

研究課題：「**線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究**」

研究分担者：所属機関 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野
氏名 植田 弘師

[研究要旨]

線維筋痛症は全身性に痛みが生じる難治性慢性疼痛疾患であり、現状では根本的な治療法の確立に至っていない。我々はこれまでにこの病態の病因機構解明および治療基盤確立を目指した基礎研究において本疾患モデルマウス作製に成功し、複数の作用機序の異なる候補治療薬の有効性を報告してきた。はじめに、線維筋痛症に対して適応を持つプレガバリンが ICS モデルマウスに対して全身性に有意な疼痛抑制効果を示すことを明らかにし、さらに隔日繰り返し脳室内投与によって持続的な潜時の回復を示す治療効果を明らかにした。次に、抗うつ薬ミルタザピンの腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示すことを明らかにし、さらにその治療標的が脳内に存在することを明らかにした。そこで、病態モデルマウス脳内の疼痛関連領域における連遺伝子発現解析を行ったところ、中脳水道周辺灰白質のセロトントランスポーターおよび視床下部のアドレナリン α_2 受容体遺伝子が慢性疼痛原因候補遺伝子として示唆された。さらに、新しいアプローチとして線維筋痛症の随伴症状に着目し治療薬探索を行ったところ、シェーグレン症候群治療薬であるピロカルピンが ICS モデルマウスに対して全身性に有意な疼痛抑制効果を示すことを明らかにするとともに、その治療標的が脳内に存在することも明らかにした。さらに、ドネペジルが ICS モデルマウスに対して腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示すことも明らかにした。

A. 研究目的

本研究は線維筋痛症(FM)の病因機構解明および治療基盤の確立を目指しており、具体的には動物モデルの作成と責任分子の同定および治療薬理学的解析を行うことである。これまでに報告している FM モデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの責任領域を同定する為、脳室内または脊髄くも膜下腔内投与における疼痛抑制作用を検討する。そして、慢性疼痛および疼痛抑制効果に対する責任遺伝子を解析することで本疾患の治療戦略を検討する。さらに、同マウスに対して標的遺伝子 siRNA を局所微量投与し、その疼痛抑制効果を検討する。

B. 研究方法

実験動物には 6 週齢(体重 18-22g)の C57BL/6J 系雄性マウスを用いた。疼痛評価法には熱刺激あるいは機械刺激誘発性疼痛試験法を用いた。

線維筋痛症モデルマウスの作製

繰り返し寒冷ストレス(ICS)モデル：マウスを夜間は低温で飼育し、昼間は 30 分ごとに室温(24)と低温(4)に変化させる環境を 2 日間繰り返した。また実験期間中、夜間および日中連続して室温(24)で飼育したマウスを対照群とした。

薬物投与法

ICS 暴露 5 日後(以下 ICS-P5)マウスに対してプレガバリン(1 mg/kg)、ミルタザピン(1 mg/kg)、ピロカルピン(1 mg/kg)およびドネペジル(10 μ g/kg)を腹腔内に投与しそれぞれ薬物投与後の疼痛閾値を経時的に測定した。

また、ICS-P5 マウスに対してプレガバリン(1 μ g)、ミルタザピン(0.3 μ g)、ピロカルピン(1 μ g)およびピレンゼピン(0.3 μ g)を脳室内投与または脊髄くも膜下腔内投与し、それぞれ薬物投与後の疼痛閾値を経時的に測定した。

PCR 遺伝子解析

ICS-P5 マウスを断頭したのち脳内疼痛関連領域(ペインマトリックス)を採取し、cDNA 作成後 Real-time PCR 法にて評価した。

siRNA 脳局所微量投与

ICS 暴露 3 日後(以下 ICS-P3)マウスに対してペントバルビタール 50 mg/kg で麻酔後、マウス脳固定機よりマウスを固定し、頭部皮膚を切開し標的とする脳領域の頭蓋骨にドリルで穴をあけ脳局所両側に siRNA を両側にそれぞれ 0.1 μ g 投与した。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学動物実験委員会(IACUC)による許可を受け、長崎大学動物実験指針および疼痛実験に対する国際委員会で定められ

