

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590731

研究課題名(和文)多発性硬化症疼痛の発症機構の解明ならびにその特異的治療法の開発

研究課題名(英文)The mechanism for multiple sclerosis-related pain and its new therapy

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：モルヒネ抵抗性の難治性疼痛である多発性硬化症疼痛に対して、麻薬性鎮痛薬であるオキシコドンおよび  $\mu$  受容体作動薬であるナルフラフィンが極めて有効であることを発見し、その鎮痛作用には一部  $\mu$  受容体刺激が関与していることを明らかとした。また、多発性硬化症疼痛のモルヒネ抵抗性には、NMDA受容体の活性化による  $\mu$  受容体の脱感作が関与している可能性を見だし、この多発性硬化症疼痛のモルヒネ抵抗性は、多発性硬化症疼痛の形成前、形成過程、あるいは形成直後のいずれかの時点でNMDA受容体拮抗薬を単回処置することにより解除され、モルヒネの鎮痛効果が回復することを発見した。

研究成果の概要(英文)：The narcotic analgesic oxycodone and  $\mu$ -opioid receptor agonist nalfurafine are extremely effective against morphine-resistant multiple sclerosis-related pain. The effect of these analgesics against the multiple sclerosis-related pain may be partially mediated through the activation of  $\mu$ -opioid receptors. In addition, the reduced analgesic effect of morphine against the multiple sclerosis-related pain may be caused by the desensitization of  $\mu$ -opioid receptors that is revealed by the activation of NMDA receptors. In fact, the morphine analgesia reduced against the multiple sclerosis-related pain recovers by a single injection of NMDA receptor antagonists.

研究分野：神経科学

キーワード：多発性硬化症 疼痛  $\mu$  受容体 鎮痛薬

### 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症は、中枢神経系の脱髄性自己免疫疾患であり、視力障害、複視、小脳失調、四肢麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害など、脳脊髄の病変部位に依存した様々な神経症状を発現する。また、半数以上の患者においては有痛性痙攣や強い痛みを伴う。多発性硬化症の発症メカニズムは未だ明らかにされていないが、視神経、脳室周囲白質、脳幹、脊髄における、神経脱ミエリン化による神経細胞損傷が上記神経症状発現の原因とされている。現在、多発性硬化症の神経脱ミエリン化機構として2つの仮説が考えられており、それぞれの仮説を反映した実験動物モデルが作成されている。一つは自己免疫説であり、中枢神経系ミエリン構成タンパクに対する Th1 型細胞性免疫応答の異常により、ミエリンが免疫応答によって破壊されるものである。自己免疫説を反映するのが、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルである。もう一つはウイルス感染説であり、レトロウイルスへの持続感染を引き金に Th1 細胞が暴走し、サイトカイン類を大量に放出することによりオリゴデンドロサイトのアポトーシスを誘導するものである。ウイルス感染説を反映するのが、タイラー脳脊髄炎ウイルスモデルである。いずれの実験動物モデルにおいても、破壊されたミエリンの残骸が長時間残存することによりミエリンに対する抗体が新たに産生され、他の神経ミエリンの破壊を誘導することから、多発性硬化症は自己免疫疾患の一種とされている。現在、これら実験動物モデル特に各種 EAE モデルを用いることにより、多発性硬化症の発症メカニズムの解明ならびに病態の進行抑制方法の開発が試みられている。しかし、多発性硬化症患者にとって諸症状の中でも“痛み”が最も苦しい症状であるにも関わらず、多発性硬化症疼痛に関する基礎研究は全く行われず、その実験動物モデルも確立されていなかった。また、多発性硬化症疼痛は、morphine や非ステロイド性消炎鎮痛薬などの既存の鎮痛薬が有効性を示しにくい、いわゆる難治性疼痛であり、現在その特異的治療法および治療薬は存在しない。

多発性硬化症は主症状として運動障害を示す。実験動物においては、運動障害を発症している状況下で行動薬理的に疼痛閾値を測定することは不可能であることから、多発性硬化症疼痛の実験動物モデルを確立することは困難と考えられていた。しかし研究代表者らは近年、多発性硬化症疼痛の実験動物モデルの確立に成功した。各種 EAE モデルを用い惹起される疼痛が測定可能な実験条件を探索した結果、myelin oligodendrocyte glycoprotein 35-55 (MOG) を抗原とするマウス EAE モデルでは、抗原である MOG の量をコントロールすることにより、脱髄性運動障害の前駆症状としての疼痛 (アロディニア) を観察することが可能で

