

平成21年6月1日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17590065
 研究課題名（和文） 新規内因性 μ オピオイドペプチドの単離・同定ならびにその生理機能の解析
 研究課題名（英文） Identification of novel endogenous μ -opioid peptide and characterization of its physiological roles
 研究代表者
 溝口 広一（MIZOGUCHI HIROKAZU）
 東北薬科大学・薬学部・准教授
 研究者番号：30360069

研究成果の概要：

行動薬理学的実験の結果から新規内因性 μ オピオイドペプチド Tyr-Pro-Phe-X-NH₂を想定し、マウス脊髄・脳からの単離・同定を試みた。残念ながら、HPLC-ECD、HPLC-LC-MS、HPLC-TOF-MSの何れのシステムを用いても、上記ペプチドは検出されなかった。その為、上記ペプチド（あるいはその前駆体）を産生しうる遺伝子の検索を試みた。全マウス遺伝子からの検索となる為、該当する遺伝子は未だ発見できていない。しかしその検索過程において、未だその産生遺伝子が発見されていない内因性 μ オピオイドペプチド、endomorphin-1 および endomorphin-2 の産生遺伝子を発見した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	1,200,000	0	1,200,000
2006年度	1,100,000	0	1,100,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,500,000	360,000	3,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：内因性ペプチド、オピオイド、同定、鎮痛薬、副作用

1. 研究開始当初の背景

μ オピオイド受容体は、オピオイド受容体の中で最も疼痛制御に関与している受容体であり、現在臨床で癌性疼痛・術後疼痛等に用いられている麻薬性鎮痛薬はすべて μ オピオイド受容体作動薬である。他のオピオイド受容体の場合とは異なり、 μ オピオイド受容体の内因性ペプチドは長い間発見されなかったが、1997年に endomorphin-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂)と endomorphin-2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂) が発見され、内因性 μ オピオイドペプチドとして同定された。また近年の分子生物学的研究により、 μ オピオイド受容体に

は mRNA 前駆体のスプライシングに基づいたバリエーションが存在することが明らかとなり、現在までに19種類の μ オピオイド受容体DNAの exon とそれに由来する30種類以上の新規 μ オピオイド受容体スプライスバリエーションが発見されている。最近研究代表者らは、数多くの μ オピオイド受容体作動薬のうち dermorphin 誘導体である Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH (TAPS) および Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala-OH (TAPA) が、 μ オピオイド受容体刺激に基づく内因性 κ オピオイドペプチド dynorphin B と α -neoendorphin の遊離を介した鎮痛作用発現機序を持つことを発見した。

2. 研究の目的

現在同定されている内因性オピオイドペプチドは、いずれも dynorphin B や α -neoendorphin の遊離を引き起こさないことから、TAPS や TAPA と同様に dynorphin B および α -neoendorphin の遊離を引き起こす、新規内因性 μ オピオイドペプチドが存在する可能性が強く推察される。そこで本研究課題においては、受容体刺激によって dynorphin B および α -neoendorphin の遊離を引き起こす、新規内因性 μ オピオイドペプチドの単離・同定を試みる。また、単離・同定した新規内因性 μ オピオイドペプチドの鎮痛特性ならびに各種副作用を解析すると共に、その選択的に作用する μ オピオイド受容体スプライズバリエーションを特定する。

3. 研究の方法

(1) 新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補ペプチドの選定

TAPA および TAPS は、そのアミノ酸配列に D-Arg、 β -Ala、Sar 等哺乳類の生体内には存在し得ないアミノ酸を含んでいる為、内因性 μ オピオイドペプチドとはなり得ない。そこで、TAPA および TAPS と同様に dynorphin B および α -neoendorphin の遊離を介して鎮痛作用を発現する、新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補ペプチドを検索する。TAPA および TAPS のアミノ酸配列を基に、立体構造が類似しておりかつ生体内に存在しうるペプチドを合成する。合成したペプチドをマウスに脊髄髄腔内投与し、鎮痛作用の有無を tail-flick 法により評価する。鎮痛作用を有する合成ペプチドの鎮痛作用発現機序が、TAPA および TAPS と同様に dynorphin B および α -neoendorphin の遊離に基づくものか否か、各種内因性オピオイドペプチドの抗体を用いて評価する。Dynorphin B および α -neoendorphin の遊離に基づく鎮痛作用を持つ合成ペプチドを、新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補ペプチドとする。

