

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25年5月1日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22600006

研究課題名（和文）痛み増強ノシセプチン受容体をブロックする純アンタゴニスト鎮痛薬の開発

研究課題名（英文）Exploration of pure antagonist analgesics to block the algesic nociceptin receptor

研究代表者

松島 綾美 (MATSUSHIMA AYAMI)

九州大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：60404050

研究成果の概要（和文）：鎮痛作用のオピオイド受容体ではなく、痛み増強作用のノシセプチン受容体の阻害という、既存と全く異なる新規メカニズムに基づく鎮痛薬の創製のために、(1) 受容体の丸ごと総アラニンスキャン、(2) アフィニティラベリング、(3) 分子モデリング を実施した。こうして、全てのアミノ酸の点変異受容体作成を達成し、世界初のアフィニティラベリングに成就した。これらより、リガンド近傍に存在する3つのシスチンを同定し、分子モデル上にマップすることで近傍のチロシンが阻害剤結合に重要だと考えられた。

研究成果の概要（英文）：The goal of this study is to develop the analgesics based on novel antagonist molecular mechanisms of the algesic nociceptin receptor, but not on ordinary agonist mechanisms of the analgesic opioid receptors. To set and achieve this goal, we performed (1) alanine scanning of all amino acids of the receptor, (2) affinity labeling, and (3) molecular modeling. We have succeeded in preparations of all of possible point-mutated receptors one-by-one, and also in preparations of the affinity ligands for them. These enabled to identify three essential Cys residues present in the ligand-binding cavity. Their mapping on the modeling 3D-structure suggested that neighboring Tyr is a key residue for the antagonist binding.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：ケミカルバイオロジー、シグナル伝達、生理活性、生体分子、鎮痛、脳・神経、構造活性相関、分子認識

1. 研究開始当初の背景

脳や脊髄に存在するノシセプチンは、1995年に発見された「痛み増強」作用のある神経ペプチドである^[1]。さらに1997年、ノシセプチンの受容体結合を阻害するアンタゴニストとして Ac-RYYRIK-NH₂ がペプチドライブラ

リーより選別され、ノシセプチン受容体のブロックによる鎮痛薬開発の夢の発端となった^[2]。しかし、その後の研究で、Ac-RYYRIK-NH₂ は、アンタゴニスト作用を示す一方で、アゴニスト作用、すなわち、ノシセプチン受容体を活性化作用も有しており、ノシセプチ

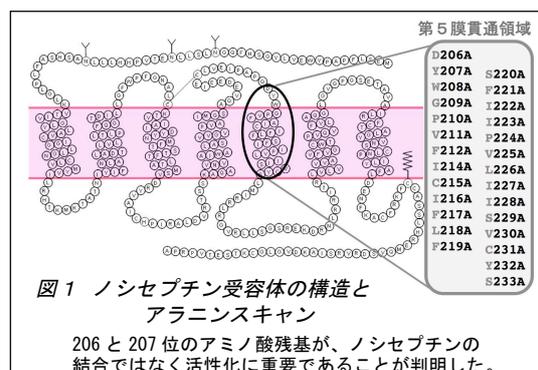
ンの 50%ほどの活性を示すことが明らかになった。そのため、夢の鎮痛薬は実現しなかった。また、ノシセプチン受容体のノックアウトマウス作製など精力的に行われたが、ノシセプチン受容体のノックアウトで、鎮痛に関わるオピオイド受容体発現にまで影響を及ぼすことが判明し^[3]、ノシセプチン受容体そのものの機能には、現在なお不明な点も多い。従って、鎮痛薬開発のみならず、生理機能解明の観点からも、この受容体のみを特異的かつ完全に不活性化する「純アンタゴニスト」が世界中で熱望されている。こうしたなか、申請者らはごく最近、初めて純アンタゴニスト isovaleroyl-RYYRIK-NH₂ の創製に成就した^[4]。

^[1] Meunier JC, et al., *Nature*, **377**, 532–535 (1995). ^[2] Dooley, C.T., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 735–41 (1997). ^[3] Clarke, S., et al. *Brain Research*, **906**, 13–24 (2001). ^[4] Li, L., et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 2635–2644 (2008).

