

供している。

4. お わ り に

以上のように、培養脂肪細胞を実験系として用いて、異なるライフステージの脂肪細胞におけるアラキドン酸カスケード反応、特に、PG 類の生合成経路の調節と役割に関する研究を紹介した。今回の PG 類のような、部位の周辺で作用する寿命の短いオートコイドである脂質メディエーターが、各ライフステージにおいて、それぞれの特性に応じて脂肪細胞の働きを多様な方法で制御できることがわかった。最近の興味深い PG 関連研究として、マウスを低温で数週間、処理すると、白色脂肪組織で COX-2 の誘導が促進されて熱発生に関与してエネルギー消費を促進する褐色脂肪組織が発達するという¹⁰⁾。この研究によると、低温で発現誘導された COX-2 の作用により生成する内因性の特定の PG が、脂肪細胞に分化する前の脂肪芽細胞に作用して、褐色脂肪細胞への分化誘導を優先的に引き起こすと報告されている。そして、脂肪組織で COX-2 が過剰に発現するマウスは、通常のマウスに比較して高脂肪食による肥満が明らかに抑制されるという。今後、褐色脂肪細胞の発達における内因性 PG の作用機構や役割がさらに詳細に解析されるであろう。しかし、誘導性 COX-2 は炎症応答を高める作用があるので、これを特異的に抑えて白色脂肪組織で褐色脂肪細胞の分化誘導を促進する高度に特異的な PG 関連の薬物の開発が待たれるところである。また、基礎的な研究課題として、体内の脂肪組織の形成における脂肪細胞へ分化する幹細胞や体内の内臓脂肪の起源などについて根源的な多くの問題が残っている。これらの多くの問題点に取り組む関連研究の活発化とともに、アラキドン酸に由来する生理活性脂質の役割や作用機構の分子基盤に関するさらなる理解も、今後、いっそう進展するものと期待している。

- 1) Tsuboi, H., Sugimoto, Y., Kainoh, T., & Ichikawa, A. (2004) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **322**, 1066–1072.
- 2) Forman, B.M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R.P., Spiegelman, B.M., & Evans, R.M. (1995) *Cell*, **83**, 803–812.
- 3) Kliewer, S.A., Lenhard, J.M., Wilson, T.M., Patel, I., Morris, D.C., & Lehmann, J.M. (1995) *Cell*, **83**, 813–819.
- 4) Lu, S., Nishimura, K., Hossain, M.A., Jisaka, M., Nagaya, T., & Yokota, K. (2004) *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **118**, 133–153.
- 5) Mazid, M.A., Chowdhury, A.A., Nagao, K., Nishimura, K., Jisaka, M., Nagaya, T., & Yokota, K. (2006) *FEBS Lett.*, **580**, 6885–6890.
- 6) Hossain, M.S., Chowdhury, A.A., Rahman, M.S., Nishimura,

- K., Jisaka, M., Nagaya, T., Shono, F., & Yokota, K. (2011) *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **94**, 73–80.
- 7) Xu, L., Nishimura, K., Jisaka, M., Nagaya, T., & Yokota, K. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1761**, 434–444.
- 8) Straus, D.S., Pascual, G., Li, M., Welch, J.S., Ricote, M., Hsiang, C.-H., Sengchanthalangsy, L.L., Ghosh, G., & Glass, C.K. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 4844–4849.
- 9) Chowdhury, A.A., Rahman, M.S., Nishimura, K., Jisaka, M., Nagaya, T., Ishikawa, T., Shono, F., & Yokota, K. (2011) *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **95**, 53–62.
- 10) Vegiopoulos, A., Müller-Decker, K., Strzoda, D., Schmitt, I., Chichelnitskiy, E., Ostertag, A., Diaz, M.B., Rozman, J., de Angelis, M.H., Nüsing, R.M., Meyer, C.W., Wahli, W., Klingenspor, M., & Herzig, S. (2010) *Science*, **328**, 1158–1161.