(2) 新規内因性 μ オピオイドペプチドの単離

HPLC-ECD 法を用いて、マウス脊髄・脳組織中に存在する新規内因性 μ オピオイドペプチドを単離する。鎮痛試験において新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補ペプチドと認定されたペプチドを用い、全ての候補ペプチドを検出し得る実験条件を HPLC-ECD 法において設定する。その際、全ての候補ペプチドの保持時間が重ならない様留意する。候補ペプチドを検出した時と全く同じ実験条件において、マウスの脊髄および脳組織から抽出した抽出液を HPLC-ECD 法で分析する。保持時間を指標として、マウス脊髄・脳組織抽出液から検出されたピークが、どの候補ペプチドのピークと一致するか検討する。保持時間が一致した候補ペプチドを、新規内因性 μ

オピオイドペプチドと認定する。また、マウス脊髄・脳組織抽出液から検出されたピークの保持時間がどの候補ペプチドの保持時間とも一致しなかった場合、アミノ酸分析機器を用いて検出された未知ペプチドのアミノ酸配列を特定し、新たに候補ペプチドとして合成する。合成した新規候補ペプチドが、鎮痛作用を有しており、その作用機序が μ オピオイド受容体刺激に基づいた dynorphin B および α -neoendorphin の遊離である事が確認された場合、その新規合成ペプチドを新規内因性 μ オピオイドペプチドとして認定する。

(3) 新規内因性 μ オピオイドペプチドの鎮痛特性ならびに副作用の解析

新規内因性 μ オピオイドペプチドを探索する誘因となった TAPA および TAPS は、末梢投与において morphine よりも強力な鎮痛作用を有しており、かつ呼吸抑制、身体依存性、精神依存性等各種副作用が morphine よりも極めて少ないペプチドである。これら TAPA および TAPS の薬理特性は、両ペプチドが選択的に結合する受容体の機能特性に起因すると考えられ、その受容体の内因性作動薬である新規内因性 μ オピオイドペプチドもまた TAPA および TAPS と同様な薬理特性を有している可能性が高い。そこで、新規内因性 μ オピオイドペプチドの鎮痛特性を解析すると共に、腸管輸送抑制、呼吸抑制、鎮痛耐性形成、身体依存性形成、精神依存性形成等の各種副作用の有無を検討する。新規内因性 μ オピオイドペプチドの鎮痛作用は、マウス脳室内投与および脊髄髄腔内投与において、tail-flick 法により評価する。 μ オピオイド受容体 DNA の各 exon に選択的なアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを用い、新規内因性 μ オピオイドペプチドの鎮痛作用発現に関与している μ オピオイド受容体スプライズバリエーションを特定する。また、新規内因性 μ オピオイドペプチドのマウス脳室内投与により、鎮痛作用の他に各種副作用が発現するか否かを検討する。特に、新規内因性 μ オピオイドペプチドのマウス脳室内投与により鎮痛耐性、身体依存性および精神依存性が形成された場合、他の μ オピオイドペプチドとの交差耐性および交差依存性についても検討を行う。

4. 研究成果

(1) 新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補ペプチドの選定

研究代表者らが開発した dermorphin 誘導体、TAPS、TAPA、TAPA-NH₂、amidino-TAPA は、その μ オピオイド受容体刺激に基づく内因性オピオイドペプチド、dynorphin A、dynorphin B、 α -neoendorphin、[Leu⁵]enkephalin の遊離といった、従来の μ オピオイド受容体作動薬にはない特異的な薬理作

