

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21600013

研究課題名（和文） エンドモルフィンを用いた難治性疼痛に対するジーンセラピーの開発

研究課題名（英文） Development of the gene therapy against the morphine-resistant intractable pain using endomorphin precursor

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（和文）：発見した endomorphin-1 (EM-1) および endomorphin-2 (EM-2) を産生する可能性のある遺伝子断片は、疼痛制御に関与する遺伝子の一部であり、神経障害性疼痛等その遺伝子断片が減少している状況下では疼痛閾値は低下することを発見した。また神経障害性疼痛下においても、EM-1 および EM-2 が作用する μ 受容体は維持されており、それゆえ神経障害性疼痛に対して EM-1 および EM-2 は極めて有効であることを明らかにした。これらの研究成果により、難治性疼痛に対する EM-1 および EM-2 を用いたジーンセラピーの可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：We found the DNA fragments which theoretically can synthesize endomorphin-1 (EM-1) and endomorphin-2 (EM-2). The reduction of this DNA fragment, observed in a neuropathic pain state, revealed the reduction of pain threshold. On the other hand, unlike morphine, EM-1 and EM-2 showed potent analgesic effect against neuropathic pain. Moreover, the μ -opioid receptor splice variants sensitive to EM-1 and EM-2 retained in a neuropathic pain state. The results provide the information for the development of the gene therapy against the morphine-resistant intractable pain using endomorphin precursor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

生体には、enkephalin 類、dynorphin 類、endorphin 類、nociceptin 類、endomorphin 類等、多くの内因性オピオイドペプチドが存在する。この内、enkephalin 類、dynorphin 類および β -endorphin は、古典的内因性オピオイドペプチドと呼ばれ、共通した N 末端構

造を持つ。またその薬理特性から、enkephalin 類は δ 受容体の、dynorphin 類は κ 受容体の内因性のリガンドとされている。1994 年に単離・同定された nociceptin も、N 末端に古典的内因性オピオイドペプチドと類似の構造を持ち、同時に新規オピオイド受容体として発見された ORL-1 受容体の内因性

リガンドとされている。これに対し、1997年に単離・同定された endomorphin-1 (EM-1) および endomorphin-2 (EM-2) は、古典的内因性オピオイドペプチドと全く異なった構造をもつ。EM-1 および EM-2 は、その生体内分布が μ 受容体の分布と一致し、また μ 受容体に極めて選択的な薬理特性を示すことから、 μ 受容体の内因性リガンドとされている。しかし、古典的内因性オピオイドペプチドおよび nociceptin 類の前駆体ペプチドならびにその産生遺伝子が、内因性オピオイドペプチド発見直後に発見されたのに対し、EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチドやその産生遺伝子は未だ発見されていない。近年研究代表者らは、新規内因性 μ オピオイドペプチドの前駆体ペプチド産生遺伝子を検索中に、理論的にそれぞれ EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチドを産生する可能性がある遺伝子を幸運にも発見した。

難治性疼痛は、神経障害性疼痛、ガン性疼痛、炎症性慢性疼痛など、その制御が困難な激しい疼痛の総称であり、臨床上これらの疼痛に対する確実な疼痛緩和法は未だ確立されていない。そのため、難治性疼痛に対する確実な疼痛緩和法の確立が強く望まれている。また、本来生体内異物である薬物は、全身的に用いると予想外の副作用が発現する可能性が高いため、近年では生体内システムを利用した遺伝子治療に対する期待が高まっている。疼痛を制御している主体は μ 受容体であり、内因性オピオイドペプチドを利用した難治性疼痛の遺伝子治療を想定する際、 μ オピオイドペプチドを用いた遺伝子治療を検討すべきである。しかしながら、EM-1 および EM-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ため、その様な検討は行われていない。