横田 一成

(島根大学生物資源科学部生命工学科)

Regulation and role of the arachidonate cascade at different life stages of adipocytes

Kazushige Yokota (Department of Life Science and Biotechnology, Faculty of Life and Environmental Science, Shimane University, 1060 Nishikawatsu-cho, Matsue, Shimane 690-8504, Japan)

脊髄の疼痛発症におけるシナプス制御

1. は じ め に

痛みは、生体防御システムのための警告反応である。一方、痛みの原因が治癒した後も持続する痛みや、長期の炎症、神経損傷により発生する慢性痛はそれ自身が病態であり、侵害性刺激に対する閾値が低下することに起因する痛覚過敏反応や、通常では痛みと感じない触覚刺激による疼痛反応であるアロディニアを伴うことが多い。慢性痛は単一の原因では説明できず、遺伝子発現変動、リン酸化などの翻訳後修飾、細胞の活性化など、機能的、器質的な可塑性変化が、痛覚伝達系の末梢組織から大脳皮質に至るまでの、痛覚の発生、伝達、受容の場で生じる。なかでも、脊髄後角は、一次求心性線維の終末部、上位中枢よりの下行性投射神経や、興奮性および抑制性の介在神経によってシナプス伝達が制御され、疼痛の中樞性感作に重要な役割をもつ。脊髄後角の一次求心性線維は神経伝達物質としてグルタミン酸やサブスタンス P などの神経ペプチドを放出する。グルタミン酸は脊髄後角の α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸 (AMPA) 受容体

と結合すると、 Na^+ が細胞に流入し脱分極を引き起こし、興奮性シナプス後電位を発生する。細胞の脱分極により *N*-メチル *D*-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の Mg^{2+} ブロックが解除され Ca^{2+} が流入する。細胞内 Ca^{2+} の上昇は、ホスホリパーゼ A_2 を活性化しプロスタグランジン (PG) の産生や、一酸化窒素合成酵素 (NOS) を活性化し一酸化窒素 (NO) の産生を誘導する。一方、セロトニンやアドレナリンを介した下行性疼痛抑制系、抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) やグリシンを含む介在ニューロン、内在性オピオイドが一次求心性線維終末や二次ニューロンに対し抑制的に制御している。これまで、疼痛緩和治療薬として、PG 産生を阻害するアスピリンをはじめとする非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) や、モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬が中心的な役割を果たしている。著者らは、オピオイドペプチドの脊髄後角における疼痛制御を解析する過程で、オピオイドペプチドのダイノルフィン A と相同性をもつノシセプチン/オーファニン FQ (N/OFQ) の前駆体タンパク質中に存在する新規ペプチド・ノシスタチン (NST) を同定した¹⁾。NST と N/OFQ はともに脊髄後角に存在し、N/OFQ の髄腔内投与は痛覚過敏反応やアロディニアを惹起すること、NST は N/OFQ による疼痛反応を抑制することを明らかにした。本稿では、N/OFQ と NST を中心に疼痛発症維持における脊髄後角のシナプス調節について概説する。

2. 脊髄における N/OFQ と NST の産生

N/OFQ は 17 個のアミノ酸残基より構成され種間で保存されている。NST は、N 末端の繰り返し配列の個数の違いにより種間で構成されるアミノ酸残基数が異なるが、C 末端の 6 残基は保存されており、この C 末 6 残基が生理活性部位である。NST 抗体を髄腔内投与すると、N/OFQ 投与により誘発されるアロディニアの閾値が低下し、内因性 NST が機能していることが示唆された。免疫組織染色では、N/OFQ と NST は脊髄後角に高濃度分布している。脊髄後角では N/OFQ と NST の前駆体であるプレプロ N/OFQ (ppN/OFQ) mRNA の発現が認められた。一次求心性線維の細胞体である後根神経節では、生理的な状態では ppN/OFQ mRNA の発現がほとんど認められないが、炎症性疼痛に伴い発現は上昇する。よって、脊髄後角の NST と N/OFQ 含量は、脊髄における産生と一次求心性線維終末部からの遊離の両方の影響を受ける。著者らは、高速液体クロマトグラフィーとラジオイムノアッセイ系を組み合わせたペプチドの定量系を確立した。脊髄には生理的な状