用を持つ。研究代表者らは、TAPS、TAPA、TAPA-NH₂、amidino-TAPA のアミノ酸配列を基に、立体構造が類似しておりかつ理論的に生体内に存在しうる種々のペプチドを合成し、脊髄におけるその鎮痛作用発現機序を指標として、他の内因性オピオイドペプチドを遊離する新規内因性 μ オピオイドペプチドを検索した。その結果、Tyr-Pro-Phe-Gly-NH₂ と Tyr-Pro-Phe-Ala-NH₂ は共に、 μ オピオイド受容体に作用することによって、Tyr-Pro-Phe-Gly-NH₂ は [Met⁵]enkephalin を、Tyr-Pro-Phe-Ala-NH₂ は α -neoendorphin、[Met⁵]enkephalin、[Leu⁵]enkephalin を遊離することが明らかとなったことから、両ペプチドを新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補ペプチドと認定した。また、検索における構造活性相関の結果ならびに、endomorphin-2 (dynorphin A の遊離作用を持つ) の構造から、内因性オピオイドペプチドを遊離する新規内因性 μ オピオイドペプチドの基本構造は、Tyr-Pro-Phe-X-NH₂ である可能性が示唆された。

(2) 新規内因性 μ オピオイドペプチドの単離

新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補ペプチド、Tyr-Pro-Phe-Gly-NH₂ ならびに Tyr-Pro-Phe-Ala-NH₂ を合成し、合成候補ペプチドが確実に分離検出可能な実験条件を HPLC-ECD システムで設定した後、マウス脊髄・脳組織中に同一のペプチドが存在するか否かをその保持時間を指標に検討したが、残念ながら新規内因性 μ オピオイドペプチドと想定され得るペプチドは一切検出できなかった。この現象は、新規内因性 μ オピオイドペプチドの生体内含有量が、HPLC-ECD システムによる検出限界以下である可能性を示している。そこで、HPLC を用いてマウス脊髄・脳組織中の物質を分離した後、ECD によりその検出を行うのではなく、より低濃度であってもその構造解析が可能な LC-MS および TOF-MS を用いその構造を解析する様、実験方針を変更した。合成候補ペプチドが確実に分離検出可能な実験条件を HPLC-LC-MS システムおよび HPLC-TOF-MS システムで設定し、マウス脊髄・脳組織中に同一のペプチドが存在するか否かを検討したが、残念ながら候補ペプチドは一切検出できなかった。新規内因性 μ オピオイドペプチドの生体内含有量が、既存の分析システムの検出限界以下である可能性も考えられることから、想定される新規内因性 μ オピオイドペプチドの基本構造、Tyr-Pro-Phe-X-NH₂ に相当するペプチドが理論的に切り出され得る前駆ペプチドを産生する遺伝子を、そのアミノ酸配列を元にジーンバンクに登録されている全マウス遺伝子の中から検索する様に変更し、検索された遺伝子により産生される Tyr-Pro-Phe-X-NH₂ に相当するペプチドの内、鎮痛試験において

他の内因性オピオイドペプチドの遊離を引き起こすことが確認されたペプチドを、新たに新規内因性 μ オピオイドペプチドの候補とすることにした。残念ながら現時点では、endomorphin-2 の前駆体ペプチド産生遺伝子(後述)以外には、この基本構造に相当するペプチドの前駆体ペプチドを産生する遺伝子を発見し得ていない。ペプチドのアミノ酸配列ならびに酵素による切り出しに必須のアミノ酸配列から推定される、検索の対象となるべき核酸配列の組み合わせは極めて膨大な数に上るため、全ての検索を終えるには今暫く時間が必要である。

一方、新規内因性 μ オピオイドペプチドの前駆ペプチドを産生する遺伝子を検索する過程において、既に単離・同定されているが未だその産生遺伝子が発見されていない内因性 μ オピオイドペプチド、endomorphin-1 および endomorphin-2 を産生する可能性のある遺伝子を発見した。発見した遺伝子が実際に endomorphin-1 および endomorphin-2 の前駆体ペプチドの産生遺伝子であるか否かを明らかにするために、その遺伝子に対する選択的かつ相補的なアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを作製し、マウス脊髄髄腔内に1日1回4日間連続投与して、熱侵害刺激に対する疼痛閾値の変化を経日的に測定した。その結果、endomorphin-1 および endomorphin-2 のいずれを対象にしたアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドによっても、熱侵害刺激に対する疼痛閾値は低下し、脊髄において疼痛制御を行っている endomorphin-1 および endomorphin-2 の含量が低下した可能性が示された。現在、同様のアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの処置により、実際に脊髄における endomorphin-1 および endomorphin-2 の含量が低下するか否かを、免疫学的組織化学染色法で検討中である。