2. 研究の目的

内在性のオピオイド（アヘン様作用物質）であるエンケファリンが発見されて以来 30 年以上も経つが、モルヒネ類にかわる「夢の鎮痛薬」は未だに実現していない。そして今、これらオピオイドの受容体を介さない画期的鎮痛薬に夢が託されようとしている。本研究では、鎮痛作用を発揮するオピオイド受容体ではなく、逆の作用を示す疼痛受容体、すなわち痛みを増強するノシセプチン受容体を阻害するアンタゴニストの設計という、既存と全く異なる新規メカニズムに基づく鎮痛薬の創製を目指す。

通常、アンタゴニストは、部分的にアゴニストの作用を残していることが多く、純粋で強力なアンタゴニストを得るのは非常な困難を伴う。しかし、申請者らはこの中途半端な性質は、却ってリガンドのアゴニスト/アンタゴニスト構造要因の解明に好都合と考えた。そこで、純アンタゴニスト創製の分子基盤を解明すべく、アシル-アルキル基の特徴から、直鎖型と分岐型（*iso* および *tert* 骨格）に分類し、系統的な構造活性相関研究を展開してきた^[4-6]。その結果、Ac-RYYRIK-NH₂ の N 端側構造がアゴニスト/アンタゴニスト活性を決定する鍵であることを突き止め、世界で初めてノシセプチン受容体の純アンタゴニスト創製に成就した^[4]。同時に、Ac-RYYRIK-NH₂ の修飾に基づく純アンタゴニスト開発だけでは、限界があることを悟った。すなわち、リガンド立体構造の制約から、この N 端側が結合出来ない受容体部位に肝要な



純アンタゴニスト結合構造要因がある場合は、その発見は恒久的に不可能である。そこで、申請者らは、リガンドの結合構造要因を究明したときと同様に、受容体の全アミノ酸を1つずつアラニンに置換する、丸ごとアラニンスキャン施し[図1]、受容体側のアゴニスト/アンタゴニスト結合構造要因も解明して、「リガンド/受容体の双方の構造要因に基づけば、痛み増強ノシセプチン受容体を完全かつ強固にブロックする夢の鎮痛薬を設計・実現できる」という着想を得た^[7]。

^[5] Okada, K., et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 9261–9267 (2008). ^[6] Nishimura, H., et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 5683–5687 (2009). ^[7] Isozaki, K., et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 7904–7908 (2009).

3. 研究の方法

(1) ノシセプチン受容体の丸ごと総アラニンスキャン変異体作成

ノシセプチン受容体全 370 残基のアミノ酸の重要性を検証するために、プライマー部位に変異を導入する PCR 法により点変異受容体を作成した。PCR で増幅した全ての配列の塩基配列をシーケンスし確認した。これを発現ベクターに組み込み、発現プラスミドを作製した。

(2) アフィニティリガンド合成

純アンタゴニスト isovaleroyl-RYYRIK-NH₂ の isovaleroyl を Cys(Npys) 基に置換したアンタゴニストペプチドを合成した。化学合成には、手動 Fmoc 固相ペプチド合成法を用い、樹脂に結合したペプチドのアミノ基を BCIP/NBD で活性エステルとし、Fmoc 基でアミノ末端を保護した Fmoc アミノ酸をカップリングさせることでペプチド鎖の伸長を行った。合成したペプチドの樹脂から切断には、Npys 基を保持し副生成物を最小にするための条件検討を行い、最終的に TFA:dH₂O = 95:5 を用いた。

