

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590741

研究課題名(和文) 網羅的遺伝子発現解析による疼痛低下を引き起こす遺伝子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Analysis of genetic mechanism for reduced nociceptive response by genome-wide gene expression assay

研究代表者

笠井 慎也 (KASAI, Shinya)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：20399471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：CXBHマウスでは、熱刺激に対するモルヒネの抗侵害受容作用には顕著な差異は見られなかった。しかし、脊髄反射には異常が認められず、熱・機械・化学刺激に対する侵害受容性反応が著しく低下していたことから、CXBHマウスは上脊髄性の侵害受容性反応が低下したマウスであると考えられる。CXBHマウスの脳における網羅的遺伝子発現解析により、侵害受容性反応の低下と関連する遺伝子発現変化を351転写産物(332遺伝子)において特定した。特に発現量変化の著しい161遺伝子には侵害受容性反応に関わる遺伝子が複数含まれており、これら遺伝子発現変化を引き起こす塩基配列変化が侵害受容性反応の低下を引き起こすと考えられる。

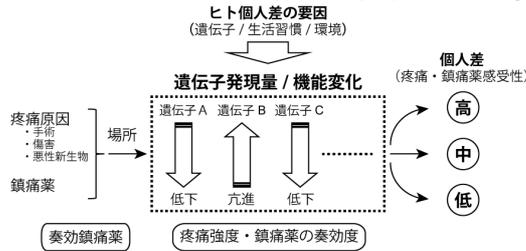
研究成果の概要(英文)：CXBH mice exhibited slightly higher morphine-induced antinociception compared with C57BL/6J and BALB/cBy mice in the hot-plate test but not tail-flick test. CXBH mice exhibited a marked reduction of nociceptive sensitivity, regardless of the type of nociceptive stimulus, with the exception of tail stimulation. Changes in gene expression that corresponded to reduced nociceptive sensitivity in the brains of CXBH mice were observed in 62 transcripts, including pain- and analgesia-related transcripts, in a whole-genome expression assay. The total mRNA expression of opioid receptors was higher in CXBH mice than in C57BL/6J and BALB/cBy mice. However, the expression levels of MOR-1 mRNA, a major transcript of the μ opioid receptor gene, were not different among the C57BL/6J, BALB/cBy, and CXBH strains. In conclusion, supraspinal nociceptive responses were reduced in the CXBH mouse strain, and the expression levels of transcripts were altered in the brain of this strain.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：疼痛感受性 鎮痛薬感受性 全ゲノム遺伝子発現 モデルマウス

1. 研究開始当初の背景

手術、傷害や悪性新生物などにより引き起こされる疼痛は、著しい QOL 低下を引き起こすため、鎮痛薬による治療が必要である。しかし、疼痛感受性や鎮痛薬感受性には著しい個人差が存在し、これが効果的な疼痛治療を妨げている原因の一つと考えられている (Ikeda et al., *Trends Pharmacol Sci* 26: 311-317 (2005))。この疼痛感受性及び鎮痛薬感受性の個人差は、その個人における疼痛強度や鎮痛薬の奏効度を決定していると考えられることから (図 1)、効果的な疼痛治療のためには疼痛感受性及び鎮痛薬感受性個人差の発現メカニズムの解明が不可欠である。