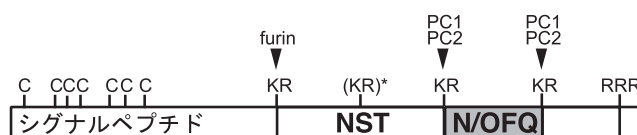


図1 N/OFQ と NST の前駆体タンパク質 (ppN/OFQ) (KR)*: ウシ ppN/OFQ のみ。

態で、N/OFQ が 0.4 pmol/mg、NST が 0.06 pmol/mg 含まれていた。二つのペプチド含量の差異よりペプチドの産生機構に着目し、前駆体タンパク質からのプロセッシングを定量的にモニターできる解析系に、生物発光タンパク質と蛍光タンパク質間のエネルギー移動 (bioluminescence resonance energy transfer: BRET) を利用した²⁾。これまでのところ、N/OFQ の産生にはプロセッシング酵素として少なくとも PC1 と PC2 が、NST の産生には PC1 と PC2 に加えて furin が関与していることを明らかにした (図 1A, 未発表)。慢性炎症疼痛惹起剤 complete Freund's adjuvant (CFA) の後脚投与により後根神経節と脊髄では furin mRNA の発現が上昇したが、ppN/OFQ、PC1、PC2 mRNA の有意な変動はなかった。プロセッシング酵素の遺伝子発現変化がペプチド産生に寄与していることが示唆される。

3. N/OFQ と NST による疼痛制御

N/OFQ と NST の疼痛に対する拮抗作用は、末梢組織、脊髄、上位中枢で認められる^{3,4)}。脊髄では、N/OFQ の髄腔内投与は鎮痛と疼痛の両方の作用を示し、用量との関連が考察できる。低用量 (fmol) の N/OFQ では、触覚刺激によるアロディニアや熱刺激に対する痛覚過敏反応を引き起こす。低用量 N/OFQ によるアロディニアは NMDA 受容体拮抗薬により阻害される。NMDA 受容体は NR1 と NR2 の二つのサブユニットによるヘテロ 4 量体を形成する Ca^{2+} 透過性イオンチャネルである。NR2 には A~D の 4 種類のサブユニットが存在する。NR2A 欠損マウスでは N/OFQ によりアロディニアは惹起されなかった。また、低用量 N/OFQ によるアロディニアは NOS 阻害薬により抑制される。NOS の還元酵素領域において NADPH より得た電子が酸素添加酵素領域に移動しアルギニンからシトルリンと NO を産生する。ニトロブルーテトラゾリウム存在下では、電子はニトロブルーテトラゾリウムフォルマザンを産生することにより青色を呈する NADPH ジアホラーゼ活性が見られる。摘出した脊髄に N/OFQ を投与すると、脊髄後角表層部にベル型用量依存的に NADPH ジアホラーゼ活性が見られ、その活性は NMDA 受容体拮抗薬、

NR2A 欠損マウスで阻害される⁵⁾。N/OFQ 受容体拮抗薬は、N/OFQ による NADPH ジアホラーゼ活性は抑制するが、NMDA による活性には影響を与えないことより、N/OFQ の作用部位は前シナプスであると考えられる。低用量 N/OFQ によるアロディニアは、グリシンを同時投与することにより抑制される。これらの結果より、低用量 N/OFQ のアロディニアは、グリシン遊離の阻害による脱抑制によりシナプス終末からのグルタミン酸遊離が亢進し、NR2A を含む NMDA 受容体の活性化による NO 産生を介して発症すると考えられる (図 2A)。一方、NST は、低用量 (fmol) の髄腔内投与により N/OFQ によるアロディニアや痛覚過敏反応を抑制する。NST は N/OFQ による NADPH ジアホラーゼ活性の上昇のみならず、NMDA による活性上昇も抑制したことより、後シナプスに NST の作用部位があると考えられる⁵⁾。さらに、NST は N/OFQ のみならず PGE₂ によって惹起されるアロディニアも抑制した。N/OFQ 受容体の拮抗薬や欠損マウスでは、N/OFQ と PGE₂ によるアロディニアを抑制するが、PG 合成阻害薬インドメタシンでは N/OFQ によるアロディニアは影響されない。N/OFQ と PGE₂ 受容体サブタイプ EP4 受容体が脊髄後角で共存しており、PGE₂ が EP4 受容体を介して N/OFQ を遊離した。ppN/OFQ 欠損マウスでは PGE₂ によるアロディニアは抑制され、PGE₂ が N/OFQ のアロディニア発症の上流に位置すると考えられる⁶⁾。