(3) 飽和結合試験

得られた点変異受容体の活性を確認する

ため、 $[^3\text{H}]$ ノシセプチン ($[^3\text{H}]$ Noc) を用いた飽和結合試験を実施した。アラニンスキャン点変異受容体と各濃度の放射標識された $[^3\text{H}]$ Noc を binding buffer 中で混合し、 25°C で 1.5 時間インキュベートした。非特異的な結合は過剰量のノシセプチンを $[^3\text{H}]$ Noc と併に加えることにより調べた。その後、遊離の $[^3\text{H}]$ Noc はセルハーベスターを用いてガラスフィルターに受容体を結合させることにより取り除いた。

(4) 競合結合試験

合成したアフィニティリガンドの $[^3\text{H}]$ Noc の受容体結合を阻害する能力でノシセプチン受容体への結合性を評価した。まず、アフィニティリガンドを $[^3\text{H}]$ Noc と共に binding buffer 中で混合し、インキュベートした。その後、遊離の $[^3\text{H}]$ Noc セルハーベスターを用いてガラスフィルターに受容体を結合させることにより取り除いた。化学物質の IC_{50} 値 ($[^3\text{H}]$ E2 の受容体結合を 50% 阻害する値) はプログラム Prism により算定した。

(5) GTP γ S 結合試験

合成リガンドのアゴニスト/アンタゴニスト活性は、 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S 結合試験による GTP/GDP 交換反応により解析した。

(6) アフィニティラベリング

合成した Cys (Npys)-RYYRIK-NH₂ のアフィニティラベリングは、受容体を合成したアフィニティリガンドで 1 時間プレインキュベートすることにより実施した。遊離のアフィニティリガンドは、超遠心法により洗浄して取り除いた。その後、通常同様に $[^3\text{H}]$ Noc を用いたノシセプチンの競合結合試験を実施した。ラベリング能の評価は、プレインキュベーションしなかった場合の最大応答値を、どの程度抑制するかによって評価した。

4. 研究成果

(1) ノシセプチン受容体の丸ごと総アラニンスキャン変異体作成

常法に従い、各アミノ酸をアラニンに置換した点変異体を作製した。数が多いため、市販の変異導入キットを使用せず、プライマーに変異を導入する PCR 法により 2 段階の PCR を経て変異を導入した。最終的に塩基配列の確認を行い、予定通りに変異を導入できた。

(2) アフィニティリガンド合成

手動固相合成法で行い、カップリング、脱樹脂、HPLC 精製により、最終的に収率 22%

で高純度のアフィニティペプチドを得た。競合結合試験の結果、合成したアフィニティリガンドの IC_{50} 値は 133 nM であった。

(3) GTP γ S 結合試験

合成したアフィニティリガンドのアゴニスト活性は、 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S 結合試験によりほとんど無いことが判明した [図 2]。さらに、アフィニティリガンドをプレインキュベートすることにより、ノシセプチンによる受容体活性化を阻害することが判明し、合成したアフィニティリガンドはアンタゴニストであることが判明した。