2. 研究の目的

研究代表者らは、新規内因性 μ オピオイドペプチドの前駆体ペプチド産生遺伝子を検索中に、理論的にそれぞれ EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチドを産生する可能性がある遺伝子を見つけた。本研究課題においては、以下の6つの実験を行うことにより、発見した各遺伝子が EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチド産生遺伝子であることを明らかにし、その遺伝子を局所補充することによる難治性疼痛に対する極めて有効な遺伝子治療を確立する。まず、(1) 発見した遺伝子を減少および増加させることにより、実際に EM-1 および EM-2 の含有量がそれぞれ減少および増加するかを検討することにより、発見した遺伝子がそれぞれ EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチドの産生遺伝子であることを確認する。また、(2) 難治性疼痛（神経障害性疼痛、ガン性疼痛、炎症性慢性疼痛）に対する、EM-1

および EM-2 の有効性を比較検討すると共に、(3) 難治性疼痛形成時における、EM-1 および EM-2 の含有量および発現量の変化を測定することにより、難治性疼痛における EM-1 および EM-2 の関与を明らかにする。一方、EM-1 および EM-2 が作用する μ 受容体には、exon 特異的な 30 種類以上のスプライスバリエントが存在することが明らかとなっている。そこで、(4) EM-1 および EM-2 の抗侵害作用発現に関与する μ 受容体スプライスバリエントを特定すると共に、(5) 難治性疼痛形成時における、EM-1 および EM-2 感受性 μ 受容体スプライスバリエントの機能ならびに発現量の変化を測定することにより、難治性疼痛による EM-1 および EM-2 感受性受容体への影響を明らかにする。さらに上記5つの実験結果を基に、(6) EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチド産生遺伝子を局所的に導入し、EM-1 および EM-2 を局所的に補充することにより、難治性疼痛の疼痛症状が緩和されるかを検討することによって、難治性疼痛に対する有効な遺伝子治療を開発する。

3. 研究の方法

(1) EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチド産生遺伝子の同定

発見した各遺伝子のそれぞれ EM-1 および EM-2 に相当する部分に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 (AS-ODN) を合成し、マウス脊髄髄腔内に 1 日 1 回 4 日間、マウス脳室内には 1 日 2 回 4 日間前処置し、それぞれ脊髄組織および脳組織を採取する。組織内の EM-1 および EM-2 の含有量を、免疫学的組織化学染色法により測定する。また、組織中における EM-1 および EM-2 の発現量は、それぞれの前駆体ペプチドの mRNA 量を RT-PCR 法を用いて測定する。

マウス脊髄および脳から抽出した RNA から、RT-PCR 法を用いて、発見した各遺伝子の完全長 cDNA をクローニングする。シークエンス解析により、各遺伝子の完全長 cDNA が正確にクローニングされていることを確認した後、非ウイルス性遺伝子導入試薬を用い、クローニングした cDNA をマウス脊髄およびマウス脳室内に投与することにより導入する。遺伝子導入後、脊髄組織および脳組織を経日的に採取する。組織内の EM-1 および EM-2 の含有量を、免疫学的組織化学染色法により測定する。また、組織中における EM-1 および EM-2 の発現量は、それぞれの前駆体ペプチドの mRNA 量を RT-PCR 法を用いて測定する。

(2) 各種難治性疼痛に対する EM-1 および EM-2 の有効性

神経障害性疼痛モデルマウスは、左後肢坐骨神経を半結紮することにより作製し、ガン性疼痛モデルマウスは、左後肢坐骨神経周囲に肉腫細胞を移植することにより作製する。

また、炎症性慢性疼痛モデルマウスは、左後肢足蹠に Freund's アジュバンドを投与することにより作製する。上記3種の難治性疼痛形成マウスに、EM-1 および EM-2 を、脳室内投与、脊髄腔内投与および足蹠皮下投与の3種の投与経路で投与し、発現する抗侵害作用を足蹠熱刺激法ならびに von Frey フィラメント法により測定する。

(3) 各種難治性疼痛下における EM-1 および EM-2 の含有量および発現量の変動

上記3種の難治性疼痛形成マウスの脳、脊髄および足蹠皮膚を、難治性疼痛形成処置後経目的に採取する。組織内の EM-1 および EM-2 の含有量は、免疫学的組織化学染色法により測定する。また、組織中における EM-1 および EM-2 の発現量は、それぞれの前駆体ペプチドの mRNA 量を RT-PCR 法を用いて測定する。