後脚の足背や足趾にホルマリンを皮下注入し、かむやなめるなどの自発痛によって生じる行動を解析するホルマリン試験では、2 相性の反応を示す。第 I 相では後脚に投与したホルマリンによる化学的侵害刺激による反応、第 II 相では脊髄後角細胞の感作による反応である。低用量 (fmol) の N/OFQ 髄腔内投与ではホルマリン試験の第 II 相の痛覚反応を増強するが、高用量 (nmol) の N/OFQ は第 I 相および第 II 相の反応を抑制する。高用量 N/OFQ の鎮痛作用は、一次求心性線維終末からのグルタミン酸遊離阻害による興奮性シナプス後電位の抑制によることが報告されている⁷⁾。一方、低用量 NST の髄腔内投与は、低用量 N/OFQ による第 II 相の増強効果を抑制するが、高用量 N/OFQ による鎮痛作用に対しては影響しなかった。さらに、低用量 NST は単独でもホルマリン試験の疼痛反応を抑制する。一方、高用量 (nmol) NST は疼痛反応を亢進する。NST は前シナプス性に脊髄後角の抑制性介在ニューロンからのグリシンの遊離を抑制することが報告されている^{7,8)}。グリシンは、グリシン受容体のアゴニストであるとともに、NMDA 受容体の NR1 にも結合する NMDA のコアゴニストである。NR1 へのグリシンの結合親和性はグリシン受容体よりも低濃度である。NST のグリシン遊離抑制は、低用量では NMDA 受容体の活性化を阻害することによりホルマリン試験の疼痛反応の抑制に、高用量では抑制性シナプス伝達を脱抑制することにより疼痛反応