る方法準じて実施した。(承認番号:120405号)

C. 研究結果

1. ICS モデルに対するプレガバリン全身性疼痛抑制効果

ICS-P5 マウスに対してプレガバリン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。一方、対照群に対してプレガバリンを腹腔内投与(1 mg/kg)したところ、閾値の有意な上昇は認められなかった。

2. ICS モデルに対するプレガバリン脳室内投与による疼痛抑制効果および隔日繰り返し脳室内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してプレガバリン脳室内投与(1 µg/5µl)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、その効果は少なくとも投与後 72 時間持続することが明らかになった。さらに、プレガバリンを 2 日おきに 3 回(ICS-P5,8,11)脳室内に繰り返し投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

3. ICS モデルに対するミルタザピン全身性疼痛抑制効果および繰り返し腹腔内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してミルタザピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。さらに、ミルタザピン 1 mg/kg を ICS-P5 から P13 まで 9 日間繰り返し腹腔内投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

4. ICS モデルに対するミルタザピン脳室内による疼痛抑制効果

ICS-P5 マウスに対してミルタザピンの脳室内投与(0.3 µg/5µl)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、180 分後においても疼痛抑制効果は持続していた。しかしながら、翌日にはその疼痛抑制効果は観察されず、疼痛閾値は低下していた。一方、ミルタザピンの脊髄くも膜下腔内投与(0.3 µg/5µl)を行い、同様に測定したところ、閾値の有意な上昇は認め

られなかった。

5. ICS モデルマウスにおける脳内疼痛関連領域(ペインマトリックス)遺伝子解析

ICS-P5 マウス脳内疼痛関連領域(ペインマトリックス)におけるセロトニン、ノルアドレナリントランスポーターおよびミルタザピン作用点関連遺伝子を Real-time PCR 法にて解析した。その結果、中脳水道灰白室(以下 PAG)におけるセロトニントランスポーター(以下 SERT)遺伝子および視床下部におけるアドレナリン受容体 alpha 2(ADRA2)の発現上昇が観察された。

6. ICS モデルに対する慢性疼痛病態候補遺伝子ノックダウンによる疼痛抑制作用の検討

ICS-P3 マウスに対して ADRA2 に対する siRNA を視床下部両側にそれぞれ 0.1 µg の投与を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 2 日後から 6 日後まで閾値の上昇が観察された。同様に、SERT に対する siRNA を PAG 両側にそれぞれ 0.1 µg の投与を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 2 日後から 6 日後まで閾値の上昇が観察された。

7. ICS モデルに対する局所 siRNA 処置条件下における全身性ミルタザピン疼痛抑制効果の検討

ICS-P3 マウスに対して Hypo-ADRA2 および PAG-SERT を投与し投与 3 日後(ICS-P6)にミルタザピン 0.3 mg/kg、また投与 4 日後(ICS-P7)にミルタザピン 1 mg/kg をそれぞれ投与し疼痛抑制効果を検討した。すると、いずれの場合も siRNA による疼痛抑制効果に加えミルタザピンによる一過性の疼痛抑制効果が用量依存的に観察された。

8. ICS モデルに対するピロカルピン全身性および脳室内疼痛抑制効果

ICS-P5 マウスに対してピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。さらに、ICS-P5 マウスに対してピロカルピンの脳室内投与(1 µg/5µl)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分後において閾値の上昇が観察された。一方、ピロカルピンの脊髄くも膜下腔内投与(1 µg/5µl)を行い、同様に測定したところ、閾値の有意な上昇は認められなかった。