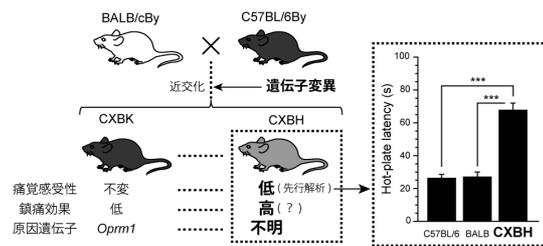
(図 1) 疼痛・鎮痛薬感受性個人差が引き起こされるメカニズムの概要

疼痛感受性や鎮痛薬感受性の要因には、遺伝子、生活習慣や環境などが挙げられるが、最終的には、疼痛伝達や鎮痛作用経路の分子の発現量や機能を変化させることで個人差を引き起こしていると考えられる (図 1)。疼痛感受性における遺伝子要因の寄与率 (heritability, h^2) はマウスでは 0.30-0.76、ヒトでは 0.10-0.57 であり、疼痛感受性におけるマウス系統差やヒト個人差には遺伝子要因がある (Mogil and Max. Wall and Melzack's textbook of pain, 5th edn. pp159-174 (2006))。これまでに、遺伝子改変マウスやヒト遺伝子を用いた解析により、疼痛感受性や鎮痛薬感受性に関わる遺伝子や遺伝子多型が明らかになっている (Kasai et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 377:269-281(2008))。しかし、遺伝子改変マウスにおける劇的変化が生理的に起こりうるか？、またヒト遺伝子解析の結果がどれだけ再現性を有するのか？といった問題点があり、自然発生性の遺伝子配列変化 (多型) あるいは遺伝子発現変化を有する、再現性が高い疼痛感受性および鎮痛薬感受性ヒト個人差のモデル解析が必要である。

CXB マウス系統群 (CXBD, CXBE, CXBG-CXBK) は、BALB/cBy と C57BL/6By との交配により樹立されたりコンビナント近交系マウス系統であり (Bailey DW, *Transplantation* 11:325-327(1971))、CXBK マウスがモルヒネ低感受性、CXBH マウスがモルヒネ高感受性であると報告されている (Baran et al., *Life Sci* 17:633-640(1975))。これら系統ではすべての遺伝子を progenitor 系統 (BALB/cBy 及び C57BL/6By) から受け継いでおり、近交化の過程で自然に生じた遺伝子変異が表現型の違いを生み出しているもの

と考えられる (図 2)。

研究代表者は、CXBK マウスのモルヒネ低感受性の原因が、 μ オピオイド受容体遺伝子 (*Oprm1*) におけるトランスポゾン Intracisternal-A particle の挿入変異であること、3'非翻訳領域が *Oprm1* 遺伝子の正常な発現に重要であることを明らかにしている (Han et al., *Pharmacogenet Genomics* 16:451-460 (2006))。しかし、CXBH マウスにおけるモルヒネ高感受性についての詳細は一切明らかになっていない。研究代表者は先行解析により、CXBH マウス系統が progenitor 系統と比較して痛覚感受性が著しく低下していることを見出している (図 2)。



(図 2) CXBH マウス系統の樹立図及び痛覚・鎮痛薬感受性に関する表現型

リコンビナント近交系である CXBH マウスは、progenitor 系統とほとんどの遺伝子で塩基配列が一致する。すなわち、CXBH マウスと progenitor 系統間で遺伝子発現量に違いが生じる遺伝子は限られると予想される。そのため、CXBH マウス系統は、痛覚感受性低下及び鎮痛薬高感受性の原因である遺伝子発現変化を解析するモデルとして優れていると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、特に痛覚感受性 (侵害受容性反応) 低下を引き起こす遺伝子発現変化および遺伝子配列変化を明らかにする。具体的には、(1) 熱、機械及び化学刺激試験により、CXBH マウスの詳細な侵害受容性反応を明らかにする、(2) whole-genome expression chip を用いた網羅的遺伝子発現解析及び遺伝子個別発現解析により、侵害受容性反応低下に関わる遺伝子発現変化を明らかにする、(3) シーケンシング等により、CXBH マウスにおける侵害受容性反応低下の原因である遺伝子配列変化を明らかにする。

3. 研究の方法

実験動物

本研究に用いた C57BL/6By、BALB/cBy および CXBH マウスは日本クレアから購入し、公益財団法人東京都医学総合研究所実験動物飼育室にて温度・湿度・明暗期を管理の下、適切に飼育した。本研究は、公益財団法人東京都医学総合研究所動物実験委員会の倫理審査を経て、適切に遂行した。

動物行動解析

熱、機械および化学刺激による侵害受容性反応試験は、それぞれ tail-flick/hot-plate tests、Randall-Selitto test および abdominal constriction test により行った。実験には雄のマウスのみを用いた。

Tail-flick 試験： MK-300B (室町機械、東京)を用いて解析した。マウスはタオルを介して保定し、付け根から 1-3 cm の位置の尾に熱刺激を加え、熱刺激から尾を回避させるまでの時間を latency (潜時)として測定した。15 秒を cut-off time に設定した。マウス当たり照射位置をずらして 3 回の測定を行い、平均をそのマウスの値とした。

Hot-plate 試験： MK-350B (室町機械、東京)を用いて解析した。52 ± 0.2 に維持された hot-plate 上にマウスを静置し、後ろ足を舐めるかジャンプして逃避行動を示すまでの時間を latency として測定した。180 秒を cut-off time に設定した。5 分を空けてマウス当たり 2 回の測定を行い、平均をそのマウスの値とした。