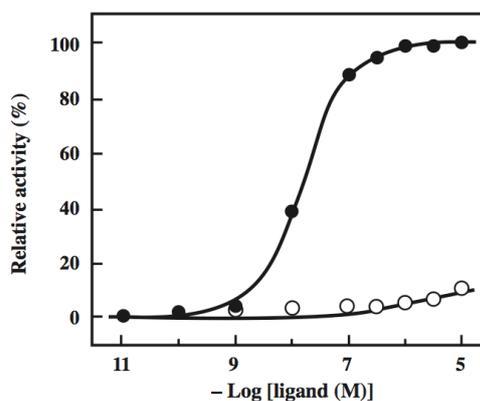


図 2 アフィニティリガンドのアゴニスト活性

横軸はリガンド濃度、縦軸はアゴニスト活性を示す。●はノシセプチン、○はアフィニティリガンド。アフィニティリガンドはアゴニスト活性をほとんど示さなかった。

(4) アフィニティラベリング

ノシセプチン受容体のアフィニティラベリングに世界で初めて成功した。本研究では、まず、ノシセプチン受容体をアフリカミドリザル腎由来 COS-7 細胞で発現し、細胞膜画分を遠心により回収した。次に、ノシセプチン受容体の膜標品と Cys (Npys) 含有アンタゴニストを混合し、受容体の特異的結合部位に Cys (Npys) 含有アンタゴニストを結合させた。その結果、結合部位近傍に存在するアミノ酸 (Cys) と、リガンドの SNpys 基がチオール-ジスルフィド交換反応により、共有結合を形成し、本研究により、確かに Cys (Npys) 含有アンタゴニストがアフィニティリガンドとして機能し、受容体をラベルする事が確認できた。アフィニティリガンドの濃度依存的に、ラベルされるノシセプチン受容体の量が変化する様子も解析した [図 3]。

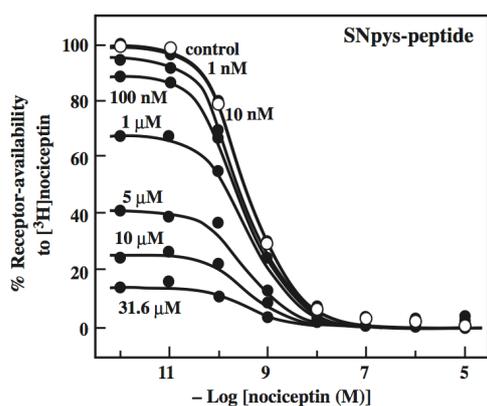


図3 アフィニティラベリングによる受容体量減少

横軸はノシセプチン濃度、縦軸はラベル無しの場合を100%とした見かけの受容体量を示す。アフィニティリガンドの濃度依存的に、受容体がラベルされることが示された。

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)

- (1) Nishio, K., Nishimura, H., Suyama, K., Matsushima, A., Nose, T., and Shimohigashi, Y.: Halogenated Phe-containing endomorphin-2 analogs with mixed agonist and antagonist activities. *Peptide Science* 2012, 25-26 (2013). 査読 有
- (2) Nishimura, H., Inamine, S., Li, J., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y.: Exploration of pharmacological chaperone for rescue of misfolded and/or unfolded ORL1 nociceptin receptor proteins. *Peptide Science* 2012, 115-118 (2013). 査読 有
- (3) Matsushima, A., Nishimura, H., Inamine, S., and Shimohigashi, Y.: Identification of affinity binding site of Cys(Npys)-elongated RYYRIK peptide antagonist by means of Cys→Ala mutated ORL1 nociceptin receptors. *Peptide Science* 2012, 207-208 (2013). 査読 有
- (4) Kuramitsu, Y., Nishimura, H., Nakamura, R., Suyama, K., Matsushima, A., Nose, T., and Shimohigashi, Y.: High-precision binding assay procedure of tachykinin receptor NK-1 for highly potent Substance P analogs. *Peptide Science* 2012, 213-214 (2013). 査読 有
- (5) Inamine, S., Nishimura, H., Li, J., Matsushima, A., Costa, T., and Shimohigashi, Y.: Two different binding modes of peptide library-based antagonist acyl-RYYRIK amide in the orl1 nociceptin receptor. *Peptide*