μ オピオイド受容体は、生体内で疼痛制御に最も強く関わっている受容体であり、それ故その内因性ペプチドである endomorphin-1 および endomorphin-2 の生理機能は極めて重要な意味合いを持つ。しかし、endomorphin-1 および endomorphin-2 の生理機能、特に病態形成におけるその役割に関しては全く検討が行われていない。Endomorphin-1 および endomorphin-2 の前駆体ペプチドならびにその産生遺伝子が未だ発見されていないことがその主な原因である。本研究課題において発見された遺伝子が、endomorphin-1 および endomorphin-2 の前駆体ペプチド産生遺伝子であることが確認されることにより、従来 endomorphin-1 および endomorphin-2 の含有量を測定するのみに留まっていた検討が、その発現量をも測定することが可能となる。本研究課題の成果により、endomorphin-1 およ

び endomorphin-2 の生理機能に関する研究が格段に進展するものと確信する。

本研究課題で試みている様に、想定ペプチドのアミノ酸配列を基にジーンバンクからその（あるいはその前駆体の）産生遺伝子を検索することによって新規生体内ペプチドを探索する手法は、これまで全く行われていない。本研究課題で発見された遺伝子が、実際に endomorphin-1 および endomorphin-2 の前駆体ペプチド産生遺伝子であることが確認されることにより、本探索手法の妥当性ならびに有用性が実証され、新規生体内ペプチドを探索する新たな実験手法として汎用される様になると確信する。

(3) 新規内因性 μ オピオイドペプチドの鎮痛特性ならびに副作用の解析

新規内因性 μ オピオイドペプチドは、現時点では未だその単離・同定には至っておらず、それ故その鎮痛特性と副作用の解析ならびにその選択的 μ オピオイド受容体スプライスバリエーションの特定に関する検討は未だ行っていない。しかしながら最近研究代表者らは、新規内因性 μ オピオイドペプチドと同様にその μ オピオイド受容体刺激により他の内因性オピオイドペプチドの遊離を誘導する新規 dermorphin 誘導体、TAPS、TAPA、amidino-TAPA を用い、各内因性オピオイドペプチドの遊離に関与する μ オピオイド受容体スプライスバリエーションの特定に成功した。 μ オピオイド受容体遺伝子の exon 選択的アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを用い特定の μ オピオイド受容体スプライスバリエーションをノックダウンした後、上記 dermorphin 誘導体の鎮痛作用に対する各内因性オピオイドペプチド抗体の効果を検討した結果、dynorphin A の遊離には MOR-1J と MOR-1L が、dynorphin B と α -neoendorphin の遊離には MOR-1K が、[Leu⁵]enkephalin の遊離には MOR-1L がそれぞれ関与している事が明らかとなった。新規内因性 μ オピオイドペプチドにおいても、同様の結果が得られるものと確信している。

μ オピオイド受容体作動薬の副作用、特に鎮痛耐性や依存性は、 κ オピオイド受容体を同時に刺激することにより抑制可能であることが、従来より報告されている。実際に、研究代表者らが開発した新規 dermorphin 誘導体、TAPS、TAPA、amidino-TAPA は、共に内因性 κ オピオイドペプチドの遊離作用を持ち、その鎮痛耐性ならびに依存性は morphine に比べて極めて弱いことが明らかとなっている。本研究課題において、その刺激により内因性 κ オピオイドペプチドの遊離を誘導することが明らかとなった μ オピオイド受容体スプライスバリエーション MOR-1J、MOR-1K および MOR-1L は、新規内因性 μ オピオイドペプチドのターゲット受容体であると共に、

鎮痛作用を誘導しかつ副作用を抑制する特異的 μ オピオイド受容体であるといえる。本研究課題の成果は、新たな生体内疼痛制御機構を解明し、強力かつ副作用のない新規鎮痛薬の開発に重大な方向性を示したと確信する。

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 10 件)

① H. Mizoguchi, C. Watanabe, A. Yonezawa, S. Sakurada: New therapy for neuropathic pain. *Int. Rev. Neurobiol.* (in press) 査読有り