Randall-Selitto 試験： MK-201D (室町機械、東京)を用いて解析した。シリコンステージにマウスの後ろ足を載せてシリコン棒で圧力を加え、シリコンステージを攻撃するか、逃避するかの行動を示す圧力を withdrawal threshold (回避閾値)として測定した。250 mmHg を cut-off pressure に設定した。マウス当たり左右の後ろ足各 1 回の測定を行い、平均をそのマウスの値とした。

Abdominal constriction 試験： 0.6%酢酸生理食塩水を 10 ml/kg 腹腔内投与し、投与後 30 分間における writhes (体幹の振り行動)回数を測定した。マウス当たり 1 回の測定を行い、そのマウスの値とした。

鎮痛薬感受性はモルヒネによる鎮痛作用について解析した。1 mg/ml モルヒネ塩酸塩溶液 (武田薬品工業、大阪)を 20 分おきに腹腔内投与し、総投与量 3, 10, 30, 100 mg/kg において、各投与時間から 10 分後に tail-flick/hot-plate tests を上記の解析方法に従って行った。

鎮痛作用は percent maximal possible effect (%MPE)として、下記の式に従って計算した。

$$\%MPE = \frac{(\text{処置後測定値} - \text{処置前測定値})}{(\text{cut-off 値} - \text{処置前測定値})} \times 100\%$$

全ゲノム遺伝子発現解析

Illumina MouseWG-6 v.2 Expression BeadChips (illumina KK、東京)を用いて解析した。MouseWG-6 v.2 Expression BeadChip は、45,281 種の probe を用いることで 30,774 遺伝子の検出が可能である。各マウス系統群 4 個体について、推奨の方法に従って解析を行った。全脳から total RNA を抽出し、Illumina TotalPrep RNA Amplification Kit (Ambion, Austin, TX)を用いて biotin 化 cRNA を合成し、BeadChip へ反応させた。Streptavidin-Cy3 を用いて iScan reader で検出した。検出データは

GenomeStudio v.2011.1 および Gene Expression Module v.1.9.0 を用いて候補遺伝子の抽出を行った。C57BL/6J と CXBH、BALB/cBy と CXBH 間では有意に異なり、C57BL/6J と BALB/cBy 間では差異が見られない転写産物を候補遺伝子として抽出した。

パスウェイ解析

網羅的遺伝子発現解析で候補に挙がった遺伝子群について、MetaCore (GeneGo, St. Joseph, MI)を用いて Gene ontology/パスウェイ解析を行った。GeneGo disease、metabolic network、pathway network および process network について、候補に上った遺伝子群が多く含まれる network を探索した。

Northern blot 解析

Illumina MouseWG-6 v.2 Expression BeadChips で解析出来なかった遺伝子については、侵害受容性反応や鎮痛薬感受性に重要な遺伝子に限り、northern blotting により遺伝子発現解析を行った。各マウス系統の雄の脳から total RNA を抽出し、Oligo-dT30 カラムを用いて poly(A)+ mRNA を精製した。各レーン当たり 10 μg の poly(A)+ mRNA をホルマリン変性ゲルにおいて泳動し、ナイロンメンブレンに転写した。検出は各遺伝子における ORF 領域の DIG ラベル RNA probe および AP 標識抗 DIG 抗体を用いた。

統計解析

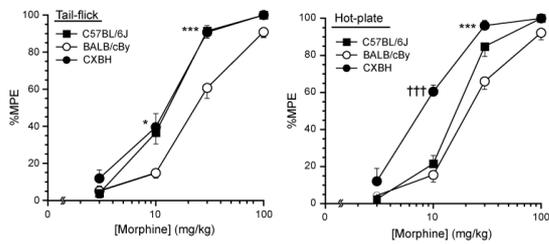
StatView software (SAS Institute, Cary, NC)を用いて解析した。モルヒネによる鎮痛作用および侵害受容性反応は、それぞれ 1 元配置/2 元配置 ANOVA および一元配置 ANOVA により統計学的評価を行った。P < 0.05 を統計学的有意と評価した。

