

★令和6年度(2024年) 大学院環境保健学研究科修士課程・  
早期修了学生「指出幸人 君」の  
研究成果が、「疼痛学」の国際的専門誌”Mol Pain”に  
掲載されました!!!

## Research Article

# Gut microbiota-derived short-chain fatty acid suppresses the excitability of rat nociceptive secondary neurons via G-protein-coupled receptor 41 signaling

Molecular Pain  
Volume 21: 1–10  
© The Author(s) 2025  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/17448069251320233  
journals.sagepub.com/home/mpx



Yukito Sashide<sup>1</sup> and Mamoru Takeda<sup>1</sup>

## Abstract

Short-chain free fatty acids (SCFAs) are generated by gut microbiota through anaerobic fermentation of dietary fibers. Although gut microbiota-derived SCFAs modulate voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels via G-protein-coupled receptor 41 (GPR41) in isolated sympathetic ganglion neurons, the influence of SCFAs, specifically propionic acid (PA), on the excitability of nociceptive neurons under *in vivo* conditions has yet to be ascertained. In the current study we assessed whether systemic PA administration diminishes the excitability of nociceptive trigeminal spinal nucleus caudalis (SpVc) wide-dynamic range neurons responding to mechanical stimulation. Extracellular single-unit recordings from SpVc wide-dynamic range neurons were performed in anesthetized rats after mechanical stimulation of the orofacial region. PA significantly and reversibly inhibited the mean firing frequency of SpVc neurons in response to both non-noxious and noxious mechanical stimuli in a dose-dependent manner. Simultaneous administration of a GPR41 inhibitor abolished the PA-induced inhibited firing rate of SpVc neurons, indicating that systemic PA decreased the excitability of nociceptive secondary trigeminal neurons by activating GPR41 signaling-mediated inhibition of voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels in the central terminals of the SpVc. Modulation of trigeminal nociception by systemic SCFA administration indicates that gut microbiota-derived SCFAs could be effective analgesic agents for relieving trigeminal pain, creating a new therapeutic strategy for the management of trigeminal pain, including clinical pain.

## Keywords

Extracellular single-unit recording, gut microbiota, SCFA, trigeminal pain, G-protein-coupled receptor,  $\text{Ca}^{2+}$  channel

**ハイライト:** 腸内細菌叢と中枢神経系間の「脳・腸相関」が生体の恒常性維持に関わり、腸内細菌叢が食物繊維を嫌気性発酵することにより産生する短鎖脂肪酸(SCFA)は自律神経節ニューロンのSCFAの受容体GPR41に結合してCaチャンネルを抑制することが知られていたが、感覚神経細胞に対する役割を検討した報告はなかった。今回我々は、*in vivo*で疼痛強度を符号化し、中枢へ伝達する侵害受容性ニューロンの興奮性がSCFAの全身投与により、GPR41を介するシナプス後膜のCavチャンネルの阻害による興奮性シナプス伝達のシナプス前抑制を介して濃度依存的に減弱することが明らかとなった。したがって、腸内細菌叢が食物繊維を嫌気性発酵することで産生されるSCFAが血液脳関門を通過し、中枢神経系において侵害受容伝達を抑制する疼痛緩和作用のある鎮痛薬として機能することが推察された。