(4) EM-1 および EM-2 に選択的な μ 受容体スプライスバリエントの特定

μ 受容体 DNA の各 exon に選択的かつ相補的な AS-ODN を、脊髄腔内投与では1日1回4日間、脳室内投与では1日2回4日間マウスに前処置し、exon 選択的に各 μ 受容体スプライスバリエントを低下させる。EM-1 および EM-2 の抗侵害作用は、足蹠熱刺激法ならびに von Frey フィラメント法により測定する。また、上記3種の難治性疼痛形成時における EM-1 および EM-2 の抗侵害作用も、通常マウスの場合と同じ μ 受容体スプライスバリエントを介して発現しているか、同様に検討する。

(5) 各種難治性疼痛下における、EM-1 および EM-2 選択的 μ 受容体スプライスバリエントの機能ならびに発現量の変化

上記3種の難治性疼痛形成マウスの脳、脊髄および足蹠皮膚組織を、難治性疼痛形成処置後経目的に採取する。EM-1 および EM-2 感受性 μ 受容体スプライスバリエントの機能変化は、G 蛋白結合実験における EM-1 および EM-2 の活性変化を測定することにより評価する。また、EM-1 および EM-2 感受性 μ 受容体スプライスバリエントの発現量の変化は、組織中の当該スプライスバリエント mRNA 量を RT-PCR 法で測定する。

(6) EM-1 および EM-2 の補充による難治性疼痛の新規治療法（ジーンセラピー）の開発

マウス脊髄および脳から抽出した RNA から、RT-PCR 法を用いて、EM-1 および EM-2 の各前駆体ペプチドの完全長 cDNA をクローニングする。シーケンス解析により、各前駆体ペプチドの完全長 cDNA が正確にクローニングされていることを確認した後、非ウイルス性遺伝子導入試薬を用い、クローニングした cDNA を上記3種の難治性疼痛モデルマウスの脊髄および脳室内に投与することにより導入する。遺伝子導入後、足蹠熱刺激法ならびに von Frey フィラメント法により、疼痛閾

値の変化を経目的に測定する。また遺伝子導入後、脊髄組織および脳組織を経目的に採取し、組織内の EM-1 および EM-2 の含有量が増加していることを、免疫学的組織化学染色法により確認する。

4. 研究成果

(1) EM-1 および EM-2 の前駆体ペプチド産生遺伝子の同定

発見した遺伝子に対する選択的かつ相補的な AS-ODN を作製し、マウス脊髄腔内に連続投与して、熱侵害刺激ならびに圧刺激に対する疼痛閾値の変化を経目的に測定した。その結果、EM-1 および EM-2 のいずれを対象にした AS-ODN によっても、熱侵害刺激ならびに圧刺激に対する疼痛閾値は低下した。また、AS-ODN 連続投与後の脊髄における当該遺伝子断片の発現量を、RT-PCR 法で測定した。その結果、AS-ODN 連続投与により当該遺伝子断片の発現量は減少したことから、当該遺伝子断片の発現量の低下と疼痛閾値の低下は相関し、当該遺伝子は疼痛に関連する遺伝子であることが明らかとなった。

EM-1 および EM-2 を産生する可能性のある遺伝子のクローニングを行った。当該遺伝子断片が PCR 産物に内包される様に RT-PCR を行い、その PCR 産物のシーケンス解析を行ったところ、そのシーケンスがゲノムと完全に一致したことから、当該遺伝子断片はエクソン部分であることが明らかとなった。現在、当該遺伝子の完全長 cDNA のクローニングを行っている。