4. 研究成果

モルヒネによる鎮痛作用

オピオイド受容体高発現マウス系統として知られている CXBH リコンビナント近交系マウス系統において、ミューオピオイド受容体作動薬であるモルヒネによる鎮痛効果の解析を行った。Tail-flick 試験においては、CXBH マウス系統は progenitor 系統の一つである BALB/cBy 系統と比べモルヒネによる鎮痛効果が有意に亢進していたものの、C57BL/6 系統とはモルヒネの鎮痛効果に有意な差異が見られなかった (図 3)。Hot-plate 試験においても、BALB/cBy 系統と比べモルヒネによる鎮痛効果が有意に亢進していたものの、C57BL/6 系統とは濃度一点を除きモルヒネの鎮痛効果に有意な差異が見られなかった。

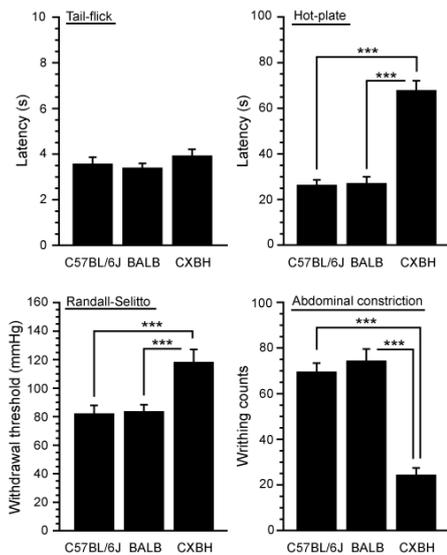
以上の結果から、CXBH 系統は progenitor 系統と比較して、モルヒネ鎮痛作用には著しい差異が無い事が明らかとなった。



(図3) CXBHマウスと親系統におけるモルヒネによる抗侵害受容作用の違い

熱・機械・化学刺激による侵害受容性反応

熱刺激試験として tail-flick 試験および hot-plate 試験を、機械刺激試験として Randall-Selitto 試験を、化学刺激試験として abdominal constriction 試験を行い、progenitor 系統と比較することで各種侵害刺激による痛覚感受性を詳細に解析した。その結果、CXBH マウスは、hot-plate 試験、Randall-Selitto 試験及び酢酸ライジング試験の熱・機械・化学刺激すべてに対して著しい痛覚感受性低下を示した(図4)。しかし、tail-flick 試験において CXBH マウス系統では progenitor 系統と比較して有意な痛覚感受性の変化は見られなかった。Tail-flick 試験は熱刺激に対する脊髄反射反応を、その他の試験は各種刺激に対する脊髄・上脊髄性反応を測定する試験であることから、CXBH マウスにおける痛覚感受性の著しい低下は、上脊髄性の異常によるものであることが示唆された。

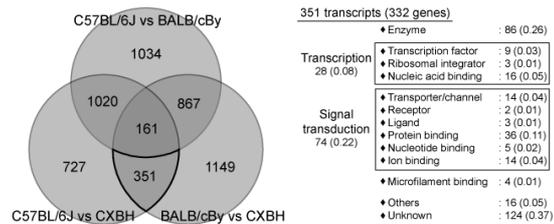


(図4) CXBHマウスと親系統における熱・機械・化学刺激による侵害受容性反応の違い

全ゲノム遺伝子発現解析・パスウェイ解析

全ゲノム遺伝子発現解析には全脳を用いた。今回解析を行った45,281転写産物の中で、progenitor 系統と CXBH 系統で検出可能な18,117転写産物において各系統間の発現量の差異について解析を行った。BALB/cBy と CXBH 系統間、C57BL/6J と CXBH 系統間では、それぞれ2,528転写産物、2,259転写産物

において発現量が有意に異なった(図5)。CXBH 系統における侵害受容性反応の著しい低下に関連する転写産物(progenitor 系統間では差異がなく、かつ両 progenitor 系統と CXBH 系統間で有意に異なる転写産物)として、351転写産物(322遺伝子)を見出した。これら322遺伝子の内訳は、転写関連遺伝子28(0.08)、情報伝達関連遺伝子74(0.22)、微小管関連遺伝子4(0.01)、その他16(0.05)、不明124(0.37)である。351転写産物の中で progenitor 系統と比較して高発現(>1.50)および低発現(<0.67)の転写産物は、それぞれ21および41転写産物である。パスウェイ

