

## 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6月5日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22600009

研究課題名（和文） 癌性疼痛に対する特異的治療法の開発

研究課題名（英文） Development of new therapy for neuropathic cancer pain

研究代表者

桜田 忍（SAKURADA SHINOBU）

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30075816

研究成果の概要（和文）：肉腫細胞による絞扼性癌性疼痛モデルを用い、麻薬性鎮痛薬 morphine、oxycodone および methadone の鎮痛作用は、癌性疼痛に対しては著しく減弱する事を明らかにした。また、morphine、fentanyl および oxycodone は、exon-1 と exon-4 を含有する  $\mu$  受容体を介して鎮痛作用を発現する一方、神経障害性疼痛に有効な amidino-TAPA は、exon-1、exon-4 の他に exon-12、exon-13 あるいは exon-14 を含有する  $\mu$  受容体を介して鎮痛作用を発現することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Using a mouse model for neuropathic cancer pain, we found that the antinociceptive effects of morphine, oxycodone and methadone were markedly suppressed in the neuropathic cancer pain. We also found that the antinociceptive effects of morphine, fentanyl and oxycodone are mediated through the activation of  $\mu$ -opioid receptor splice variants containing the sequences encoded by exon-1 or exon-4, whereas the antinociceptive effect of amidino-TAPA, which is a new analgesic effective against neuropathic pain, is mediated through the activation of  $\mu$ -opioid receptor splice variants containing the sequences encoded by exon-1, exon-4, exon-12, exon-13 or exon-14.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
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：疼痛学

キーワード：癌性疼痛、鎮痛、オピオイドペプチド、 $\mu$ 受容体、ジーンセラピー

## 1. 研究開始当初の背景

Morphine は、術後疼痛や癌性疼痛の緩和に広く用いられる一方、種々の副作用が臨床問題となっている。Morphine を含む麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用および副作用は共に  $\mu$  受容体を介して発現することから、従来その鎮痛作用と副作用は分離不可能と考えられてき

た。しかし研究代表者等は、副作用の少ない新規強力鎮痛薬として、TAPA、TAPS、amidino-TAPA、amidino-TAPS などの新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体を開発した。これら誘導体は、経口投与、皮下投与、脳室内投与、脊髄髄腔内投与のいずれにおいても morphine よりも強力な鎮痛作用を

発現し、その一方鎮痛耐性、精神依存性、呼吸抑制をほとんど発現しない。また研究代表者らは近年、 $\mu$ 受容体に対して極めて高い親和性と選択性を有するこれら誘導体には、 $\mu$ 受容体刺激に基づく内因性オピオイドペプチドの遊離といった、従来の $\mu$ 受容体作動薬には存在しない極めて特異的かつ特徴的薬理作用が存在することを発見している。

癌性疼痛は、神経障害性疼痛や炎症性慢性疼痛と同様に、既存の麻薬性鎮痛薬に抵抗性を示す難治性疼痛の一種であり、その確実な疼痛緩和法は未だ確立されていない。一方研究代表者らは、新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体 amidino-TAPA が、神経障害性疼痛に対して極めて有効であることを発見した。 $\mu$ 受容体には 30 種類以上のスプライスバリエントが存在することが近年明らかにされており、研究代表者らは、一次知覚神経終末に存在する amidino-TAPA 感受性 morphine 非感受性 $\mu$ 受容体スプライスバリエント、MOR-1K および MOR-1L に作用することにより、amidino-TAPA は神経障害性疼痛に対しても強力な鎮痛作用を発現することを明らかにしている。しかし、同様に難治性疼痛の一種である癌性疼痛に関しては、その有効な治療薬は未だ発見されておらず、また癌性疼痛下の $\mu$ 受容体各スプライスバリエントの変動に関しては一切検討が行われていない。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、肉腫性癌性疼痛モデルマウスを用い、癌性疼痛に対する既存の麻薬性鎮痛薬ならびに研究代表者等が開発した新規鎮痛薬の鎮痛効果を検討することにより、癌性疼痛の特効薬を探索する。また、生体内には疼痛制御神経伝達物質として内因性オピオイドペプチドが存在し、その標的としてオピオイド受容体が存在する。そこで、癌性疼痛形成時の脳および脊髄における各種内因性オピオイドペプチドの変動ならびに $\mu$ 受容体スプライスバリエントの機能変化を測定する事により、癌性疼痛の発現に関わる内因性オピオイドペプチドならびに $\mu$ 受容体スプライスバリエントを特定する。さらに、内因性オピオイドペプチド前駆体の遺伝子あるいは特定の $\mu$ 受容体スプライスバリエントの遺伝子を局所的かつ一過性に導入補充することによる、癌性疼痛に対する有効なジーンセラピーを開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) マウスにおける癌性疼痛モデルの確立