Science 2012, 229-230 (2013). 査読 有

- (6) Inamine, S., Nishimura, H., Li, J., Matsushima, A., Nose, T., Costa, T., and Shimohigashi, Y.: Receptor Binding Characteristics of Tritium-labeled Pure antagonist Peptide for Hyperalgesic nociceptin ORL1 receptor. *Peptide Science* 2011, 183-184 (2012). 査読 有
- (7) Matsushima, A., Nishimura, H., Inamine, S., Uemura, S., and Shimohigashi, Y.: Affinity labeling of the ORL1 nociceptin receptor by Cys(Npys)-elongated RYYRIK peptide antagonist. *Peptide Science* 2011, 179-180 (2012). 査読 有
- (8) Nishio, K., Hishimura, H., Suyama, K., Abe, Y., Matsushima, A., Nose, T., and Shimohigashi, Y.: Effects of the halogenation of Phe-phenyl group of two consecutive residues in endomorphin-2 on the interaction with the μ -opioid receptors. *Peptide Science* 2011, 171-172 (2012). 査読 有
- (9) Nishimura, H., Li, J., Isozaki, K., Abe, Y., Inamine, S., Matsushima, A., Nose, T., Costa, T., and Shimohigashi, Y.: Structural essentials of hyperalgesic nociceptin ORL1 receptor for ligand binding and receptor activation. *Peptide Science* 2011, 33-34 (2012). 査読 有
- (10) Nishimura, H., Li, J., Inokuchi, N., Koikawa, S., Matsushima, A., Nose, T., Costa, T. and Shimohigashi, Y.: The Trp residue of opioid receptor TM5 present at the cell membrane interface is a molecular anchor for full activation. *Peptide Science* 2010, 175 (2011). 査読 有
- (11) Inamine, S., Li, J., Nishimura, H., Matsushima, A., Nose, T., Costa, T. and Shimohigashi, Y.: Exploration of the binding site of ORL1 nociceptin receptor antagonist. *Peptide Science* 2010, 167 (2011). 査読 有
- (12) Matsushima, A., Nishimura, H., Inamine, S., Uemura, S., Shimohigashi, Y.: Capturing of the free cysteine residue in the ligand-binding site by affinity labeling of the ORL1 nociceptin receptor, *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 7597-7602 (2011). 査読 有

[学会発表] (計 27 件)

- (1) 西尾華奈子、西村裕一、巢山慶太郎、松島綾美、野瀬 健、下東康幸、鎮痛ペプチド・エンドモルフィン-2の構造を基盤としたアンタゴニストの設計と戦略、リスクサイエンス研究フォーラム2013、平成25年3月11日、福岡大学セミナーハウス(福岡市)。
- (2) 西村裕一、稲嶺翔吾、李 京蘭、松島綾美、下東康幸、薬理学的分子シャペロンによるORL1疼痛受容体タンパク質の細胞膜発現と機能のレスキュー、第85回日本生化学会大会、平成24年12月14-16日、福岡国際会議場、マリンメッセ福岡(福岡市)。