② S. Sakurada, T. Sawai, H. Mizoguchi, H. Watanabe, C. Watanabe, A. Yonezawa, M. Morimoto, T. Sato, T. Komatsu, T. Sakurada: Possible involvement of dynorphin A release via μ_1 -opioid receptor on supraspinal antinociception of endomorphin-2. *Peptides* 29: 1554-1560 (2008) 査読有り

③ K.T. Sykes, S.R. White, R.W. Hurley, H. Mizoguchi, L.F. Tseng, D.L. Hammond: Mechanisms responsible for the enhanced antinociceptive effects of μ_1 -opioid receptor agonists in the rostral ventromedial medulla of male rats with persistent inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322: 813-821 (2007) 査読有り

④ D. Nakayama, C. Watanabe, H. Watanabe, H. Mizoguchi, T. Sakurada, S. Sakurada: A Tyr-W-MIF-1 analog containing D-Pro² discriminates among antinociception in mice mediated by different classes of μ -opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 563: 109-116 (2007) 査読有り

⑤ H. Mizoguchi, C. Watanabe, H. Watanabe, K. Moriyama, B. Sato, K. Ohwada, A. Yonezawa, T. Sakurada, S. Sakurada: Involvement of endogenous opioid peptides in the antinociception induced by the novel dermorphin tetrapeptide analog amidino-TAPA. *Eur. J. Pharmacol.* 560: 150-159 (2007) 査読有り

⑥ 中山大助、渡邊廣行、藤村努、櫻田忍: Tyr-Pro-Trp-Gly-NH₂ (Tyr-W-MIF-1) analog である Tyr-D-Pro-Trp-Gly-NH₂ の抗侵害作用における μ オピオイド受容体の関与について. *東北薬科大学研究誌* 53: 39-43 (2006) 査読有り

⑦ H. Mizoguchi, K. Ito, H. Watanabe, C. Watanabe, S. Katsuyama, T. Fujimura, T. Sakurada, S. Sakurada: Contribution of spinal μ_1 -opioid receptors and dynorphin B

to the antinociception induced by Tyr-D-Arg-Phe-Sar. *Peptides* 27: 2786-2793 (2006) 査読有り

⑧H. Mizoguchi, D. Nakayama, H. Watanabe, K. Ito, W. Sakurada, T. Sawai, T. Fujimura, T. Sato, T. Sakurada, S. Sakurada: Involvement of spinal μ_1 -opioid receptors on the Tyr-D-Arg-Phe-sarcosin-induced antinociception. *Eur. J. Pharmacol.* 540: 67-72 (2006) 査読有り

⑨H. Watanabe, D. Nakayama, M. Yuhki, T. Sawai, W. Sakurada, S. Katsuyama, T. Hayashi, C. Watanabe, H. Mizoguchi, T. Fujimura, T. Sakurada, S. Sakurada: Differential inhibitory effects of μ -opioids on substance P- and capsaicin-induced nociceptive behavior in mice. *Peptides* 27: 760-768 (2006) 査読有り

⑩H. Mizoguchi, H. Watanabe, T. Hayashi, W. Sakurada, T. Sawai, T. Fujimura, T. Sakurada, S. Sakurada: Possible involvement of dynorphin A-(1-17) release via μ_1 -opioid receptors in spinal antinociception by endomorphin-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 317: 362-368 (2006) 査読有り

[学会発表] (計 40 件)

①武田久美子、炎症性疼痛形成時における MOR-1 スプライスバリエーションの発現変化と morphine 鎮痛効力との相関性、第 18 回神経行動薬理若手研究者の集い、平成 21 年 3 月 19 日、横浜

②武田久美子、難治性疼痛における μ オピオイド受容体スプライスバリエーションの機能的関与、第 61 回日本薬理学会西南部会、平成 20 年 11 月 28 日、米子

③溝口広一、新規鎮痛薬 amidino-TAPA の神経障害性疼痛に対する有効性について、第 2 回日本緩和医療薬学会、平成 20 年 10 月 18 日、横浜

④志村幸子、[dimethyl-Tyr¹] 導入 endomorphin-1 誘導体の薬理特性、第 59 回日本薬理学会北部会、平成 20 年 9 月 27 日、仙台