(2) 各種難治性疼痛に対する EM-1 および EM-2 の有効性

難治性疼痛である神経障害性疼痛と炎症性慢性疼痛に対する、EM-1 および EM-2 の脊髄鎮痛効力を検討した。Morphine の脊髄鎮痛効力は、神経障害性疼痛においては両側性に著しく減弱するが、EM-1 および EM-2 の脊髄鎮痛効力は、神経障害性疼痛においては全く減弱しないことを明らかにした。一方、炎症性慢性疼痛においては、morphine、EM-1 および EM-2 の脊髄鎮痛効果は、共に両側性に著しく減弱した。以上の様に、EM-1 および EM-2 の脊髄鎮痛効力は、難治性疼痛の種類により著しく異なり、EM-1 および EM-2 は神経障害性疼痛に対して特に有効性を示すことが明らかとなった。

(3) 各種難治性疼痛下における EM-1 および EM-2 の含有量および発現量の変動

神経障害性疼痛における、当該遺伝子断片の発現量の変化を、RT-PCR 法で測定した。その結果、当該遺伝子断片の脊髄における発現量は、神経障害性疼痛下においては低下し、この発現低下が神経障害性疼痛（疼痛閾値の低下）の形成に関与している可能性が明らかとなった。

(4)EM-1およびEM-2に選択的な μ 受容体スプライスバリエーションの特定

EM-1 および EM-2 の脊髄鎮痛作用の発現に関与する μ 受容体スプライスバリエーションを、 μ 受容体の各 exon(exon-1、exon-4、exon-6、exon-12、exon-13、exon-14) に選択的な AS-ODN を用い、熱侵害刺激法で検討した。その結果、EM-1 の脊髄鎮痛作用は、exon-1 あるいは exon-13 を含むが、exon-4、exon-6、exon-12 および exon-14 を含まない μ 受容体スプライスバリエーションを介して発現することが明らかとなった。これに対し、EM-2 の脊髄鎮痛作用は、exon-1、exon-4、exon-6、exon-12 あるいは exon-14 を含むが、exon-13 は含まない μ 受容体スプライスバリエーションを介して発現することが明らかとなった。

(5)各種難治性疼痛下における、EM-1およびEM-2 選択的 μ 受容体スプライスバリエーションの機能ならびに発現量の変化

脊髄 EM-1 感受性(exon-1 あるいは exon-13 含有) μ 受容体スプライスバリエーションおよび EM-2 感受性(exon-1、exon-12 あるいは exon-14 含有) μ 受容体スプライスバリエーションの、難治性疼痛下における発現量変化を測定した。その結果、神経障害性疼痛下においては、exon-1 含有 μ 受容体スプライスバリエーションの脊髄発現量は著しく低下するが、exon-12、exon-13 あるいは exon-14 含有 μ 受容体スプライスバリエーションの脊髄発現量は全く低下しないことが明らかとなった。EM-1 および EM-2 が、morphine とは異なり神経障害性疼痛に対しても有効性を示すのは、神経障害性疼痛下においてもその発現が維持されている exon-12、exon-13 あるいは exon-14 含有 μ 受容体スプライスバリエーションに作用することによることが明らかとなった。

(6)EM-1およびEM-2の補充による難治性疼痛の新規治療法(ジーンセラピー)の開発

EM-1 および EM-2 の遺伝子導入には、その完全長 cDNA が必要である。現在、当該遺伝子の完全長 cDNA のクローニングを行っている。

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 12 件)

①H. Mizoguchi, C. Watanabe, T. Sakurada, S. Sakurada: New vistas in opioid control of pain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 12: 87-91, 2012, DOI: 10.1016/j.coph.2011.10.020 (査読有)

②S. Katsuyama, H. Mizoguchi, T. Komatsu, C. Sakurada, M. Tsuzuki, S. Sakurada, T. Sakurada: Antinociceptive effects of spinally administered nociceptin/orphanin FQ and its N-terminal fragments

on capsaicin-induced nociception. *Peptides* 32: 1530-1535, 2011, DOI: 10.1016/j.peptides.2011.05.028 (査読有)

③T. Komatsu, H. Mizoguchi, M. Sasaki, C. Sakurada, M. Tsuzuki, S. Sakurada, T. Sakurada: Inhibition of ERK phosphorylation by substance P N-terminal fragment decreases capsaicin-induced nociceptive response. *Neuropharmacology* 61: 608-613, 2011, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.04.035 (査読有)