- (3) 松島綾美、下東康幸、ヒト核内受容体に高親和性な化学物質の発見と「逆」阻害作用による内分泌攪乱の可能性、平成24年12月14-16日、福岡国際会議場、マリンメッセ福岡（福岡市）。
- (4) Matsushima, A., and Shimohigashi, Y., Extraordinary Strong Binding of Human Nuclear Receptor ERR γ with Endocrine-Disrupting Chemical BisphenolA、第16回韓国ペプチド・タンパク質シンポジウム、平成24年11月30日、サムソン記念講堂、成均館大学校、韓国（水原）。
- (5) Nishimura, H., Inamine, S., Li, J., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y., Pharmacological Chaperone for Fine Protein Expression of ORL1 Nociceptin Receptor in the Cell Membrane、第16回韓国ペプチド・タンパク質シンポジウム、平成24年11月30日、サムソン記念講堂、成均館大学校、韓国（水原）。
- (6) Nishio, K., Nishimura, H., Suyama, K., Matsushima, A., Nose, T., and Shimohigashi, Y., Halogenation of Phe-phenyl in Opioid Peptide Engdomorphin-2 for Invention of Antagonist、第16回韓国ペプチド・タンパク質シンポジウム、平成24年11月30日、サムソン記念講堂、成均館大学校、韓国（水原）。
- (7) 松島綾美、西村裕一、稲嶺翔吾、下東康幸、Cys \rightarrow Ala 変異 ORL1 ノシセプチン受容体による Cys (Npys)-RYYRIK ペプチドアンタゴニストのアフィニティラベリング部位の同定、第49回ペプチド討論会、平成24年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）。
- (8) 西村裕一、稲嶺翔吾、李京蘭、松島綾美、下東康幸、フォールディング未完の ORL1 ノシセプチン受容体タンパク質救出に働く薬理的分子シャペロンの探索、第49回ペプチド討論会、平成24年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）。
- (9) 稲嶺翔吾、西村裕一、李京蘭、松島綾美、Tommaso Costa、Cys \rightarrow Ala 変異 ORL1 ノシセプチン受容体による Cys (Npys)-RYYRIK ペプチドアンタゴニストのアフィニティラベリング部位の同定、第49回ペプチド討論会、平成24年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）。
- (10) 西尾華奈子、西村裕一、巢山慶太郎、松島綾美、野瀬健、下東康幸、高親和性ハロゲン化フェニルアラニン含有エンドモルフィン-2のアンタゴニスト活性、第49回ペプチド討論会、平成24年11月7-9日、かごしま県民交流センター（鹿児島市）。
- (11) 西村裕一、松尾文香、松島綾美、野瀬健、Tommaso Costa、下東康幸、疼痛 ORL1 受容体の N-エチルマレイミド Cys ラベリングによるノシセプチン結合の阻害、平成24年度日本生化学会九州支部例会、平成24年5月26日-27日、福岡大学 A 棟（福岡市）。
- (12) Nishimura, H., Inamine, S., Matsushima, A., Nose, T., and Shimohigashi, Y.: Nociceptin ORL1 Receptor Activation Requires Functionally Indefinite Receptor Amino Acid Residues、CBI/JSBi2011 合同大会（情報計算化学生物学会(CBI 学会)2011 年大会/2011 年日本バイオインフォマティクス学会年会）、平成23年11月8日-10月29日神戸国際会議場（神戸市）。
- (13) 松島綾美、西村裕一、稲嶺翔吾、植村志帆、下東康幸：Cys (Npys) 基を付加したアンタゴニストペプチド RYYRIK による ORL1 ノシセプチン受容体のアフィニティラベリング。第84回日本生化学会大会、平成23年9月27日-9月29日、札幌コンベンションセンター（札幌市）。
- (14) 稲嶺翔吾、西村裕一、李京蘭、松島綾美、野瀬健、Tommaso Costa、下東康幸、疼痛ノシセプチン ORL1 受容体のトリチウム標識純アンタゴニストの受容体結合特性、第48回ペプチド討論会、平成23年9月27日-9月29日、札幌コンベンションセンター（札幌市）。
- (15) 西村裕一、李京蘭、磯崎要、阿部由則、稲嶺翔吾、松島綾美、野瀬健、Tommaso Costa、下東康幸、疼痛ノシセプチン受容体 ORL1 のリガンド結合と受容体活性化に必須な構造要因、第48回ペプチド討論会、平成23年9月27日-9月29日、札幌コンベンションセンター（札幌市）。
- (16) 西尾華奈子、西村裕一、巢山慶太郎、阿部由則、松島綾美、野瀬健、下東康幸、エンドモルフィン-2の連続する Phe 残基のフェニル基ハロゲン化による μ オピオイド受容体に対する相互作用の変化、第48回ペプチド討論会、平成23年9月27日-9月29日、札幌コンベンションセンター（札幌市）。
- (17) 伊藤夏希 1, 2、西村裕一 1, 2、松島綾美 1, 2、野瀬健 1, 2、Tommaso Costa 3、下東康幸 1, 2、 δ -オピオイド受容体リガンド・デルトルフィン II のダイマーによる受容体二価性構造の解析、第48回ペプチド討論会、平成23年9月27日-9月29日、札幌コンベンションセンター（札幌市）。
- (18) 稲嶺翔吾、西村裕一、李京蘭、松島綾美、野瀬健、Tommaso Costa、下東康幸：疼痛ノシセプチン受容体の純アンタゴニストのトリチウム標識標準化合物の受容