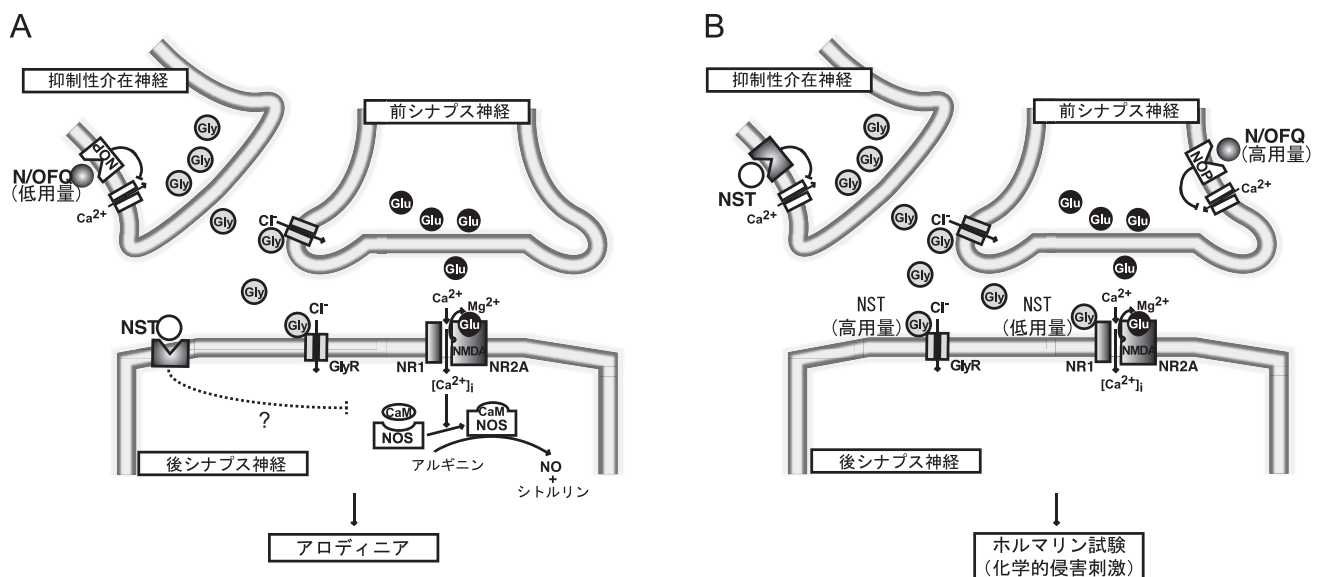


図 2 疼痛発症における脊髄における N/OFQ と NST によるシナプス制御
(A) 髄腔内投与のアロディニア発症。(B) ホルマリン試験における疼痛反応。

の亢進をもたらすと考えられる (図2B)。

ppN/OFQは中枢神経系にも広範囲に発現している。N/OFQ (pmol~nmol) を脳室内投与すると、痛覚過敏反応や疼痛増強が惹起される。また、モルヒネやオピオイドの鎮痛作用、モルヒネによる嗜好性や、オピオイドを介したストレス性の鎮痛作用は、N/OFQにより阻害される。N/OFQによる抗オピオイド作用は、腹内側大縫線核に存在する痛みが起こると瞬時に興奮するON細胞と抑制性GABA神経系により興奮が抑えられているOFF細胞が関与していると考えられている⁹⁾。ON細胞には μ 受容体が存在し、オピオイドはON細胞を抑制するとともに、GABA神経を脱抑制することでOFF細胞を興奮させ、下行性疼痛抑制系の活性化により鎮痛作用をもたらす。N/OFQ受容体はON細胞に加えOFF細胞にも存在し、オピオイドの鎮痛作用を抑制することで発痛作用をもたらす。NST (pmol) の脳室内投与は、N/OFQによる痛覚過敏反応、モルヒネの抗鎮痛作用、カラゲニン惹起による炎症性疼痛を抑制する。下行性疼痛抑制経路の中脳水道周囲灰白質へ投射している扁桃体中心核の細胞は、N/OFQにより内向き整流性 K^+ チャネルを介して過分極するが、NSTによりTRPC陽イオンチャネルの開閉により脱分極する¹⁰⁾。N/OFQとNSTの反応は異なる細胞で見られ、N/OFQによる過分極は下行性疼痛抑制系を賦活化することにより痛覚過敏反応などを誘発する一方、NSTによる脱分極は下行性疼痛抑制系を活性化することにより鎮痛作用をもたらすと考えられる。

4. N/OFQとNSTのシグナル伝達

N/OFQ受容体はオピオイド受容体ファミリーに属する。脊髄後角では一次求心性線維の終末部と脊髄二次ニューロンの両方にN/OFQ受容体は存在する。他のオピオイド受容体と同様に、N/OFQ受容体は百日咳毒素感受性のGタンパク質 $G_{i/o}$ を介してアデニル酸シクラーゼ活性を抑制することにより細胞内cAMPを減少させ、一次求心性線維の終末部では電位依存性N型 Ca^{2+} チャネルの開閉阻害により神経伝達物質の放出を減少させる。脊髄二次ニューロンにおいては、 $G_{\beta\gamma}$ によるGタンパク質共役型 K^+ チャネルの活性化による過分極を引き起こす。神経伝達物質の放出抑制や細胞の過分極が鎮痛作用を発揮すると考えられる。N/OFQ受容体によるN型電位依存性 Ca^{2+} チャネルの阻害は、チャネル-受容体複合体のインターナリゼーションが関与することも報告されている^{11,12)}。また、N/OFQ受容体は、ホスホリパーゼC/ Ca^{2+} 動員系、MAPキナーゼ

系、イノシトールリン脂質代謝にも関連している。

NSTは、N/OFQの受容体には結合せず、N/OFQの機能的拮抗薬である。著者らは、NSTを固定化したナノビーズを用い、脊髄シナプス膜の可溶化画分よりアフィニティ精製によりNSTに結合する分子として、4-nitrophenylphosphatase domain and non-neuronal SNAP25-like protein homolog 1 (NIPSNAP1)を同定した (図3)¹³⁾。NIPSNAP1は線虫において4-nitrophenylphosphatase domainとnon-neuronal SNAP25-like proteinとのポリシストロニックオペロンであることから名付けられているが機能不明の分子で