9. ICS モデルに対するピレンゼピン脳室内前処置によるピロカルピン疼痛抑制解除効果

ICS-P5 マウスに対してピレンゼピンを脳室内投与(0.3 $\mu\text{g}/5\mu\text{l}$)し、10 分後にピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、有意な疼痛抑制効果は認められなかった。一方、ピレンゼピンを脊髄くも膜下腔内投与(0.3 $\mu\text{g}/5\mu\text{l}$)し 10 分後にピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分から疼痛閾値の有意な上昇が観察された。

10. ICS モデルに対する全身性ドネペジル疼痛抑制効果および繰り返し腹腔内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してドネペジル腹腔内投与(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 180 分持続することが明らかになった。さらに、ドネペジル 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を ICS-P5 から P10 まで 6 日間繰り返し腹腔内投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

D. 考察

本研究では、プレガバリン、ミルタザピンおよびドネペジルが FM マウスの疼痛過敏に対して疼痛抑制効果が認められた。さらに繰り返し投与することにより、治療効果が維持されることから、長期性の慢性疼痛治療効果が痛みの悪循環を断ち切ることで回復効果をもたらすと考えられる。また、これらの薬物は脳室内投与においてその治療効果が顕著であることから ICS マウスにおける治療標的が脳内に存在することが強く示唆された。特に遺伝子発現解析から、PAG 領域の SERT 遺伝子および視床下部 ADRA2 遺伝子の発現上昇を見出し、局所ノックダウン法により治療効果が認められたことから、PAG-SERT 系および Hypo-ADRA 系を介した下行性抑制系の減弱が FM モデルマウスの慢性疼痛に関与することが示唆された。

E. 結論

これまで、繊維筋痛症病態モデルマウスとして ICS マウスにおける様々な病態能登区長を明らかにしてきたが、本研究ではプレガバリン、ミルタザピンおよびドネペジルが FM マウスの疼痛過敏に対して疼痛抑制効果がおよび慢性疼痛病態治療効果が認められた。さらに、それらの治療標的が脳室内にあることを

示唆する結果も得られた。また、遺伝子発現解析により ICS マウスでは下行性抑制系の減弱が明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 1.Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, **Ueda H**, Murakami-Murofushi K: Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. **Mol Pain**.7:33, 2011
- 2.Nagai J and **Ueda H**: Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis. **J Neurochem**. 118(2):256-65, 2011
- 3.Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, **Ueda H**: Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. **Mol Pain**.7:69, 2011
- 4.Halder SK and **Ueda H**: Regional Distribution and Cell Type-Specific Subcellular Localization of Prothymosin Alpha in Brain. **Cell Mol Neurobiol**. 32(1):59-66, 2011
- 5.**Ueda H** and Ueda M: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. **Clin Lipidol** 6(2):147-158, 2011
- 6.**Ueda H**: Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. **Biol Pharm Bull**. 34(8):1154-1158, 2011
- 7.西依倫子、**植田弘師**：線維筋痛症の薬物療法．**難病と在宅ケア** 17(6): 38-42, 2011
- 8.**植田 弘師**：特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて．**ペインクリニック** 32(10):1455-1456, 2011
- 9.永井 潤、**植田 弘師**：特集：神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛．**ペインクリニック** 32(10):1457-1463, 2011
- 10.Ma L, Nagai J, Sekino Y, Goto Y, Nakahira S, Ueda H.: Single application of A2 NTX, a botulinum toxin A2 subunit, prevents chronic pain over long periods in both diabetic and spinal cord injury-induced neuropathic pain models. **J Pharmacol Sci**. 2012. 119(3):282-286 (IF:2.082)