肉腫細胞を左後肢坐骨神経周囲に移植する事により、肉腫性癌性疼痛モデルマウスを作成する。癌性疼痛の形成は、肉腫細胞を移植後、足蹠熱刺激法ならびに von Frey フィ

ラメント法により、左右後肢足蹠の疼痛閾値を比較することにより確認する。

### (2) 癌性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬ならびに新規 dermorphin 誘導体の有効性

確立した癌性疼痛に対する、既存の麻薬性鎮痛薬ならびに研究代表者らが開発した新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体の有効性を比較検討する。癌性疼痛形成マウスに、morphine、fentanyl、oxycodone、TAPA、TAPS、amidino-TAPA および amidino-TAPS を、皮下投与、脳室内投与および脊髄髄腔内投与の 3 種の投与経路で投与し、その鎮痛作用を足蹠熱刺激法および von Frey フィラメント法を用いて測定することにより評価する。

### (3) 癌性疼痛形成に対する内因性オピオイドペプチドの関与

癌性疼痛形成時における、脳内および脊髄内の各種内因性オピオイドペプチドの変化を、免疫学的組織化学染色法および RT-PCR 法を用いて測定すると共に、癌性疼痛に対する内因性オピオイドペプチドの有効性を検討する。癌性疼痛形成マウスの脳および脊髄組織を、肉腫細胞移植後経目的に採取する。組織中の内因性オピオイドペプチドの含有量は、免疫学的組織化学染色法により測定する。また、内因性オピオイドペプチドの発現量は、組織中の内因性オピオイドペプチド前駆体の mRNA 量を RT-PCR 法を用いて測定する。癌性疼痛に対する内因性オピオイドペプチドの有効性は、各内因性オピオイドペプチドをマウスに脳室内投与および脊髄髄腔内投与し、その鎮痛作用を足蹠熱刺激法および von Frey フィラメント法を用いて測定することにより評価する。

### (4) 麻薬性鎮痛薬ならびに新規 dermorphin 誘導体の鎮痛作用発現に關与する $\mu$ 受容体スプライスバリエントの特定

$\mu$ 受容体 DNA の各 exon 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を用い、exon 選択的に各 $\mu$ 受容体スプライスバリエントを低下させ、麻薬性鎮痛薬および dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体の鎮痛作用発現に關与する $\mu$ 受容体スプライスバリエントを特定する。アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドは、脳室内投与で 1 日 2 回 4 日間、脊髄髄腔内投与で 1 日 1 回 4 日間前処置し、各薬物の脳室内投与および脊髄髄腔内投与による鎮痛作用は、足蹠熱刺激法および von Frey フィラメント法により測定する。また、癌性疼痛形成時の鎮痛作用も同じ $\mu$ 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) 癌性疼痛形成時の $\mu$ 受容体の機能変化ならびにそのスプライスバリエントの変動

癌性疼痛形成時における、脳内および脊髄内の $\mu$ 受容体の機能変化ならびにそのスプライスバリエントの変動を、G 蛋白結合実験

および RT-PCR 法を用いて測定する。癌性疼痛形成マウスの脳および脊髄組織を、肉腫細胞移植後経的に採取する。 $\mu$  受容体の機能変化は、G 蛋白結合実験における各薬物の内活性および効力の変化を測定する事により検討する。 $\mu$  受容体各スプライズバリエントの発現量は、組織中の各スプライズバリエント mRNA 量を RT-PCR 法を用いて測定する。

#### (6) $\mu$ 受容体スプライズバリエントあるいは内因性オピオイドペプチドの補充による癌性疼痛治療法の開発

癌性疼痛形成マウスに局所的に補充することにより、低下した各薬物の鎮痛作用を非処置群と同じレベルまで回復させることができる。 $\mu$  受容体スプライズバリエントならびに内因性オピオイドペプチドを検索する。マウス脳・脊髄から抽出した RNA から、各  $\mu$  受容体スプライズバリエントの完全長 cDNA をクローニングする。クローニングした各  $\mu$  受容体スプライズバリエント cDNA を、非ウイルス性遺伝子導入試薬を用いて癌性疼痛形成マウスの脳内および脊髄内に導入し、標的  $\mu$  受容体スプライズバリエントのみを局所的にかつ強制的に発現させる。麻薬性鎮痛薬および dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体を脳室内投与および脊髄髄腔内投与し、薬物ごとにその鎮痛作用を回復させる  $\mu$  受容体スプライズバリエントを検索する。また、同様の方法で各内因性オピオイドペプチド前駆体の cDNA を、非ウイルス性遺伝子導入試薬を用いて癌性疼痛形成マウスの脳内および脊髄内に導入し、内因性オピオイドペプチドを局所的にかつ強制的に産生させる。麻薬性鎮痛薬および dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体を脳室内投与および脊髄髄腔内投与し、薬物ごとにその鎮痛作用を回復させる内因性オピオイドペプチドを検索する。各薬物の脳室内投与および脊髄髄腔内投与による鎮痛作用は、足蹠熱刺激法および von Frey フィラメント法により測定する。