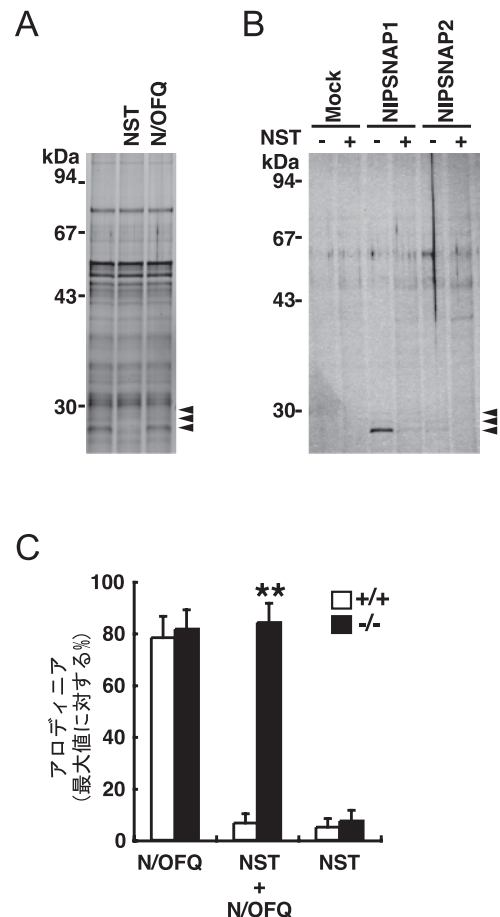


図3 NST結合分子の同定

(A) NST (4.8 μ M) 結合ビーズを用いマウス脊髄シナプス膜画分と結合、SDS-PAGE後の銀染色。結合反応にNST (10 μ M) を添加した場合は矢尻で示すバンドが消失したが、N/OFQ (10 μ M) では影響されなかった。(B) Cos7細胞発現NIPSNAP1とNIPSNAP2の膜画分を用いたNST (4.8 μ M) 結合ビーズとの結合。NIPSNAP1がNST特異的結合を示した。(C) NIPSNAP1遺伝子欠損マウスにおけるNSTによるアロディニア制御。NIPSNAP1遺伝子欠損マウスではNSTによるN/OFQのアロディニア抑制効果が消失した。

あった。NIPSNAP1 はアミノ酸配列より 284 個のアミノ酸をもつ 33 kDa のタンパク質で、膜一回貫通型と推定される。Cos7 細胞を用いた発現系では、N 末端が切断された 29 kDa の NIPSNAP1 が見られた。NIPSNAP1 の部位特異的抗体を用いた蛍光免疫染色や Sulfo-NHM-LC-Biotin 標識法による解析により、NIPSNAP1 は細胞膜表面に発現することを示した。脳や脊髄では、29 kDa の NIPSNAP1 が見られ、シナプス膜とミトコンドリアに局在していた。NIPSNAP1 遺伝子欠損マウスを作製したところ、N/OFG によるアロディニアは影響を受けないが、NST によるアロディニアの抑制効果が消失したことより、NIPSNAP1 が NST による疼痛制御に関与する分子であることが示唆された。これまで、NST のシグナル伝達には G タンパク質の関与が報告されている。脊髄後角におけるグリシンの遊離や大脳新皮質シナプトゾームからのセロトニンの遊離に対する NST の抑制効果は百日咳毒素感受性の $G_{i/o}$ の関与や^{7,14)}、扁桃体中心核における NST の脱分極は百日咳毒素非感受性 $G_{q/11}$ を介したホスホリパーゼ C/ Ca^{2+} 動員系の関与が報告されている¹⁰⁾。著者らも、脊髄初代培養において NST による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を認めている。NIPSNAP1 は単独で Cos7 細胞に発現させても細胞内 Ca^{2+} 濃度などのシグナル伝達には直接影響を及ぼさなかった。NIPSNAP1 にはいくつかの相互作用する分子が知られており、細胞膜では、TRPV6 が NIPSNAP1 と会合することにより Ca^{2+} 透過性を抑制することが報告されている¹⁵⁾。今後、受容体やチャネルのようなシグナル分子と NIPSNAP1 との相互作用に対する NST の制御を検討していく必要がある。