あることを発見した。本実験動物モデルにおいて惹起される疼痛は、臨床における多発性硬化症疼痛と同様に、morphine の鎮痛効力が著しく低下する難治性疼痛であることが確認できたことから、本実験動物モデルは多発性硬化症疼痛のモデルとなり得ることが明らかとなっている。

### 2. 研究の目的

多発性硬化症疼痛の発現ならびに難治性疼痛化の機構を解明すると共に、その特異的治療薬および治療法の開発を試みる。まず、(1)多発性硬化症発症時の脊髄における疼痛伝達物質の変動とその受容体の機能変化を検討することにより、多発性硬化症疼痛発症に関わる疼痛伝達機構の可塑的变化 (機能亢進) を解析する。また、(2)多発性硬化症疼痛発症時の脊髄内因性オピオイドペプチドの変動を測定することにより、多発性硬化症疼痛の発現に対する疼痛制御機構としての内因性オピオイドペプチド含有神経の可塑的变化を検討する。脊髄疼痛制御機構の主体である  $\mu$  受容体は、mRNA 前駆体のスプライス過程における多様性により、現在 30 種類以上のスプライスバリエーションに細分化されることが明らかとなっている。そこで、(3)多発性硬化症発症時の脊髄における  $\mu$  受容体の機能変化ならびにそのスプライスバリエーションの変化を測定することにより、多発性硬化症疼痛が難治性疼痛化するメカニズムを解明する。最終的に、上記実験により得られた情報を基に、(4)多発性硬化症疼痛に対する特異的鎮痛薬あるいは特異的治療法を開発する。

### 3. 研究の方法

(1)多発性硬化症疼痛の発現における脊髄疼痛伝達興奮性神経伝達物質の変動ならびにその受容体の機能変化の関与

多発性硬化症疼痛の発現における脊髄疼痛伝達興奮性神経伝達物質の変動ならびにその受容体の機能変化を、免疫学的組織化学染色法、Western Blot 法ならびに RT-PCR 法を用いて検討する。EAE 免疫感作後、経日的に脊髄組織を採取し染色用切片を作成する。組織中の疼痛伝達興奮性神経伝達物質の含量は、それぞれに対する選択的抗体を用い、免疫学的組織化学染色法により測定する。また同様に EAE 免疫感作後、経日的に腰髄および腰髄部後根神経節を採取し、疼痛伝達においてこれら興奮性神経伝達物質が作用する受容体のタンパク質量ならびに mRNA 発現量を、それぞれ Western Blot 法ならびに RT-PCR 法を用いて測定する。EAE 免疫感作後、これら興奮性神経伝達物質の含量増加あるいはその作用する受容体の機能亢進が認められた場合、当該受容体遮断薬の慢性処置により、EAE 免疫感作後に発現する疼痛過敏およびアロディニアが抑制されるか否かを、それぞれ paw-withdrawal 法および von Frey filament

法を用い検討する。

(2)多発性硬化症疼痛の発現に対する内因性オピオイドペプチドの関与

多発性硬化症疼痛の発現における、脊髄内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 法を用いて検討する。EAE 免疫感作後、経日的に脊髄組織を採取し染色用切片を作成する。組織中の内因性オピオイドペプチドの含有量は、それぞれに対する選択的抗体を用い、免疫学的組織化学染色法により測定する。また同様に、EAE 免疫感作後、経日的に腰髄および腰髄部後根神経節を採取し、組織中の内因性オピオイドペプチド前駆体の mRNA 発現量を RT-PCR 法を用いて測定する。

(3)多発性硬化症疼痛発現時の  $\mu$  受容体の機能変化ならびにそのスプライスバリエーションの変動

多発性硬化症疼痛の発現における、脊髄  $\mu$  受容体の機能変化ならびにそのスプライスバリエーションの変動を、G 蛋白結合実験および RT-PCR 法を用いて測定する。EAE 免疫感作後、経日的に腰髄および腰髄部後根神経節を採取する。 $\mu$  受容体の機能変化は、G 蛋白結合実験における  $\mu$  受容体作動薬の内活性および効力の経日的変化を測定する事により検討する。また、 $\mu$  受容体各スプライスバリエーションの発現量は、組織中の各スプライスバリエーション mRNA 発現量を RT-PCR 法を用いて測定する。