## 4. 研究成果

### (1) マウスにおける癌性疼痛モデルの確立

肉腫細胞をマウス左後肢坐骨神経周囲筋肉に移植し、増殖した肉腫細胞によって坐骨神経が絞扼されることによる、癌性疼痛モデルを確立した。本癌性疼痛モデルでは、増殖した肉腫細胞の量がある一定以上になると、一次知覚神経が完全に破壊されて痛覚麻痺が起こるため、長期間安定して癌性疼痛を測定するためには、移植する肉腫細胞の量を減らし増殖速度を遅くする必要がある。一方、移植する肉腫細胞の量が少なすぎると、生体内の防御機構により移植した肉腫細胞が駆逐される。そこで、移植する肉腫細胞の量を詳細に検討した結果、癌性疼痛を安定して測定することが可能な移植肉腫細胞量を発見

した。確立した癌性疼痛モデルにおいては、肉腫細胞移植 5 日後から有意な疼痛閾値の低下（アロディニア）が発現し、移植 10 日後まで著しいアロディニアが持続した後、疼痛閾値は逆に上昇して移植 16 日後からは痛覚麻痺が発現する。

### (2) 癌性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬ならびに新規 dermorphin 誘導体の有効性

本癌性疼痛モデルを用いて、癌性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の有効性を検討した結果、morphine、oxycodone および methadone の鎮痛作用は、癌発症側足においてのみ著しく減弱した。Morphine においては肉腫細胞移植 5 日後に既に著しい鎮痛作用の減弱が認められたのに対し、oxycodone および methadone においては移植 7 日後において初めて鎮痛作用の減弱が発現時期に違いが認められた。

### (3) 癌性疼痛形成に対する内因性オピオイドペプチドの関与

癌性疼痛モデルの確立に非常に時間を要したため、本実験項目は現在実施中である。

### (4) 麻薬性鎮痛薬ならびに新規 dermorphin 誘導体の鎮痛作用発現に関与する $\mu$ 受容体スプライズバリエントの特定

$\mu$  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、麻薬性鎮痛薬および dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体の脊髄鎮痛作用に関与する  $\mu$  受容体スプライズバリエントの特定を試みた。麻薬性鎮痛薬である morphine、fentanyl および oxycodone は、共に exon-1 あるいは exon-4 を含有するスプライズバリエントを介して鎮痛作用を発現するが、oxycodone のみはさらに exon-14 含有スプライズバリエントをも介して鎮痛作用を発現することが明らかとなった。一方、dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体 TAPA、TAPS、amidino-TAPA は、同様に exon-1 あるいは exon-4 を含有するスプライズバリエントを介して鎮痛作用を発現するが、TAPA と TAPS の鎮痛作用は exon-13 含有スプライズバリエントをも介して発現するのに対し、amidino-TAPA の鎮痛作用は exon-12、exon-13 あるいは exon-14 含有スプライズバリエントといった多様なスプライズバリエントをも介して発現することが明らかとなった。