④H. Mizoguchi, T. Komatsu, Y. Iwata, C. Watanabe, H. Watanabe, T. Orito, S. Katsuyama, A. Yonezawa, K. Onodera, T. Sakurada, S. Sakurada: Partial involvement of NMDA receptors and glial cells in the nociceptive behaviors induced by intrathecally administered histamine. *Neurosci. Lett.* 495: 83-87, 2011, DOI: 10.1016/j.neulet.2011.02.038 (査読有)

⑤H. Mizoguchi, G. Bagetta, T. Sakurada, S. Sakurada: Dermorphin tetrapeptide analogs as potent and long-lasting analgesics with pharmacological profiles distinct from morphine. *Peptides* 32: 421-427, 2011, DOI: 10.1016/j.peptides.2010.11.013 (査読有)

⑥H. Mizoguchi, T. Komatsu, Y. Iwata, C. Watanabe, H. Watanabe, T. Orito, S. Katsuyama, A. Yonezawa, K. Onodera, T. Sakurada, S. Sakurada: Involvement of glial cells in the nociceptive behaviors induced by a high-dose of histamine administered intrathecally. *Eur. J. Pharmacol.* 653: 21-25, 2011, DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.10.096 (査読有)

⑦H. Mizoguchi, C. Watanabe, T. Higashiya, S. Takeda, K. Moriyama, A. Yonezawa, T. Sato, T. Komatsu, T. Sakurada, S. Sakurada: Involvement of mouse μ -opioid receptor splice variants in the spinal antinociception induced by the dermorphin tetrapeptide analog amidino-TAPA. *Eur. J. Pharmacol.* 651: 66-72, 2011, DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.10.049 (査読有)

⑧T. Sakurada, H. Mizoguchi, H. Kuwahata, S. Katsuyama, T. Komatsu, L.A. Morrone, M.T. Corasaniti, G. Bagetta, S. Sakurada: Intraplantar injection of bergamot essential oil induces peripheral antinociception mediated by opioid mechanism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97: 436-443, 2011, DOI: 10.1016/j.pbb.2010.09.020 (査読有)

⑨S. Katsuyama, H. Mizoguchi, T. Komatsu, K. Nagaoka, S. Sakurada, T. Sakurada: The

cannabinoid 1 receptor antagonist AM251 produces nociceptive behavior via activation of ERK signaling pathway. *Neuropharmacology* 59: 534-541, 2010, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.07.015 (査読有)

⑩H. Mizoguchi, C. Watanabe, S. Osada, M. Yoshioka, Y. Aoki, S. Natsui, A. Yonezawa, S. Kanno, M. Ishikawa, T. Sakurada, S. Sakurada: Lack of a rewarding effect and a locomotor-enhancing effect of the selective μ -opioid receptor agonist amidino-TAPA. *Psychopharmacology* 212: 215-225, 2010, DOI: 10.1007/s00213-010-1946-0 (査読有)

⑪C. Watanabe, H. Mizoguchi, A. Yonezawa, S. Sakurada: Characterization of intrathecally administered hemokinin-1-induced nociceptive behaviors in mice. *Peptides* 31: 1613-1616, 2010, DOI: 10.1016/j.peptides.2010.04.025 (査読有)

⑫H. Mizoguchi, C. Watanabe, A. Yonezawa, S. Sakurada: New therapy for neuropathic pain. *Int. Rev. Neurobiol.* 85: 249-260, 2009, DOI: 10.1016/S0074-7742(09)85019-8 (査読有)

〔学会発表〕(計 39 件)