11. Halder SK, Matsunaga H, Ueda H.: Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage-associated molecular patterns. *J Neurochem.* 2012 Oct; 123(2):262-75. (IF:4.061)
 12. 植田弘師、松下洋輔：神経障害性痛の責任分子と治療創薬について、ペインクリニック 33(7):911-922, 2012「特集」
 13. **Ueda H**, Matsunaga, H., Halder, SK.. Prothymosin α plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1269(1)34-43, 2012 **Review (IF: 3.155)**
 14. Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I., Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta.* 1831(1)61-73, 2013 **Review(IF:5.269)**
 15. 植田弘師、永井潤：神経障害性疼痛における生理活性脂質 LPA の生合成機構および病態機能、ペインクリニック 33(11): 1575-1583, 2012
 16. Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H: Novel neuroprotective action of prothymosin alpha-derived peptide against retinal and brain ischemic damages. *J Neurochem.* 125(5):713-723 2013 Jun (IF: 3.973)
 17. Matsushita Y, Omotuyi IO, Mukae T, Ueda H: Microglia Activation Precedes the Anti-Opioid BDNF and NMDA Receptor Mechanisms Underlying Morphine Analgesic Tolerance. *Curr Pharm Des. (in press)* (IF: 3.311)
 18. Uchida H, Matsushita Y, Ueda H :Epigenetic regulation of BDNF expression in the primary sensory neurons after peripheral nerve injury: implications in the development of neuropathic pain. *Neuroscience.* 240:147-154 2013 Jun(IF: 3.122)
 19. Halder SK, Sugimoto J, Matsunaga H, Ueda H : Therapeutic benefits of 9-amino acidpeptide derived from prothymosin alpha against ischemic damages. *Peptides.*43 : 68-75 2013May (IF: 2.522)
 20. Halder SK, Matsunaga H, Ish KJ 2nd, Akira S, Miyake K, Ueda H : Retinal cell type-specific prevention of ischemia-induced damages by LPS-TLR4 signaling through microglia. *J Neurochem.* 126(2):243-260 2013 Jul.(IF:3.973)
 21. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Takayasu A, Fukuda S, Yokoyama W, Nagai J, Jona M, Tokuhara Y, Okawa R, Ovaa H, Aoki J, Chun J, Yatomi Y, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T: Necessity of lysophosphatidic acid receptor LPA1 is essential for development of arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 65(8):2037-2047 2013 Aug(IF: 7.477)
 22. Ma L, Nagai J, Chun Jerold, Ueda H: An LPAspecies (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model. *Mol Pain.* 9(1):29 (*in press*) (IF: 3.774)
 23. Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H. Interleukin-1 β Plays Key Roles in LPA-Induced Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. *Cell Mol Neurobiol.* 33(8):1033-41 2013 Nov(IF: 2.293)
 24. Matsushita Y, Araki K, Omotuyi OI, Mukae T, Ueda H. HDAC inhibitors restore C-fiber sensitivity in experimental neuropathic pain model. *Br J Pharmacol.* 170(5):991-8 2013 Jul(IF:5.067)
 25. Omotuyi OI, Ueda H. A Novel Unified Ab initio and template-based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors. *Current Bioinformatics.* 8(5) : 603-610 2013 Nov(IF: 2.017)
 26. Omotuyi OI, Ueda H. Descriptor-based Fitting of Structurally Diverse LPA1 Inhibitors into a Single predictive Mathematical Model. *Journal of Physical Chemistry & Biophysics.* 3:3 2013Jul (IF:)
 27. 植田弘師、永井潤：慢性疼痛創薬標的としてのリゾホスファチジン酸. 遺伝子医学 MOOK24号 In press, 2012
2. 学会発表
1. **Ueda H**: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. The 4th Asian Pain Symposium (招待講演), 2011年5月(上海)
 2. Ma L and **Ueda H**: Microglia-mediated lysophosphatidic acid production initiates neuropathic pain. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月(上海)
 3. **植田弘師**: 慢性疼痛機構におけるフィードフォワード性 LPA 生合成増幅機構、日本分子生物学会(招待講演) 第11回春季シンポジウム、2011年5月(石川)
 4. **Ueda H**, Uchida H, Araki K: HDAC inhibitors recover the epigenetically silenced mu-opioid receptor expression in neuropathic pain model. INRC2011, 2011年6月(フロリダ)
 5. Mukae T, Nishiyori M, Araki K, **Ueda H**: Morphine resistance and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. INRC2011, 2011年6月(フロリダ)
 6. **Ueda H**, Nagai J, Ma L, Taira K: Feed-forward amplification of LPA3 receptor-mediated LPA production via microglia in the initiation of neuropathic pain. FASEB