5. お わ り に

脊髄における N/OFG と NST の疼痛制御には、ペプチドの産生酵素の遺伝子発現、シナプスにおける興奮性と抑制性の神経伝達物質の遊離、後シナプスの NO 産生、PG との神経回路網、下行性抑制系などが関与することを示した。また、NST の結合分子である NIPSNAP1 が、NST のアロディニア制御に関与する分子であることを明らかにした。N/OFG と NST の拮抗作用は、疼痛のみならず、薬物依存、記憶、学習、不安、摂食などの多彩な生理作用において認められている。今後、N/OFG と NST に関わる機能分子の詳細な解析により、鎮痛薬をはじめとする中枢神経系疾患の創薬や治療法の開発が進むことを期待する。

謝辞

本稿で紹介した研究成果は、関西医科大学医化学講座伊藤誠二教授、大阪医科大学麻酔科学教室南敏明教授をはじめ多くの共同研究者の協力によるものであり、深く感謝申し上げます。

- 1) Okuda-Ashitaka, E., Minami, T., Tachibana, S., Yoshihara, Y., Nishiuchi, Y., Kimura, T., & Ito, S. (1998) *Nature*, **392**, 286–289.
- 2) Otsuji, T., Okuda-Ashitaka, E., Kojima, S., Akiyama, H., Ito, S., & Omiya, Y. (2004) *Anal. Biochem.*, **329**, 230–237.
- 3) Ito, S., Okuda-Ashitaka, E., Imanishi, T., & Minami, T. (2000) *Prog. Brain Res.*, **129**, 205–218.
- 4) Zeilhofer, H.U. & Caló, G. (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **306**, 423–429.
- 5) Xu, L., Okuda-Ashitaka, E., Matsumura, S., Mabuchi, T., Okamoto, S., Mishia, M., & Ito, S. (2007) *Neuropharmacology*, **52**, 1318–1325.
- 6) Okuda-Ashitaka, E., Minami, T., Matsumura, S., Takeshima, H., Reinscheid, R.K., Civelli, O., & Ito, S. (2006) *Eur. J. Neurosci.*, **23**, 955–1004.
- 7) Zeilhofer, H.U., Muth-Selbach, U., Gühring, H., Erb, K., & Ahmadi, S. (2000) *J. Neurosci.*, **20**, 4922–4929.
- 8) Ahmadi, S., Muth-Selbach, U., Lauterbach, A., Lipfert, P., Neuhuber, W.L., & Zeilhofer, H.U. (2003) *Science*, **300**, 2094–2097.
- 9) Pan, Z.Z., Hirakawa, N., & Fields, H.L. (2000) *Neuron*, **26**, 515–522.
- 10) Chen, Y.-L., Li, A.H., Yen, T.-H., Chou, A.-H., & Wang, H.-L. (2008) *Mol. Cell. Neurosci.*, **40**, 76–88.
- 11) Beedle, A., McRory, J. E., Poirrot, O., Doering, C.J., Altier, C., Barrere, C., Hamid, J., Nargeot, J., Bourinet, E., & Zamponi, G.W. (2004) *Nat. Neurosci.*, **7**, 118–125.
- 12) Altier, C., Khosravani, H., Evans, R.M., Hameed, S., Pelloquin, J.B., Vartian, B.A., Chen, L., Beedle, A.M., Ferguson, S.S., Mezghrani, A., Dubel, S.J., Bourinet, E., MaRory, J.E., & Zamponi, G.W. (2006) *Nat. Neurosci.*, **9**, 31–40.
- 13) Fantin, M., Fischetti, C., Trapella, C., & Morari, M. (2007) *Br. J. Pharmacol.*, **152**, 549–555.
- 14) Okuda-Ashitaka, E., Minami, T., Tsubouchi, S., Kiyonari, H., Iwamatsu, A., Noda, T., Handa, H., & Ito, S. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**, 10403–10413.
- 15) Schoeber, J.P.H., Topala, C.N., Lee, K.P., Lambers, T.T., Ricard, G., van der Kemp, A.W., Huynen, M.A., Hoenderop, J. G., & Bindels, R.J. (2008) *Eur. J. Physiol.*, **457**, 91–101.

芦高 恵美子

(大阪工業大学工学部生命工学科)

Synaptic modulation in spinal pain transmission

Emiko Okuda-Ashitaka (Department of Biomedical Engineering, Osaka Institute of Technology, 5-15-1 Omiya, Asahi-ku, Osaka 535-8585, Japan)