①青木祐太、炎症性疼痛時のモルヒネ効果減弱に関する脊髄 μ 受容体の変化、第 85 回日本薬理学会年会、2012 年 3 月 15 日、京都

②青木祐太、 μ 受容体作動薬 ADAMB の脊髄における抗侵害作用発現機序、第 21 回神経行動薬理若手研究者の集い、2012 年 3 月 13 日、京都

③青木祐太、ADAMB の脊髄における抗侵害作用の発現機序について、第 50 回記念日本薬学会東北支部大会、2011 年 10 月 30 日、仙台

④小田桐遼、Endomorphin 前駆体産生遺伝子の探索、第 62 回日本薬理学会北部会、2011 年 9 月 29 日、仙台

⑤青木祐太、炎症性慢性疼痛時における morphine 鎮痛作用の減弱機構、第 62 回日本薬理学会北部会、2011 年 9 月 29 日、仙台

⑥大槻明日奈、多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、第 5 回日本緩和医療薬学会年会、2011 年 9 月 25 日、千葉

⑦青木祐太、炎症性慢性疼痛時における morphine の鎮痛作用減弱について、第 5 回日本緩和医療薬学会年会、2011 年 9 月 25 日、千葉

⑧溝口広一、多発性硬化症疼痛の実験動物モデルとその特異的治療薬の探索、第 5 回日本緩和医療薬学会年会、2011 年 9 月 25 日、千葉

⑨Shota Fujiwara, Characterization of the antinociceptive tolerance of new μ

opioid receptor agonist amidino-TAPS and amidino-TAPA、Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences、2011 年 9 月 1 日、仙台

⑩Ryo Odagiri, Identification of the gene for endomorphin precursor、Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences、2011 年 9 月 1 日、仙台

⑪Asuna Otsuki, Different effectiveness of narcotic analgesics on multiple sclerosis-related chronic pain、Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences、2011 年 9 月 1 日、仙台

⑫Yuta Aoki, Mechanism of reduced morphine analgesia in inflammatory pain state、Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences、2011 年 9 月 1 日、仙台

⑬Hiroyuki Watanabe、Pathogenic activities of dynorphin A mutants that cause human neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23: induction of nociceptive behaviors in mice through non-opioid mechanism、International Narcotics Research Conference 2011、June 22, 2011、Florida (USA)

⑭富士原翔太、新規 μ 受容体作動薬 amidino-TAPS と amidino-TAPA の鎮痛耐性、第 20 回神経行動薬理若手研究者の集い、2011 年 3 月 21 日、震災により誌上発表

⑮小田桐遼、Endomorphin 前駆体産生遺伝子の探索、第 20 回神経行動薬理若手研究者の集い、2011 年 3 月 21 日、震災により誌上発表

⑯大槻明日奈、多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、第 20 回神経行動薬理若手研究者の集い、2011 年 3 月 21 日、震災により誌上発表

⑰青木祐太、炎症性慢性疼痛時における μ オピオイド受容体の変動、第 20 回神経行動薬理若手研究者の集い、2011 年 3 月 21 日、震災により誌上発表

⑱東谷崇之、2'6'-dimethylphenylalanine を持つ新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体の抗侵害作用、第 49 回日本薬学会東北支部大会、2010 年 10 月 24 日、郡山

⑲徳永幸子、アロディニア形成における足蹠スペルミンの関与、第 49 回日本薬学会東北支部大会、2010 年 10 月 24 日、郡山

⑳青木祐太、炎症性慢性疼痛時における μ オピオイド受容体の変動、第 49 回日本薬学会東北支部大会、2010 年 10 月 24 日、郡山

㉑波岡陽子、ヒスタミン誘発疼痛関連行動における脊髄グリア細胞の関与、第 14 回日本ヒスタミン学会、2010 年 10 月 24 日、川崎

㉒渡辺千寿子、Dermorphin 誘導体 Try-D-Arg-Phe-Sar-OH 誘発性抗侵害作用の発現機構の解明、第 4 回日本緩和医療薬学会

年会、2010年9月25日、鹿児島

②Hirokazu Mizoguchi, A peptidic analgesic for treatment to morphine-resistant intractable pain, MOLECULAR TARGETS FOR NOVEL PAIN THERAPEUTICS From Basic Research to Clinical Translation, 2010年9月24日、Calabria (Italy)

④Alessandra Levato, Essential oil of bergamot reduces pain behavior induced by formalin in mice, MOLECULAR TARGETS FOR NOVEL PAIN THERAPEUTICS From Basic Research to Clinical Translation, 2010年9月23日、Calabria (Italy)