- SUMMER RESEARCH CONFERENCE- Lysophospholipid Mediators in Health & Disease- (招待講演), 2011年8月(ルッカ)
7. **植田弘師**: 線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会第3回学術集会(招待講演)、2011年9月(横浜)
 8. Ma L, Nagai J, Taira K, **Ueda H**: Lysophosphatidic acid 3 (LPA3) receptor-mediated LPA production via microglial activation underlies the initial mechanisms of nerve injury-induced neuropathic pain. 第34回日本神経科学大会、2011年9月(横浜)
 9. **Ueda H**, Nagai J, Lin Ma, Yano R, Shinohara K, Shinagawa A, Taira K: LPA receptor-mediated amplification of LPA biosynthesis and demyelination underlie the initiation mechanisms for neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium (招待講演)、2011年10月(上海)
 10. **Ueda H**: Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo (招待講演)、2011年11月(千葉)
 11. Araki K, Nishiyori M, **Ueda H**: Intermittent cold stress-induced experimental fibromyalgia model in mice - pharmacology and neurobiology. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月(千葉)
 12. Nagai J, Nishiyori M, **Ueda H**: Pilocarpine suppresses hyperalgesia induced by intermittent cold stress (ICS) as an experimental fibromyalgia model in mice. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月(千葉)
 13. Uchida H, Nishiyori M, **Ueda H**: Resistance to morphine analgesia and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月(千葉)
 14. **Ueda H**: Prothymosin α : a novel neuroprotective polypeptide against ischemic damages. 2011 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation (招待講演)、2011年11月(台湾)
 15. 永井潤、**植田弘師**: 神経障害性疼痛におけるモルヒネ先制鎮痛—下行性抑制系を介するリゾホスファチジン酸合成の抑制、平成23年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』、2011年12月(岡崎)
 16. 永井潤、植田弘師: JNK/c-jun シグナル伝達を介するリゾホスファチジン酸誘発性脱髄機構、第54回日本脂質生化学会、2012年6月8日(福岡)
 17. 植田弘師: 慢性痛動物モデルにおけるLPAを介する痛みのメカニズムと痛み治療のしくみ、日本ペインクリニック学会第46回大会、2012年7月7日(島根)
 18. 矢野亮、植田弘師: パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛におけるリゾホスファチジン酸の役割、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)
 19. 迎武紘、荒木康平、植田弘師: 脳室内プレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)
 20. 荒木康平、迎武紘、植田弘師: ミルタザピンの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)
 21. 住谷昌彦、池田和隆、植田弘師、厚生労働省 TR-CancerPain 班: がん性疼痛患者の疼痛強度には P2Y₁₂ 需要遺伝子多型が関与する、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)
 22. Ueda H: Epigenetic silencing of sodium channel, TRP channels and opioid receptor in neuropathic pain. Milan 2012 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, Topical Workshop, Aug 28, 2012 (Milan, Italy).
 23. Ueda H, Nishiyori M, Araki K, Mukae T: Repeated challenges of systemic mirtazapine cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).
 24. Mukae T, Ueda H: Repeated challenges of donepezil cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).
 25. 植田弘師、鈴木啓司: 長崎大学創薬拠点『化合物ライブラリーを活用した放射線障害防護剤スクリーニング』Chemical