- 体結合特性の解析. 第 84 回日本生化学会大会、平成 23 年 9 月 21 日-9 月 24 日、国立京都国際会館（京都市）。
- (19)西村裕一、李 京蘭、磯崎 要、阿部由則、稲嶺翔吾、松島綾美、野瀬 健、Tommaso Costa、下東康幸、疼痛ノシセプチン受容体 ORL1 のリガンド結合と受容体活性化に必須な構造要因、平成 23 年 9 月 21 日-9 月 24 日、国立京都国際会館（京都市）。
- (20)西尾華奈子、巢山慶太郎、西村裕一、松島綾美、野瀬 健、下東康幸、 μ -オピオイド受容体内在性リガンド・エンドモルフィン-2 の C 末端に連続する Phe 残基の重要性、第 48 回化学関連支部合同九州大会、平成 23 年 7 月 9 日、北九州国際会議場（北九州市）。
- (21)稲嶺翔吾、西村裕一、李 京蘭、松島綾美、野瀬 健、Tommaso Costa、下東康幸、疼痛受容体アンタゴニストのトリチウム標識標準化合物の開発およびその結合特性の解析平成 23 年度日本生化学会九州支部例会、平成 23 年 5 月 21 日-22 日、久留米大学医学部・筑水会館（久留米市）。
- (22)西村裕一、李 京蘭、磯崎 要、阿部由則、稲嶺翔吾、松島綾美、野瀬 健、Tommaso Costa、下東康幸、疼痛 ORL1 受容体膜貫通ドメインの構造機能相関解析、平成 23 年度日本生化学会九州支部例会、平成 23 年 5 月 21 日-22 日、久留米大学医学部・筑水会館、（久留米市）。
- (23) Inamine, S., Li, J., Matsushima, A., Nose, T., Costa, T., Shimohigashi, Y.: Exploration of the binding site of ORL1 nociceptin receptor antagonist, 5th International Peptide Symposium, 平成 22 年 12 月 4-9 日, Kyoto international conference center, Kyoto, Japan.
- (24) Nishimura, H., Li, J., Inokuchi, N., Koikawa, S., Nose, T., Matsushima, A., Costa, T., Shimohigashi, Y., A Trp residue of opioid receptor TM5 is present at the cell membrane interface as a molecular anchor for full activation, 5th International Peptide Symposium, 平成 22 年 12 月 4-9 日, Kyoto international conference center, Kyoto, Japan.
- (25) Shimohigashi, Y., Nishimura, H., Li, J., Inokuchi, N., Koikawa, S., Nose, T., Matsushima, A., Costa, T.: Structure-activity studies on nociceptin and its receptor ORL1, 5th International Peptide Symposium, 平成 22 年 12 月 4-9 日, Kyoto international conference center, Kyoto, Japan.
- (26)稲嶺翔吾、李 京蘭、松島綾美、野瀬 健、Tommaso Costa、下東康幸、疼痛ペプチド・ノシセプチンの純アンタゴニスト

- MeSAC-RYYRIK-NH2 の受容体結合部位、第 47 回化学関連支部合同九州大会、平成 22 年 7 月 10 日、北九州国際会議場（北九州市）。
- (27)西村裕一、李 京蘭、井口暢子、肥川紗矢香、松島綾美、野瀬 健、Tommaso Costa、下東康幸、オピオイド受容体 δ 、 μ 、 κ に共通する TM5 における Trp 残基の役割、平成 22 年度日本生化学会九州支部例会、平成 22 年 5 月 22-23 日、鹿児島大学郡元キャンパス（鹿児島市）。

[その他]

九州大学大学院理学研究院化学部門構造機能生化学研究室ホームページ

<http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp/>

九州大学リスクサイエンス研究センターホームページ

<http://RSRC.scc.kyushu-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松島 綾美 (MATSUSHIMA, AYAMI)

九州大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：6 0 4 0 4 0 5 0

(2) 研究分担者

該当無し。

(3) 連携研究者

下東 康幸 (SHIMOHIGASHI, YASUYUKI)

九州大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：0 0 2 1 1 2 9 3