科学技術大学院大学, 沖縄)
53. EP1受容体拮抗薬 -ONO-8539- の胸やけ症状に対する効果検討. 近藤 隆, 清裕生, 山崎尊久, 奥川卓也, 小林正弥, 河野友彰, 戸澤勝之, 池原久朝, 谷口友佳子, 上山茂充, 富田寿彦, 應田義雄, 大島忠之, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 合同学術集会2015 第17回日本神経消化器病学会 (OP7-2) (2015. 11. 12. 沖縄科学技術大学院大学, 沖縄)
54. 機能性ディスペプシアにおける十二指腸粘膜の炎症細胞浸潤. 清裕生, 大島忠之, ウ リピン, 原 謙, 小川智広, 山崎尊久, 奥川卓也, 近藤 隆, 河野友彰, 戸澤勝之, 池原久朝, 谷口

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

- 友佳子, 上山茂充, 富田寿彦, 應田義雄, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 合同学術集会2015 第17回日本神経消化器病学会 (OP13-1) (2015. 11. 12. 沖縄科学技術大学院大学, 沖縄)
55. 酸関連・非酸関連上腹部症状発現のメカニズム. 大島忠之, ウ リピン, 清 裕生, 近藤 隆, 三輪洋人. 合同学術集会2015 第17回日本神経消化器病学会 (スポンサードシンポジウム4) (2015. 11. 13. 沖縄科学技術大学院大学, 沖縄) 主題名: 改訂GERDガイドラインから考える機能性消化管障害の複合-酸関連上腹部症状と酸非関連上腹部症状-
56. Hirose M, Sukenaga N, Tsunetoh T, Nakano S, Tanada D. Serum BDNF Concentration Correlates with the Number of Neuropathic Pain Symptoms in Patients with Chronic Low Back Pain. American Academy of Pain Medicine' s 32nd Annual Meeting. Palm Springs, USA 2016. 2. 19
57. 田中 宏一, 大谷 佐知, 前田 誠司, 湊 雄介, 八木 秀司. ラット腹膜の知覚神経線維網の中樞投射. (一般) 第121回日本解剖学会全国学術集会 2016. 3 郡山
58. 早川徹 秦正樹 大谷佐知 八木秀司 岡村春樹. 脳梁膨大後部皮質のinterleukin18(IL18) 受容体免疫陽性神経の微細構造とIL18ノックアウトマウスにおける変化. 第121回日本解剖学会全国学術集会 2016. 3 郡山
59. 胃食道逆流症における食道上皮細胞内IL-33の役割. 大島忠之, 清 裕生, 三輪洋人. 第102回日本消化器病学会総会 (ワークショップ4 W4-6) (2016. 4. 23. 京王プラザホテル, 東京) 主題名: 難治性GERDの病態から考える治療戦略
60. Wu L, Oshima T, Ohda Y, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. The role of serotonin in reflux-induced esophageal mucosal injury in human esophageal epithelial cells. Su1103 (Digestive Disease Week 2016. 5. 22. 2016. San Diego, California, USA)
61. Wu L, Oshima T, Sei H, Kondo T, Ohda Y, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Adenosine triphosphate-induced purinergic receptor activation and proinflammatory cytokine release in human esophageal epithelial multilayer cells. Su1104 (Digestive Disease Week 2016. 5. 22. 2016. San Diego, California, USA)
62. Rika Sakuma, Maiko Kawahara, Akiko Doi, Ai Takahashi, Yasue Tanaka, Aya Narita, Sachi Otani, Tetsu Hayakawa, Hideshi Yagi, Tomohiro Matsuyama, Takayuki Nakagomi, PDGFR $\beta$ -expressing brain pericytes following ischemia acquire microglia-generating multipotent stem cell activity. The 39th annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016. 7 Yokohama
63. Maiko Uemura, Masafumi Ihara, Takayuki Nakagomi, Takakuni Maki, Seiji Kaji, Kengo Uemura, Kazuyuki Nagatsuka, Tomohiro Matsuyama, Raj Kalaria, Ayae Kinoshita, Ryosuke Takahashi, BMP-4 expression by pericytes after chronic ischemia aggravates white matter damage. The 39th annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016. 7, Yokohama
64. Oshima T, Sei H, Wu L, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Esophageal epithelial IL-33 is upregulated in patients with non-erosive reflux disease. Poster 198 (The 2st Federation of Neurogastroenterology and Motility Meeting. 8. 27. 2016. San Francisco, California, USA)
65. 知覚異常からみたGERDの病態と診断. 大島忠之, 三輪洋人. 合同学術集会2016 第18回日本神経消化器病学会 (スポンサードシンポジウム3) (2016. 9. 9. 北海道大学医学部学友会館フラテ, 北海道) 主題名: 「GERDの現在→未来」 下痢型過敏性腸症候群における炎症細胞浸潤とタイト結合関連分子の発現.
66. 大島忠之, 石本明香, 富田寿彦, 應田義雄, 福井広一, 渡 二郎, 三輪洋人. 合同学術集会2016 第18回日本神経消化器病学会 (一般演題11-2 IBS (2)) (2016. 9. 10. 北海道大学医学部学友会館フラテ, 北海道)
67. Toshiya Tachibana, Keishi Maruo, Shinichi Inoue, and Shinichi Yoshiya. Pharmacological interventions for neuropathic pain associated with compressive myelopathy. 16th World Congress on Pain, 26<sup>th</sup>-30<sup>th</sup> September 2016, Yokohama, Japan.
68. Wang Shenglan, Kojima Y, Kogure Yoko, Yamamoto Satoshi, Noguchi Koichi, Dai Yi. TRPA1 is Involved in Vincristine Induced Cold Allodynia. 16th World Congress on Pain 2016. 9. 30 横浜