⑤ Hirokazu Mizoguchi, Gene-based therapeutic aspect of synthesized opioid peptides against neuropathic pain. *XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE*, September 13, 2009, Sendai

⑥ Hirokazu Mizoguchi, Antinociceptive profile of novel peptidic analgesics amidino-TAPA. *First meeting of the Japan Branch of the International Neuropeptide Society*, August 31, 2009, Sendai

⑦溝口広一、神経障害性疼痛治療薬の開発戦略、平成 20 年度日本薬学会東北支部総会・学術講演会、平成 20 年 7 月 12 日、仙台

⑧溝口広一、依存性の無い難治性疼痛治療薬の開発、第 3 回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、平成 20 年 6 月 13 日、仙台

⑨高木宏和、Endomorphin の抗侵害作用における脊髄 μ_1 および μ_2 受容体の多様な関与、第 46 回日本薬学会東北支部大会、2007 年 10 月 28 日、仙台

⑩谷内理枝子、オピオイド性鎮痛薬 Morphine, Fentanyl および Oxycodone の抗侵害作用の特性について、第 46 回日本薬学会東北支部大会、2007 年 10 月 28 日、仙台

⑪夏井早苗、神経障害性疼痛の発現に関わる μ オピオイド受容体スプライスバリエーションの変化、第 46 回日本薬学会東北支部大会、2007 年 10 月 28 日、仙台

⑫吉岡麻也、Amidino-TAPA の脳室内投与における抗侵害作用の特性、第 46 回日本薬学会東北支部大会、2007 年 10 月 28 日、仙台

⑬吉岡麻也、Methadone の上位中枢における抗侵害作用の発現機序について、第 1 回日本緩和医療薬学会年会、2007 年 10 月 21 日、東京

⑭谷内理枝子、麻薬性鎮痛薬である Morphine, Fentanyl および Oxycodone の抗侵害作用の解析について、第 1 回日本緩和医療薬学会年会、2007 年 10 月 21 日、東京

⑮溝口広一、ペプチド性鎮痛薬 amidino-TAPA の特性、第 1 回日本緩和医療薬学会年会、2007 年 10 月 21 日、東京

⑯吉岡麻也、新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体である amidino-TAPA の上位中枢における抗侵害作用と動機付け効果、第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2007 年 8 月 31 日、札幌

⑰溝口広一、神経因性疼痛に対する amidino-TAPA の抗アロディニア作用とその発現における脊髄 μ 受容体スプライスバリエーションの関与、第 116 回日本薬理学会関東部会、2007 年 6 月 2 日、東京

⑱夏井早苗、Amidino-TAPA の μ オピオイド受容体スプライスバリエーションに対する選択性とその生理作用への関与について、第 2 回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、2007 年 5 月 25 日、仙台

⑲溝口広一、依存性の無い難治性疼痛治療薬の開発、第 2 回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、2007 年 5 月 25 日、仙台

⑳溝口広一、Amidino-TAPA 誘発抗侵害作用の発現における μ オピオイド受容体スプライスバリエーションの関与、第 80 回日本薬理学会年会、2007 年 3 月 15 日、名古屋

㉑高木宏和、[D-Arg²] Dermorphin の代謝過程における抗侵害作用発現機序の変化、第 16 回神経行動薬理若手研究者の集い、2007 年 3 月 13 日、名古屋

②吉岡麻也、Methadone 誘発抗侵害作用とその精神依存性、第 16 回神経行動薬理若手研究者の集い、2007 年 3 月 13 日、名古屋

③澤井敏樹、Methadone の抗侵害作用および精神依存性の検討、第 45 回日本薬学会東北支部大会、2006 年 10 月 29 日、山形

④中山大助、 μ オピオイド受容体作動薬の抗侵害作用に対する新規選択的 μ_2 オピオイド受容体拮抗薬 D-Pro²-Tyr-W-MIF-1 の効果、第 45 回日本薬学会東北支部大会、2006 年 10 月 29 日、山形