(4)多発性硬化症疼痛に対する特異的治療薬（新規鎮痛薬）あるいは特異的治療法の開発

実験(1)~(3)の結果を元に、多発性硬化症疼痛に対する特異的治療薬（新規鎮痛薬）あるいは特異的治療法の開発を試みる。まず、実験(1)の結果を元に、多発性硬化症疼痛の発現に関わることが特定された脊髄疼痛伝達興奮性神経伝達物質の受容体を標的として、多発性硬化症疼痛に対するその選択的遮断薬の治療効果を検討する。また実験(3)の結果を元に、新規  $\mu$  受容体作動薬の中から、多発性硬化症疼痛発症時にもその発現が維持されている特定の  $\mu$  受容体スプライスバリエーションに高い選択性を示す薬物を検索し、多発性硬化症疼痛に対するその治療効果を検討する。一方、実験(3)の結果を元に、多発性硬化症疼痛発症時にその発現が著しく低下している特定の  $\mu$  受容体スプライスバリエーションの cDNA を、非ウイルス性遺伝子導入試薬を用い、多発性硬化症疼痛発症マウスに脊髄腔内投与することにより、標的  $\mu$  受容体スプライスバリエーションを補充することによる多発性硬化症疼痛のジーンセラピーを開発する。さらに実験(2)の結果を元に、多発性硬化症疼痛発症時にその含量あるいは発現量が低下している内因性オピオイドペプチドを、同様にその前駆体遺伝子を導入し補充する

ことによる多発性硬化症疼痛のジーンセラピーを開発する。全ての実験において、多発性硬化症疼痛（疼痛過敏およびアロディニア）に対する特異的治療薬（新規鎮痛薬）あるいは特異的治療法の効果は、paw-withdrawal 法および von Frey filament 法を用いて評価する。

#### 4. 研究成果

(1)多発性硬化症疼痛の発現における脊髄疼痛伝達興奮性神経伝達物質の変動ならびにその受容体の機能変化の関与

難治性疼痛の一種である神経障害性疼痛の形成には、NMDA 受容体の活性化が一部関与していることが報告されている。そこで、多発性硬化症疼痛に対する NMDA 受容体の関与を検討した。その結果、多発性硬化症疼痛のアロディニアは、NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 により一過性に改善された。また、同様の改善効果が、麻薬性鎮痛薬であり NMDA 受容体拮抗作用を併せ持つ methadone においても認められた。この両薬物は、高用量を用いても有意な鎮痛作用を発現しないことから、その作用はあくまで抗アロディニア作用であることが示された。以上の様に、多発性硬化症疼痛の発現には NMDA 受容体の活性化が関与することが明らかとなった。

(2)多発性硬化症疼痛の発現に対する内因性オピオイドペプチドの関与

多発性硬化症疼痛の形成に対する内因性 dynorphin 類の関与を検討するために、prodynorphin 欠損マウスを用い検討を行った。その結果、prodynorphin 欠損マウスにおいては、多発性硬化症疼痛の形成が部分的に抑制された。以上の結果から、多発性硬化症疼痛の形成には、内因性 dynorphin 類が関与していることが明らかとなった。

(3)多発性硬化症疼痛発現時の  $\mu$  受容体の機能変化ならびにそのスプライスバリエーションの変動

多発性硬化症疼痛発症時における、腰髄部脊髄後根神経節での各  $\mu$  受容体スプライスバリエーション mRNA の発現量ならびに exon-1 含有  $\mu$  受容体スプライスバリエーションのタンパク量の変化を測定した。その結果、各  $\mu$  受容体スプライスバリエーション mRNA の発現量ならびに exon-1 含有  $\mu$  受容体スプライスバリエーションのタンパク量は、多発性硬化症疼痛発症時に変化は認められなかった。 $\mu$  受容体は、protein kinase C 等によりリン酸化されることによって不活性化し、細胞膜上に留まることが報告されている。それ故、多発性硬化症疼痛発症時には、脊髄  $\mu$  受容体がリン酸化により脱感作している可能性が考えられる。難治性疼痛の一種である神経障害性疼痛の形成には、NMDA 受容体の活性化が一部関与しており、また  $\mu$  受容体の脱感作にも NMDA 受容体が関与していることが報告されている。実