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

69. Kobayashi Kimiko, Kanda Hirotsato, Yamanaka Hiroki, Okubo Masamichi, Noguchi Koichi. Expression of the PGE2 synthases and receptors in spinal cord following peripheral nerve injury. 16th World Congress on Pain 2016.9.28 横浜
70. Okubo Masamichi, Yamanaka Hiroki, Kobayashi Kimiko, Dai Yi, Kanda Hirotsato, Yagi Hideshi, Noguchi Koichi. Macrophage-colony stimulating factor derived from injured primary afferent induces proliferation of spinal microglia and neuropathic pain in rats. 16th World Congress on Pain 2016.9.28 横浜
71. Yamanaka Hiroki, Kobayashi Kimiko, Okubo Masamichi, Noguchi Koichi. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator. 16th World Congress on Pain 2016.9.28 横浜
72. Okutani Hiroaki, Kobayashi Kimiko, Yamanaka Hiroki, Okubo Masamichi, Hirose Munetaka, Noguchi Koichi. Expression of anti-inflammatory cytokine interleukin-4 and its receptor in dorsal horn of neuropathic pain model rats. 16th World Congress on Pain 2016.9.28 横浜
73. Noguchi Koichi. Microglial signaling pathways for microglial structural changes and neuropathic pain after nerve injury. (ワークショップ)16th World Congress on Pain 2016.9.27 横浜
74. Okutani Hiroaki, Yamanaka Hiroki, Kobayashi Kimiko, Okubo Masamichi, Hirose Munetaka, Noguchi Koichi. Activation of spinal STAT6 signaling in M2 like microglia suppressed neuropathic pain. The 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2016) 2016.11.13 San diego
75. Wang Shenglan, Kobayashi Kimiko, Yamanaka Hiroki, Yamamoto Satoshi, Kogure Yoko, Noguchi Koichi, Dai Yi. Modulation of TRPA1 activation by APM activated protein kinase. The 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2016) 2016.11.13 San diego
76. Oshima T, Wu L, Li M, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Investigation of esophageal epithelial function using 3D culture system. (Topic Symposium 3: Bench to animal model: TS3-2) (5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology & Motility Association 19th Japanese Society of Neurogastroenterology. 3. 24. 2017. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan)
77. Oshima T, Taki M, Wu L, Tomita T, Fukui H, Miwa H. The duodenum, a new target for research. (Sponsored Symposium 4: What's new in functional dyspepsia: SS4-2) (5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology & Motility Association 19th Japanese Society of Neurogastroenterology. 3. 25. 2017. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan)
78. Wu L, Oshima T, Tozawa K, Tomita T, Ohda Y, Fukui H, Watari J, Miwa H. Filaggrin and tight junction proteins in eosinophilic esophagitis. (Plenary Abstract 2: PA2-1) (5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology & Motility Association 19th Japanese Society of Neurogastroenterology. 3. 24. 2017. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan)
79. Taki M, Oshima T, Takimoto M, Nakamura K, Tamura A, Hara K, Kobayashi M, Okugawa T, Kouno T, Tozawa K, Tomita T, Ohda Y, Fukui H, Watari J, Miwa H. Low-grade inflammation and epithelial junctional proteins of duodenal mucosa in functional dyspepsia. (Free Paper 4: FP4-2) (5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology & Motility Association 19th Japanese Society of Neurogastroenterology. 3. 25. 2017. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan)
80. 早川徹 秦正樹 大谷佐知 八木秀司 岡村春樹. マウス脳梁膨大後部皮質におけるIL-18受容体免疫陽性ニューロンの生後変化. 第122回日本解剖学会全国学術集会 2017.3 長崎

<研究成果の公開状況>(上記以外)

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

#### シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

##### <既に実施しているもの>

本プロジェクトに関するシンポジウムは開催していない。

##### <これから実施する予定のもの>

今年度の第39回日本疼痛学会(平成29年6月神戸)のシンポジウムにて、一部のデータを公開する予定である。また来年度の第40回日本疼痛学会でも発表する予定で検討を始めている。この詳細は未定である。