### (5) 癌性疼痛形成時の $\mu$ 受容体の機能変化ならびにそのスプライズバリエントの変動

癌性疼痛モデルの確立に非常に時間を要したため、本実験項目は現在実施中である。

### (6) $\mu$ 受容体スプライズバリエントあるいは内因性オピオイドペプチドの補充による癌性疼痛治療法の開発

実験 (3) と (5) が未完なため未実施である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

- ①H. Kuwahata, T. Komatsu, S. Katsuyama, M.T. Corasaniti, G. Bagetta, S. Sakurada, T. Sakurada, K. Takahama: Peripherally injected linalool and bergamot essential oil attenuate mechanical allodynia via inhibiting spinal ERK phosphorylation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 103: 735-741, 2013, DOI: 10.1016/j.pbb.2012.11.003 (査読有)
- ②H. Watanabe, H. Mizoguchi, D.S. Verbeek, A. Kuzmin, F. Nyberg, O. Krishtal, S. Sakurada, G. Bakalkin: Non-opioid nociceptive activity of human dynorphin mutants that cause neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23. *Peptides* 35: 306-310, 2012, DOI: 10.1016/j.peptides.2012.04.006 (査読有)
- ③C. Watanabe, H. Mizoguchi, G. Bagetta, S. Sakurada: The involvement of the spinal release of glutamate and nitric oxide in peripheral noxious stimulation-induced pain-related behaviors -Study in mouse spinal microdialysis-. *Neurosci. Lett.* 515: 111-114, 2012, DOI: 10.1016/j.neulet.2012.02.091 (査読有)
- ④H. 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.2011.11.002 (査読有)
- ⑤G. Bagetta, S. Sakurada: Understanding anomalous adaptation in chronic pain for successful development of disease modifying drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.* 12: 1-3, 2012, DOI: 10.1016/j.coph.2011.10.020 (査読有)
- ⑥S. 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)
- ⑦T. 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)
- ⑧H. 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)
- ⑨H. 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)
- ⑩H. 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)
- ⑪H. Mizoguchi, C. Watanabe, T. Higashiya, S. Takeda, K. Moriyama, A. Yonezawa, T. Sato, T. Komatsu, T. Sakurada, S. Sakurada: Involvement of mouse  $\mu$ -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)
- ⑫T. 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)
- ⑬S. Katsuyama, H. Mizoguchi, T. Komatsu, K. Nagaoka, S. Sakurada, T. Sakurada: The cannabinoid 1 receptor antagonist AM251 produces nocifensive behavior via activation of ERK signaling pathway. *Neuropharmacology* 59: 534-541, 2010, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.07.015 (査読有)
- ⑭H. 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  $\mu$ -opioid receptor agonist amidino-TAPA. *Psychopharmacology* 212: 215-225, 2010, DOI:

10.1007/s00213-010-1946-0 (査読有)

⑮C. Watanabe, H. Mizoguchi, A. Yonezawa, S. Sakurada: Characterization of intrathecaly administered hemokinin-1-induced nociceptive behaviors in mice. *Peptides* 31: 1613-1616, 2010, DOI: 10.1016/j.peptides.2010.04.025 (査読有)

⑯G. Bagetta, L.A. Morrone, L. Rombolà, D. Amantea, R. Russo, L. Berliocchi, S. Sakurada, T. Sakurada, D. Rotiroti, M.T. Corasaniti: Neuropharmacology of the essential oil of bergamot. *Fitoterapia* 81: 453-461, 2010, DOI: 10.1016/j.fitote.2010.01.013 (査読有)

[学会発表] (計 61 件)

① Hirokazu Mizoguchi, Distinct physiological role of MOR-1J and MOR-1L on the mouse brain, 第 86 回日本薬理学会年会、2013 年 3 月 22 日、福岡

② Yuta Aoki, Involvement of phosphorylation of  $\mu$ -opioid receptors on the bilateral reduction of morphine analgesia in inflammatory pain state, 第 86 回日本薬理学会年会、2013 年 3 月 21 日、福岡

③ Ryo Sugawara, The antinociceptive effect of morphine in neuropathic cancer pain, International Symposium for Neurosciences 2013, February 26, 2013, Sendai

④ Asuna Otsuki, Different effectiveness of narcotic analgesics on multiple sclerosis-related chronic pain, International Symposium for Neurosciences 2013, February 26, 2013, Sendai

⑤ Ryo Odagiri, Spinal antinociceptive effect of endomorphins in inflammatory pain and neuropathic pain, International Symposium for Neurosciences 2013, February 26, 2013, Sendai

⑥ Yuriko Endo, Involvement of peripheral TRPV1 receptor in neuropathic pain, International Symposium for Neurosciences 2013, February 26, 2013, Sendai

⑦ Yuta Aoki, Phosphorylation of  $\mu$  opioid receptor reduced morphine analgesia in inflammatory pain state, International Symposium for Neurosciences 2013, February 26, 2013, Sendai

⑧ Hirokazu Mizoguchi, Distinct physiological role of the MOR-1 splice variants in the mouse brain, Society for Neuroscience Neuroscience 2012, October 17, 2012, New Orleans (UAS)

⑨ Shinobu Sakurada, Involvement of H1 receptor in pain related behaviors induced

by nociceptin and its metabolites in the mouse spinal cord, NEW TRENDS IN PAIN RESEARCH From Basic Research to Clinical Translation, September 15, 2012, Calabria (Italy)

⑩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 63 回日本薬理学会北部会、2012 年 9 月 14 日、新潟