験(1)の結果に示した様に、多発性硬化症疼痛の発現にも、NMDA 受容体の活性化が一部関与していることから、この NMDA 受容体の活性化により誘導された  $\mu$  受容体の脱感作が、morphine の鎮痛効果減弱に関与している可能性が考えられる。

(4)多発性硬化症疼痛に対する特異的治療薬(新規鎮痛薬)あるいは特異的治療法の開発  
多発性硬化症疼痛に対する各種麻薬性鎮痛薬の効果を検討した結果、methadone および fentanyl の鎮痛作用は、morphine と同様に、多発性硬化症疼痛モデルマウスにおいて著しく減弱した。一方 oxycodone は、多発性硬化症疼痛モデルマウスにおいても、その鎮痛作用は全く減弱しなかった。興味深いことに、oxycodone は選択的  $\mu$  受容体作動薬であるにも関わらず、多発性硬化症疼痛に対する oxycodone の鎮痛作用は、受容体拮抗薬である nor-binaltorphimine の前処置により顕著に抑制された。また oxycodone の鎮痛作用は、内因性 dynorphin 類の欠損している prodynorphin 欠損マウスにおいて抑制されたが、その抑制は対照モデルマウスに比較して、多発性硬化症疼痛モデルマウスにおいて著しく顕著であった。さらに、選択的受容体作動薬である nalfurafine の鎮痛作用は、多発性硬化症疼痛モデルマウスにおいて全く減弱しなかった。以上の結果から、他の麻薬性鎮痛薬とは異なり、oxycodone は多発性硬化症疼痛の特効薬となりうる可能性が示唆された。また、多発性硬化症疼痛に対する oxycodone の鎮痛作用には、一部受容体刺激が関与していることも明らかとなった。多発性硬化症疼痛時には、内因性のオピオイドシステムが亢進している可能性が示唆されたことから、多発性硬化症疼痛の緩和には、受容体作動薬あるいは内因性オピオイドシステムを刺激する薬物が有効であることが示された。

多発性硬化症疼痛の形成前、形成過程、あるいは形成後のいずれかの時点で NMDA 受容体の拮抗薬を単回処置することにより、多発性硬化症疼痛の morphine 抵抗性が解除され、morphine の鎮痛効果が回復することを発見した。すなわち、NMDA 受容体拮抗薬の処置により、morphine 抵抗性の難治性疼痛である多発性硬化症疼痛が、非難治性疼痛化することが明らかとなった。この現象は、数種の NMDA 受容体拮抗薬と同様に確認されたことから、多発性硬化症疼痛の新たな治療方法になると考えられる。各種難治性疼痛の morphine 抵抗性は、临床上大きな問題となっていることから、本現象が他の難治性疼痛においても認められた場合、難治性疼痛治療における画期的発見になるとと思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

Takaaki Komatsu, Soh Katsuyama,

Hirokazu Mizoguchi, Chikai Sakurada, Minoru Tsuzuki, Shinobu Sakurada, Tsukasa Sakurada, Spinal ERK2 activation through  $\delta_2$ -opioid receptors contributes to nociceptive behavior induced by intrathecal injection of leucine-enkephalin, Peptides 54: 131-139, 2014, DOI: 10.1016/j.peptides.2014.01.014. 査読有り

Yuta Aoki, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Kumiko Takeda, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Potential involvement of  $\mu$ -opioid receptor dysregulation on the reduced antinociception of morphine in the inflammatory pain state in mice, Journal of Pharmacological Sciences 124: 258-266, 2014, DOI: 10.1254/jphs.13242FP, 査読有り

Yuta Aoki, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Differential alternation of the antinociceptive effect of narcotic analgesics on the inflammatory pain state, Neuroscience Letter 560: 122-125, 2014, DOI: 10.1016/j.neulet.2013.12.020, 査読有り

Hirokazu Mizoguchi, Hirokazu Takagi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Takumi Sato, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Involvement of multiple  $\mu$ -opioid receptor subtypes on the presynaptic or postsynaptic inhibition of spinal pain transmission, Peptides 51: 15-25, 2014, DOI: 10.1016/j.peptides.2013.10.012, 査読有り