⑤武田哲志、神経因性疼痛モデルマウスにおける amidino-TAPA 誘発性抗アロディニア作用発現における μ 受容体スプラスバリエーションの関与、第 57 回日本薬理学会北部会、2006 年 9 月 14 日、弘前

⑥ Shinobu Sakurada, Involvement of the endogenous κ -opioid system on the antinociception induced by intrathecal treatment of endomorphin-2 in the mouse. *Integrated Center of Excellence for Medicinal Chemistry of Neuropeptides "From Endogenous Systems to Medicines"*, September 9, 2006, Warsaw (Poland)

⑦ Hirokazu Mizoguchi, Antinociceptive profile of novel dermorphin tetrapeptide analog amidino-TAPA. *Integrated Center of Excellence for Medicinal Chemistry of Neuropeptides "From Endogenous Systems to Medicines"*, September 9, 2006, Warsaw (Poland)

⑧武田哲志、神経因性疼痛モデルマウスにおける amidino-TAPA 誘発性抗アロディニア作用発現における μ -オピオイド受容体スプラスバリエーションの関与、第 27 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2006 年 9 月 2 日、和歌山

⑨ 溝口広一、非依存性新規 μ オピオイドペプチドの抗侵害特性、第 27 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2006 年 9 月 2 日、和歌山

⑩武田哲志、新規デルモルフィン N 末端テトラペプチド誘導体 amidino-TAPA 誘発抗侵害作用の特性、第 1 回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、2006 年 5 月 26 日、仙台

⑪ 溝口広一、新規 μ オピオイドペプチド amidino-TAPA の精神依存性、第 1 回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、2006 年 5 月 26 日、仙台

⑫渡邊廣行、エンドモルフィン-2 の抗侵害作用発現における内因性オピオイドペプチドの関与、第 79 回日本薬理学会年会、2006 年 3 月 8 日、横浜

⑬ Hirokazu Mizoguchi, Involvement of MOR-1K receptor, splicing variant of MOR-1 receptor containing the sequence encoded

exon-13 of MOR-1 receptor gene, on the amidino-TAPA-induced antinociception in the mouse spinal cord. *The 3rd Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences*, December 5, 2005, Tokyo

⑭佐藤文生、Try-D-Arg-Phe 誘導体の抗侵害作用、第 44 回日本薬学会東北支部大会、2005 年 10 月 30 日、仙台

⑮森山佳保里、Amidino-TAPA の μ 受容体スプラスバリエーションに対する選択性、第 56 回日本薬理学会北部会、2005 年 10 月 4 日、新潟

⑯伊藤周徳、Try-D-Arg-Phe-Sar 誘発性抗侵害作用における μ 受容体サブタイプの関与について、第 56 回日本薬理学会北部会、2005 年 10 月 4 日、新潟

⑰佐藤文生、[D-Arg²]-dermorphin N 末端 tripeptide 誘導体の抗侵害作用の発現機構、第 56 回日本薬理学会北部会、2005 年 10 月 4 日、新潟

⑱漆山莉絵、Methadone の脊髄くも膜下腔内投与による抗侵害作用、第 56 回日本薬理学会北部会、2005 年 10 月 4 日、新潟

⑲ Kaori Moriyama, Antinociceptive property of a novel dermorphin tetrapeptide analog amidino-TAPA. *International Narcotics Research Conference 2005*, July 14, 2005, Annapolis (USA)

⑳ Rie Urushiyama, The antinociception induced by TAPS: involvement in the endogenous kappa-opioid peptide. *International Narcotics Research Conference 2005*, July 14, 2005, Annapolis (USA)

[図書] (計 3 件)

① 溝口広一、櫻田忍：エル・アイ・シー、安全性薬理試験マニュアル、藤森観之助、橋本敬太郎、安東賢太郎編 (印刷中)

② 櫻田忍、溝口広一：メディカル ドウ、生理活性ペプチドハンドブック、松尾壽之、南野直人編 (印刷中)

③ Shinobu Sakurada: Academic Press (Elsevier), *Handbook of Biologically Active Peptides*, Abba J. Kastin (Ed.), 2006, 1640 P (P.1333-1338, P.1345-1350)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝口 広一
東北薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：30360069

(2) 研究分担者

櫻田 忍
東北薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：30075816

(3) 連携研究者