⑪小田桐遼、難治性疼痛に対する脊髓 endomorphins の効果、第 63 回日本薬理学会北部会、2012 年 9 月 14 日、新潟

⑫ Shinobu Sakurada, Histaminergic pathways and pain, RESEARCH SEMINARS 2012, September 9, 2012, Pavia (Italy)

⑬青木祐太、Involvement of altered  $\mu$ -opioid receptors in spinal cord on the reduced morphine analgesia in inflammatory pain state, 第 85 回日本薬理学会年会、平成 24 年 3 月 15 日、京都

⑭青木祐太、 $\mu$  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、平成 24 年 3 月 13 日、京都

⑮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、平成 23 年 10 月 30 日、仙台

⑯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、平成 23 年 9 月 29 日、仙台

⑰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、平成 23 年 9 月 29 日、仙台

⑱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、平成 23 年 9 月 25 日、千葉

⑲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、平成 23 年 9 月 25 日、千葉

⑳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、平成 23 年 9 月 25 日、千葉

㉑Shota Fujiwara, Characterization of the antinociceptive tolerance of new  $\mu$  opioid receptor agonist amidino-TAPS and amidino-TAPA, Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences, September 1, 2011, Sendai

㉒Ryo Odagiri, Identification of the gene for endomorphin precursor, Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences, September 1, 2011, Sendai

㉓Asuna Otsuki, Different effectiveness of narcotic analgesics on multiple

sclerosis-related chronic pain, Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences, September 1, 2011, Sendai

②4 Yuta Aoki, Mechanism of reduced morphine analgesia in inflammatory pain state, Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences, September 1, 2011, Sendai

②5 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

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

②7 青木祐太、炎症性慢性疼痛時における  $\mu$  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

②8 櫻田忍、痛みとかゆみの受容におけるヒスタミン受容体の役割、第 14 回日本ヒスタミン学会、2010 年 10 月 24 日、川崎

②9 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

③0 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、2010 年 9 月 25 日、鹿児島

③1 Hirokazu Mizoguchi, A peptidic analgesic for treatment to morphine-resistant intractable pain, Molecular Targets for Novel Pain Therapeutics: From Basic Research to Clinical Translation, September 24, 2010, Calabria (Italy)

③2 Yu 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, September 23, 2010, Calabria (Italy)

③3 Yuta Aoki, Changes in  $\mu$ -opioid receptor on the mouse spinal cord in inflammatory pain state, Molecular Targets for Novel Pain Therapeutics: From Basic Research to Clinical Translation, September 23, 2010, Calabria (Italy)

③4 Yukiko Tokunaga, Spermine-induced mechanical allodynia in the mouse hind-paw, Molecular Targets for Novel Pain Therapeutics: From Basic Research to Clinical Translation, September 23, 2010, Calabria (Italy)

③5 Shinobu Sakurada, Nociceptin-mediated nociceptive spinal transmission system,

Molecular Targets for Novel Pain Therapeutics: From Basic Research to Clinical Translation, September 22, 2010, Calabria (Italy)

③6 Yuta Aoki, Changes in  $\mu$ -opioid receptor on the mouse spinal cord in inflammatory pain state, New Perspectives in Neuroscience: Joint Meeting of Young Italian and Japanese Neuroscientists, September 21, 2010, Naples (Italy)

③7 Yukiko Tokunaga, Spermine-induced mechanical allodynia in the mouse hind-paw, New Perspectives in Neuroscience: Joint Meeting of Young Italian and Japanese Neuroscientists, September 21, 2010, Naples (Italy)

③8 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

③9 Hirokazu Mizoguchi, Distinct physiological role of spinal mMOR-1 splice variants, International Narcotics Research Conference, July 12, 2010, Malmö (Sweden)

④0 Yuta Aoki, Lack of the rewarding effect and locomotor-enhancing effect of mu-opioid receptor agonist amidino-TAPA, International Narcotics Research Conference, July 12, 2010, Malmö (Sweden)

[図書] (計 3 件)

① H. Mizoguchi, T. Sakurada, S. Sakurada, Elsevier, Handbook of Biological Active Peptides 2nd Edition, 2013, p1556-1561

② C. Sakurada, H. Mizoguchi, T. Komatsu, S. Sakurada, T. Sakurada, CRC Press, Neuropeptides in Neuroprotection and Neuroregeneration, 2012, p27-43

③ T. Sakurada, H. Mizoguchi, S. Katsuyama, T. Komatsu, H. Kuwahata, L. Rombola, G. Bagetta, M.T. Corasaniti, S. Sakurada, CRC Press, HERVAL MEDICINES: Development and Validation of Plant-Derived Medicines for Human Health, 2011, p27-49

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

溝口 広一 (MIZOGUCHI HIROKAZU)  
東北薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：3036006