⑤Yu Banya, Lack of the rewarding effect and locomotor-enhancing effect of mu-opioid receptor agonist amidino-TAPA, MOLECULAR TARGETS FOR NOVEL PAIN THERAPEUTICS From Basic Research to Clinical Translation, 2010年9月23日、Calabria (Italy)

⑥Yuta Aoki, Changes in μ -opioid receptor on the mouse spinal cord in inflammatory pain state, MOLECULAR TARGETS FOR NOVEL PAIN THERAPEUTICS From Basic Research to Clinical Translation, 2010年9月23日、Calabria (Italy)

⑦ Yukiko Tokunaga, Spermine-induced mechanical allodynia in the mouse hind-paw, MOLECULAR TARGETS FOR NOVEL PAIN THERAPEUTICS From Basic Research to Clinical Translation, 2010年9月23日、Calabria (Italy)

⑧Maria Maiaru, Neuropathic pain promotes the expression of the autophagic markers LC3 and beclin in the mouse spinal cord, MOLECULAR TARGETS FOR NOVEL PAIN THERAPEUTICS From Basic Research to Clinical Translation, 2010年9月23日、Calabria (Italy)

⑨ Laura Berliocchi, Differential phenotype features of neuropathic pain in mice bearing a dystonic genotype, MOLECULAR TARGETS FOR NOVEL PAIN THERAPEUTICS From Basic Research to Clinical Translation, 2010年9月23日、Calabria (Italy)

⑩Yuta Aoki, Changes in μ -opioid receptor on the mouse spinal cord in inflammatory pain state, New Perspectives in Neuroscience: Joint Meeting of Young Italian and Japanese Neuroscientists, 2010年9月21日、Naples (Italy)

⑪ Yukiko Tokunaga, Spermine-induced mechanical allodynia in the mouse hind-paw, New Perspectives in Neuroscience: Joint Meeting of Young Italian and Japanese Neuroscientists, 2010年9月21日、Naples

(Italy)

⑫溝口広一、難治性疼痛治療薬としての新規ペプチド性鎮痛薬 amidino-TAPA の特性、第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会、2010年9月15日、仙台

⑬ Hirokazu Mizoguchi, Distinct physiological role of spinal mMOR-1 splice variants, International Narcotics Research Conference 2010, 2010年7月12日、Malmö (Sweden)

⑭Yuta Aoki, Lack of the rewarding effect and locomotor-enhancing effect of mu-opioid receptor agonist amidino-TAPA, International Narcotics Research Conference 2010, 2010年7月12日、Malmö (Sweden)

⑮原内珠江、多発性硬化症疼痛におけるモルヒネの鎮痛効力の変化、第48回日本薬学会東北支部大会、2009年10月18日、仙台

⑯澤井敏樹、エンドモルフィン-2の抗侵害作用における上位中枢 μ 1オピオイド受容体を介したダイノルフィンA遊離の関与、第48回日本薬学会東北支部大会、2009年10月18日、仙台

⑰溝口広一、ペプチド性新規難治性疼痛治療薬 amidino-TAPA の鎮痛特性、第36回薬物活性シンポジウム、2009年10月10日、仙台

⑱円子颯子、神経損傷モデルにおけるヒスタミン誘発疼痛関連行動に及ぼすトランスグルタミンナーゼの影響、第13回日本ヒスタミン学会、2009年10月9日、仙台

⑲瀧澤裕、脊髄 cimetidine 誘発性疼痛関連行動の発現機構、第13回日本ヒスタミン学会、2009年10月9日、仙台

〔図書〕(計2件)

①Hirokazu Mizoguchi 他、CRC Press、HERVAL MEDICINES: Development and Validation of Plant-Derived Medicines for Human Health, 2011, p27-49, p243-277, p381-411

②溝口広一 他、医学書院、生体の科学 60、2009、p448-449

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

櫻田 忍 (SHINOBU SAKURADA)
東北薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：30075816

(3) 連携研究者