Hirokazu Mizoguchi, Takashi Kon-no, Hiroyuki Watanabe, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Takumi Sato, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Involvement of spinal release of  $\alpha$ -neo-endorphin on the antinociceptive effect of TAPA, Peptides 50: 139-144, 2013, DOI: 10.1016/j.peptides.2013.10.003, 査読有り

Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Takayuki Higashiya, Satoshi Takeda, Kaori Moriyama, Yuta Aoki, Takashi Kon-no, Hirokazu Takagi, Akihiko Yonezawa, Takumi Sato, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Distinct physiological role of amidino-TAPA-sensitive and DAMGO-insensitive  $\mu$ -opioid receptor splice variants in the mouse spinal cord, European Journal of Pharmacology 711: 80-86, 2013, DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.04.014, 査読有り

Soh Katsuyama, Hirokazu Mizoguchi, Hikari Kuwahata, Takaaki Komatsu, Kohshi Nagaoka, Hitoshi Nakamura, Giacinto Bagetta, Tsukasa Sakurada, Shinobu

Sakurada, Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in  $\beta$ -caryophyllene-induced antinociception, *European Journal of Pain* 17: 664-675, 2013, DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00242.x, 査読有り

Hiroyuki Watanabe, Hirokazu Mizoguchi, Dineke S. Verbeek, Alexander Kuzmin, Fred Nyberg, Oleg Krishtal, Shinobu Sakurada, Georgy 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, 査読有り

Chizuko Watanabe, Hirokazu Mizoguchi, Giacinto Bagetta, Shinobu 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, *Neuroscience Letters* 515: 111-114, 2012, DOI: doi:10.1016/j.neulet.2012.02.091, 査読有り

〔学会発表〕(計 37 件)

Hirokazu Mizoguchi, Effects of narcotic analgesics on the multiple sclerosis-related pain, 第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 20 日、名古屋国際会議場(愛知・名古屋)

溝口広一、多発性硬化症疼痛に対するオピオイド性鎮痛薬の効果、第 126 回日本薬理学会近畿部会、2014 年 10 月 24 日、和歌山県 JA ビル(和歌山・和歌山)

角貴祐、神経障害性疼痛に対する methadone の脊髄鎮痛作用、第 126 回日本薬理学会近畿部会、2014 年 10 月 24 日、和歌山県 JA ビル(和歌山・和歌山)

角貴祐、各種難治性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、第 65 回日本薬理学会北部会、2014 年 9 月 27 日、コラッセふくしま(福島・福島)

渡辺千寿子、Hemokinin-1 誘発性疼痛関連行動の発現機構、平成 26 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2014 年 6 月 14 日、東北薬科大学(宮城・仙台)

溝口広一、炎症性疼痛下における麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用減弱機構、平成 26 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2014 年 6 月 14 日、東北薬科大学(宮城・仙台)

Takahiro Niida, Antipruritic effect of kappa-opioid receptor agonist in mice, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙台国際センター(宮城・仙台)

Takahiro Sumi, Antinociceptive effect of narcotic analgesics in neuropathic pain

state, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙台国際センター(宮城・仙台)

Ryou Sugawara, The antinociceptive effect of opioid analgesics in neuropathic cancer pain, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙台国際センター(宮城・仙台)

Yuta Aoki, Antinociceptive effect of narcotic analgesics against mechanical allodynia in inflammatory pain state, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙台国際センター(宮城・仙台)

長岡高史、CB1 受容体拮抗薬 AM251 は ERK の活性化を介して疼痛関連行動を起こす、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学(宮城・仙台)

角貴祐、神経障害性疼痛における各種麻薬性鎮痛薬の効果、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学(宮城・仙台)

遠藤有里子、神経障害性疼痛における末梢性 TRPV1 受容体及び NMDA 受容体の関与、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学(宮城・仙台)

菅原陵、神経絞扼性癌性疼痛における麻薬性鎮痛薬の効果、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学(宮城・仙台)

今野崇、デルモルフィン誘導体 TAPA の脊髄鎮痛作用発現機構、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学(宮城・仙台)

高木宏和、脊髄疼痛伝達機構に対する  $\mu$  受容体サブクラスの多様な制御の解析、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学(宮城・仙台)

溝口広一、多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、第 33 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2013 年 9 月 6-7 日、神戸大学(兵庫・神戸)