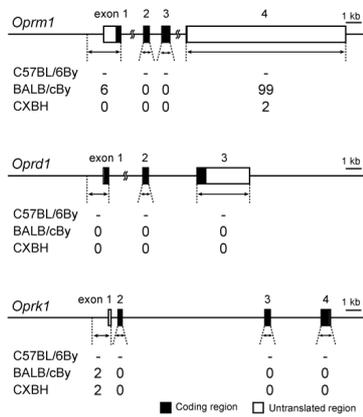


(図5) CXBHマウスと親系統で発現量が異なる転写産物群

解析の結果、細胞骨格・細胞周期・神経新生関連のパスウェイと有意に関連した。

Northern blot 解析・関連遺伝子配列決定

3種類ある μ 、 δ 、 κ オピオイド受容体サブタイプについては多数のスプライシング変異体が報告されており、northern blot により発現量解析を行った。 μ オピオイド受容体の主要転写産物である *MOR-1* の発現量には progenitor 系統と CXBH 系統間では著しい差異は見られなかったものの、 δ 、 κ オピオイド受容体 mRNA の発現量は両 progenitor 系統と比較して CXBH 系統で高い事が明らかとなった。また、 μ オピオイド受容体遺伝子(*Oprm1*)の塩基配列は progenitor 系統間では約100塩基の差異が見られたが、C57BL/6By と CXBH 系統間では2塩基の違いしかなかったことから、CXBH 系統は *Oprm1* 遺伝子を Cb7BL/6By 系統から受け継いでいることが明らかとなった(図6)。また、 κ オピオイド受容体遺伝子(*Oprk1*)の塩基配列は、progenitor 系統間では2塩基の差異が見られ、CXBH 系統では BALB/cBy 系統と完全に一致していた。 δ オピオイド受容体遺伝子(*Oprd1*)の塩基配列は、3系統間で差異は見られなかった。サブタイプ非特異的なオピオイド受容体拮抗薬である naloxone 結合性によりオピオイド受容体高発現マウス系統と報告がある CXBH 系統であるが、モルヒネなど鎮痛薬の標的分子である μ オピオイド受容体遺伝子の発現量および塩基配列に著しい差異が見られないことが、モルヒネ鎮痛作用において progenitor 系統と比較して著しい差異が見られない原因であると考えられる。



(図6) CXBHマウスと親系統におけるオピオイド受容体遺伝子の塩基配列の違い

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 15 件)

【原著論文】

Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, Ikeda K. Haplotypes of P2RX7 gene polymorphisms are associated with both cold pain sensitivity and analgesic effect of fentanyl. *Mol Pain* **10**:75 (2014). doi: 10.1186/1744-8069-10-75. 査読有.

Hagino Y, Kasai S, Fujita M, Setogawa S, Yamaura H, Yanagihara D, Hashimoto M, Kobayashi K, Meltzer HY, Ikeda K. Involvement of cholinergic system in hyperactivity in dopamine-deficient mice. *Neuropsychopharmacology* **40**:1141-1150 (2015). doi: 10.1038/npp.2014.295. 査読有.

Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Hayashida M, Ikeda K. Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphism rs2835859 and post-operative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence. *J Pharmacol Sci* **126**:253-263 (2014).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/126/3/126_14189FP/_article. 査読有.

Aoki Y, Yoshida K, Nishizawa D, Kasai S, Ichinohe T, Ikeda K, Fukuda K. Factors that affect intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain following orthognathic surgery for mandibular prognathism. *PLoS One* **9**:e98548 (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0098548. 査読有.

Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, Ikeda K. Association between genetic polymorphisms in Cav2.3 (R-type) Ca(2+) channels and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *PLoS One* **8**:e70694 (2013). doi:

10.1371/journal.pone.0070694. 査読有.

Kobayashi D, Nishizawa D, Takasaki Y, Kasai S, Kakizawa T, Ikeda K, Fukuda K. Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy. *Mol Pain* **9**:34 (2013). doi: 10.1186/1744-8069-9-34. 査読有.

Kasai S, Ikeda K. Reduced Supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. *J Pain* **14**:648-661 (2013). doi: 10.1016/j.jpain.2013.01.773. 査読有.

Aoki Y, Nishizawa D, Kasai S, Fukuda KI, Ichinohe T, Yamashita S, Ikeda K. Association between the variable number of tandem repeat polymorphism in the third exon of the dopamine D4 receptor gene and sensitivity to analgesics and pain in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Neurosci Lett* **542**:1-4 (2013). doi: 10.1016/j.neulet.2013.02.039. 査読有.