#### 14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付してください。

難治性疼痛のメカニズムに関しては、ファイザー製薬株式会社と平成 25 年から 27 年まで、受託研究を結び研究を進めてきた。

##### 1. 委託者 ファイザー製薬株式会社株式会社

受託研究題目「New mechanisms of therapeutic effects of pregabalin in neuropathic pain models induced by peripheral nerve and spinal cord injuries; focus on the aberrant neurotransmission in the spinal cord」

受託研究担当者 兵庫医科大学解剖学神経科学部門 野口光一

受託研究期間 平成 25 年～平成 27 年

受託研究費用 2,495,000 円(平成 27 年)

#### 15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

##### <「選定時」に付された留意事項>

該当なし

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

## 16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他(教員研究費)	
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	36,280	13,897	22,383				
	研究費	30,000	3,000	12,000		14,000	1,000	
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	30,000	3,000	12,000		14,000	1,000	
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	30,000	1,100	13,900		13,000	2,000	
総額	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	36,280	13,897	22,383	0	0	0	
	研究費	90,000	7,100	37,900	0	0	41,000	4,000
総計	126,280	20,997	60,283	0	0	41,000	4,000	

## 17 施設・装置・設備の整備状況(私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
解剖学 神経科学部門	昭和59年	230.74m <sup>2</sup>	11	15	0	0	0
内科学 上部消化管科	昭和59年	50m <sup>2</sup>					
共同研究利用施設	昭和59年	1379.25m <sup>2</sup>	36	25	0	0	0
放射性同位元素実験施設	昭和59年	551.23m <sup>2</sup>	18	30	0	0	0
兵庫医療大学 薬物治療学 (漢方医学)研究室	平成21年	133m <sup>2</sup>	1	8	0	0	0

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

m<sup>2</sup>

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）

(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)							
凍結切片作製装置	平成26年	NX70	1	720 h	4,990		私学助成
PCR System	平成26年	4484073	1	480 h	1,312		私学助成
膀胱用超音波画像診断装置	平成26年		1	400 h	691		私学助成
ブラダースキャンシステム 一式				400 h			
超低温フリーザー	平成27年	MDF-U33V-PJ	1	25000 h	1,377		私学助成
微量高速冷却遠心機	平成27年	MX-207	1	400 h	841		私学助成
倒立型ルーチン顕微鏡	平成27年	CKX53-22PH	1	400 h	832		私学助成
共焦点レーザー走査型顕微鏡	平成28年	FV1200用	1	400 h	4,999		私学助成
(研究設備)							
共焦点レーザー顕微鏡及び解析ソフト一式	平成26年	FV1200hyougo-S1-B	1	500 h	24,516	15,126	私学助成
マルチモードプレートリーダー	平成26年	Flex3 96	1	300 h	11,764	7,257	私学助成
(情報処理関係設備)							
				h			
				h			

## 18 研究費の支出状況

研究費の支出状況

(千円)

年度	平成 26 年度		
小科目	支出額	積算内訳	
		主な用途	金額
		主な内容	
		教育研究経費支出	
消耗品費	15,120	試薬・器具・実験動物	15,120 試薬、キット、実験器具、実験動物
光熱水費	0		
通信運搬費	0		
印刷製本費	0		
旅費交通費	3,987	研究旅費	3,987 学会参加旅費
報酬・委託料	2,500	解析委託	2,500 解析委託
(修繕費)	343	機器修理	343
(その他)	600	論文投稿、諸会費	600
計	22,550		
		アルバイト関係支出	
人件費支出 (兼務職員)	0		
教育研究経費支出	0		
計	0		
		設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)	
教育研究用機器備品	7,450	研究機器	7,450 凍結切片作製装置、PCR System等
図書	0		
計	7,450		
		研究スタッフ関係支出	
リサーチ・アシスタント	0		
ポスト・ドクター	0		
研究支援推進経費	0		
計	0		

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411041

## 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成 27 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	17,655	試薬・器具・実験動物	17,655
光熱水費	0		
通信運搬費	0		
印刷製本費	196	論文別刷代	196
旅費交通費	800	研究旅費	800
報酬・委託料	2,778	解析委託	2,778
(修繕費)	900	機器修理	900
(その他)	801	論文投稿、諸会費	801
計	23,130		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	0		
教育研究経費支出	0		
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	6,870	研究機器	6,870
図 書	0		
計	6,870		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		
ポスト・ドクター	0		
研究支援推進経費	0		
計	0		

## 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成 28 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	17,221	試薬・器具・実験動物	10,114
光熱水費	0		0
通信運搬費	0		0
印刷製本費	0		0
旅費交通費	1,503	研究旅費	1,503
報酬・委託料	2,075	解析委託	2,075
(修繕費)	578	機器修理	578
(その他)	1,217	論文投稿、諸会費	1,217
計	22,594		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	605	実験補助業務	605
教育研究経費支出			
計	605		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	2,415	研究機器	2,415
図 書	0		
計	2,415		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	1,203		学内1人
ポスト・ドクター	3,183		学内1人
研究支援推進経費	0		
計	4,386		学内2人