Hirokazu Mizoguchi, Effectiveness of amidino-TAPA against morphine-resistant neuropathic pain, *International Narcotic Research Conference*, July 14-19, 2013, Cairns (Australia)

Yuta Aoki, Phosphorylation of mu opioid receptor reduced morphine analgesia in inflammatory pain state, *International Narcotic Research Conference*, July 14-19, 2013, Cairns (Australia)

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構、平成 25 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2013 年 5 月 25 日、東北薬科大学(宮城・仙台)

① 溝口広一、多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、平成 25 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2013 年 5 月 25 日、東北薬科大学(宮城・仙台)

② 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、福岡国際会議場(福岡・福岡)

②③ Yuta Aoki、Involvement of phosphorylation of m-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 22 日、福岡国際会議場(福岡・福岡)

②④ Ryo Sugawara、The antinociceptive effect of morphine in neuropathic cancer pain、International Symposium for Neurosciences 2013、February 26, 2013、Tohoku Pharmaceutical University (Miyagi・Sendai)

②⑤ Asuna Otsuki、Different effectiveness of narcotic analgesics on multiple sclerosis-related chronic pain、International Symposium for Neurosciences 2013、February 26, 2013、Tohoku Pharmaceutical University (Miyagi・Sendai)

②⑥ Ryo Odagiri、Spinal antinociceptive effect of endomorphins in inflammatory pain and neuropathic pain、International Symposium for Neurosciences 2013、February 26, 2013、Tohoku Pharmaceutical University (Miyagi・Sendai)

②⑦ Shota Fujiwara、Analysis of histamine H4 receptor-mediated scratching behavior in mice、International Symposium for Neurosciences 2013、February 26, 2013、Tohoku Pharmaceutical University (Miyagi・Sendai)

②⑧ Yuriko Endo、Involvement of peripheral TRPV1 receptor in neuropathic pain、International Symposium for Neurosciences 2013、February 26, 2013、Tohoku Pharmaceutical University (Miyagi・Sendai)

②⑨ Yuta Aoki、Phosphorylation of  $\mu$  opioid receptor reduced morphine analgesia in inflammatory pain state、International Symposium for Neurosciences 2013、February 26, 2013、Tohoku Pharmaceutical University (Miyagi・Sendai)

③⑩ 富士原翔太、H4 受容体選択的マウス搔痒行動の特徴、第 16 回日本ヒスタミン学会、2012 年 10 月 19 日、岡山プラザホテル(岡山・岡山)

③⑪ 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)

③⑫ 富士原翔太、マウスにおける H4 受容体を介したかゆみ関連行動、第 51 回日本薬学会東北支部大会、2012 年 10 月 7 日、青森大学(青森・青森)

③⑬ 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、朱鷺メッセ(新潟・新潟)

③⑭ 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、朱鷺メッセ(新潟・新潟)

③⑮ 青木祐太、炎症性慢性疼痛下における morphine の鎮痛作用減弱機構、平成 24 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2012 年 5 月 19 日、東北薬科大学(宮城・仙台)

③⑯ 渡辺千寿子、化学的侵害刺激による脊髓内神経伝達物質の遊離量の変化 -マウス脊髓マイクロダイアリシス法による検討-、平成 24 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2012 年 5 月 19 日、東北薬科大学(宮城・仙台)

③⑰ 溝口広一、多発性硬化症疼痛の実験モデルの確立とその特異的治療薬の探索、平成 24 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2012 年 5 月 19 日、東北薬科大学(宮城・仙台)

〔図書〕(計 5 件)

溝口広一、南江堂、緩和医療薬学、2013 年、p.71

佐野元彦、溝口広一、高瀬久光、南山堂、薬局 6、2013 年、p.90-98

溝口広一、医学書院、トワイクロス先生のがん緩和ケア処方薬、2013 年、p.487-497、p.499-512

Hirokazu Mizoguchi、Tsukasa Sakurada、Shinobu Sakurada、Elsevier、Handbook of Biological Active Peptides 2nd Edition、2012 年、p.1556-1561

Chikai Sakurada、Hirokazu Mizoguchi、Takaaki Komatsu、Shinobu Sakurada、Tsukasa Sakurada、CRC Press、Neuropeptides in Neuroprotection and Neuroregeneration、2012 年、p. 27-43

## 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

桜田 忍 (SAKURADA, Shinobu)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30075816