Moriyama A, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Nagashima M, Katoh R, Ikeda K. Association between genetic polymorphisms of the beta1-adrenergic Receptor and sensitivity to pain and fentanyl in patients undergoing painful cosmetic surgery. *J Pharmacol Sci* **121**:48-57 (2013). https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/121/1/121_12159FP/_article. 査読有.

Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* **3**:1292 (2012). doi: 10.1038/ncomms2295. 査読有.

Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry* **19**:55-62 (2014). Epub 2012 Nov 27. doi: 10.1038/mp.2012.164. 査読有.

沼尻真貴, 青木淳, 西澤大輔, 笠井慎也, 大谷保和, 池田和隆, 岩橋和彦 (2012) Beta-アドレナリン受容体遺伝子多型と性格特性との関連研究. 日本神経精神薬理学雑誌 32:227-231.

http://www.asas.or.jp/jsnp/gakkaishi/magagin_e.html

【総説】

笠井慎也, 西澤大輔, 長谷川準子, 佐藤直美, 谷岡書彦, 梶村春彦, 池田和隆, 喫煙行動と相関するオピオイド受容体関連遺

伝子多型の解析. 日本神経精神薬理学会雑誌 34:53-54 (2014).

<http://www.asas.or.jp/jsnp/gakkaishi/magazine.html>

佐藤敦志, 笠井慎也, 小林敏之, 高松幸雄, 樋野興夫, 池田和隆, 水口雅. 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動における mTOR シグナル系の関与. 日本神経精神薬理学会雑誌 34:51-52 (2014).

<http://www.asas.or.jp/jsnp/gakkaishi/magazine.html>

西澤大輔, 笠井慎也, 長谷川準子, 佐藤直美, 谷岡書彦, 梶村春彦, 池田和隆. ゲノムワイド関連解析による日本人におけるニコチン依存脆弱性関連座位の同定. 日本神経精神薬理学会雑誌 33:77-79 (2013).

<http://www.asas.or.jp/jsnp/gakkaishi/magazine.html>

〔学会発表〕(計 9 件)

【招待講演】

笠井慎也, 萩野洋子, 池田和隆. 疾患モデルとしてのマウスとドーパミン関連遺伝子改変マウスの解析. 第 10 回日本統合失調症学会, 2015 年 3 月 27-28 日, 都市センター (東京都・千代田区).

笠井慎也, 梶村春彦, 池田和隆. ニコチン依存脆弱性に影響を及ぼすオピオイド受容体関連遺伝子. 平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 2014 年 10 月 3 日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市).

【招待講演以外】

Kasai S, Hagino Y, Fujita M, Yanagihara D, Kobayashi K, Ikeda K. Dopamine-independent motor control and hyperactivity involving acetylcholine systems. 新学術領域「マイクロ精神病態」班会議, 2014 年 7 月 20-21 日, 宮城蔵王ロイヤルホテル (宮城県・蔵王町).

Kasai S, Ikeda K. Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, June 22-26, 2014, Vancouver, Canada.

Kasai S, Ikeda K. Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. Asian Pain Symposium 2013, December 18-20, 2013, 岡崎カンファレンスセンター (愛知県・岡崎市).

Kasai S, Nishizawa D, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K. Association between an opioid receptor-related gene polymorphism and smoking in Japanese. 3rd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), September 11-14, 2013, Beijing, China.

笠井慎也, 西澤大輔, 林田真和, 長島誠,

佐藤泰雄, 田上恵, 加藤良二, 池田和隆. 鎮痛薬感受性と関連するオピオイドペプチド遺伝子多型の解析. 第 33 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 神戸, 2013 年 9 月 6-7 日, 神戸大学医学部会館 (兵庫県・神戸市).

Kasai S, Ikeda K. Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. 新学術領域「マイクロ精神病態」班会議, 2013 年 8 月 28-29 日, 名古屋ガーデンパレス (愛知県・名古屋市).

笠井慎也, 池田和隆. モルヒネ高感受性マウス系統 CXBH における侵害受容性反応の異常. シンポジウム 7: 疼痛モデル関連, 第 32 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 2012 年 9 月 15-16 日, JR 東京総合病院講堂 (東京都・渋谷区).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笠井 慎也 (KASAI, Shinya)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号: 20399471