- Screening of novel radioprotectors、日本放射線影響学会第 55 回大会、2012 年 9 月 7 日（仙台）
26. 西依倫子、迎武弘、植田弘師：繰り返しストレスモデルと薬物治療、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**シンポジウム**、2012 年 9 月 15 日（長崎）
 27. 植田弘師：慢性疼痛のしくみ：神経障害性疼痛から線維筋痛症まで、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**会長講演**、2012 年 9 月 15 日（長崎）
 28. 植田弘師：線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**教育セミナー**、2012 年 9 月 16 日（長崎）
 29. 植田弘師：慢性疼痛とバイオマーカーに関する最近の研究、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**シンポジウム**、2012 年 9 月 16 日（長崎）
 30. 迎武紘、荒木康平、植田弘師：線維筋痛症モデルマウスにおける脳室内ブレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与による治療効果の検討、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、口頭発表、2012 年 9 月 16 日（長崎）
 31. 荒木康平、迎武紘、植田弘師：繰り返し寒冷ストレス（ICS）モデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの繰り返し全身投与による完全治療効果、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、口頭発表、2012 年 9 月 16 日（長崎）
 32. 森田愛、荒木康平、迎武紘、品川綾香、西依倫子、植田弘師：繰り返し寒冷ストレス（ICS）暴露による線維筋痛症病態モデルマウスの性格付けと抗うつ薬による薬理的解析、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、ポスター発表、2012 年 9 月 15、16 日（長崎）
 33. Ma L, Ueda H: MALDI-TOF-MS analysis of lysophosphatidic acid production during neuropathic pain. The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Oral Session, Oct 2, 2012 (Kobe)
 34. 植田弘師：長崎大学創薬拠点の紹介と FDSS を用いたスクリーニング研究、FDSS セミナー、2012 年 10 月 26 日(東京)
 35. 植田弘師：神経障害性疼痛における脂質メディエーターの役割、Cinderella 研究会、2013 年 6 月 14 日（大阪）
 36. Matsushita Y, Ueda H: Microglial activation precedes anti-opioid system in morphine analgesic tolerance. International Narcotics Research Conference 2013, 2013 年 7 月 18 日（ケアンズ）ポスター
 37. 植田弘師：慢性疼痛とリゾホスファチジン酸(LPA)、第 46 回広島神経医学研究会、2013 年 7 月 26 日(広島)
 38. Ueda H, Nagai J, Mukae T: Central pain and lysophosphatidic acid. FASEB2013, 2013 年 8 月 7 日（北海道）
 39. Nagai J, Ueda H: Evidence for early and late-phase lysophosphatidic acid production underlying neuropathic pain, indicates new therapeutic targets. FASEB2013, 2013 年 8 月 7 日（北海道）ポスター
 40. Ueda H, Nagai J, Mukae T, Matsushita Y: Blockade of lysophosphatidic acid receptor signaling completely cures the established chronic pain. 13th Intl Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, 2013 年 11 月 6 日
 41. Matsushita Y, Ueda H: Anti-opioid microglia-BDNF-NMDA receptor system in morphine analgesic tolerance. Neuroscience2013, 2013 年 11 月 11 日（サンディエゴ）ポスター
 42. Mukae T, Ueda H: Pharmacological comparison of therapeutics in experimental fibromyalgia-like model mice using intermittent cold stress or intramuscular injection of acidic saline. Neuroscience.2013, 2013 年 11 月 11 日（サンディエゴ）ポスター
 43. Yarimizu D, Kondo H, Nagai J, Ueda H: LPA1 receptor signaling is involved in the post-stroke neuropathic pain following thrombosis and tPA-treatment in mice. Neuroscience2013, 2013 年 11 月 11 日（サンディエゴ）ポスター
 44. Ueda H Nagai J: Roles of amplification of LPA synthesis through microglial activation in neuropathic pain, The 5th Asian Pain Symposium, 2013 年 12 月 15 日（岡崎）
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
- 1 特許取得
 - 1) 植田弘師
出願番号：特願 2012-267599
発明者：植田弘師
発明の名称：線維筋痛症の予防または治療薬
出願人：長崎大学
出願日：2012 年 12 月 6 日
 - 2 実用新案登録
なし
 - 3 その他
なし