

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10987

研究課題名（和文）神経障害性痛におけるグリア細胞の役割の解明と新規治療薬の開発

研究課題名（英文）The role of glia in neuropathic pain

研究代表者

南 敏明（Minami, Toshiaki）

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：00257841

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：痛みは、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛に大きく分類される。侵害受容性疼痛は、病気や怪我に対する有用な警告反応である一方、神経障害性疼痛は、病態が完成すると非常に難治性であり、痛み自体が有害な病態をもたらす。さらに、がん性疼痛は侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛が混在し難治性である。そこで申請者は、マウス神経障害性疼痛モデル、がん性疼痛モデルを用いて病態解明を行った。がん性疼痛モデルは、MMP-9の発現抑制で鎮痛効果があること、神経障害性疼痛モデルは、抗てんかん薬のスチリペンツールが鎮痛効果があること、発現・維持にアストロサイト-ニューロン乳酸代謝経路が関与していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん性疼痛は、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛が混在し難治性であり約20%は薬剤に抵抗を示す。世界保健機構（WHO）では「がん性疼痛は治療できる症状であり、治療すべき症状である」と提言している。神経障害性疼痛やがん性疼痛の病態解明を進めることにより、薬剤抵抗性疼痛の根治療法確立に向け大きく前進する。

研究成果の概要（英文）：Neuropathic pain, resulting from peripheral nerve injury, is characterized by spontaneous and long-lasting pain, hyperalgesia, and allodynia. Peripheral nerve injury triggers long-term plastic changes along sensory pathways. Synaptic plasticity is a key mechanism for neuropathic pain. Bone cancer pain control is difficult because it includes various characteristics of pain such as nociceptive and neuropathic pain.

We investigated the effect of MMP-9 on cancer pain in mouse bone metastasis model. The pain behavior was significantly alleviated by MMP-9 inhibitor. MMP-9 expression was significantly elevated in the bone tissue in the early-phase and in the ipsilateral spinal cord in the late-phase. Stiripentol, an effective antiepileptic drug, was recently shown to act as an inhibitor of lactate dehydrogenase in astrocytes. We demonstrated that stiripentol was effective against neuropathic pain and suggested that the astrocyte-neuron lactate shuttle was involved in such pain.

研究分野：疼痛治療学

キーワード：がん性疼痛 神経障害性疼痛 脊髄 アクロメリン酸 アストロサイト ミクログリア

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ドクササコ (*Clitocybe acromelalga*) は、毒茸で摂取すると4~5日後に四肢末端に灼熱痛と触覚刺激で惹起される激しい痛み、すなわちアロディニアが出現し、1カ月以上も持続する。神経が機械的に障害される複合性局所疼痛症候群2型、脊髄損傷後の痛み、脳出血・脳梗塞後の中枢痛、がん性疼痛や、ヘルペスウイルス・エイズウイルスなどによる感染以外では、ドクササコの摂取(食中毒)が唯一アロディニアを引き起こす。ドクササコの成分でアロディニアの原因は、アクロメリン酸Aである。申請者らは、このアクロメリン酸Aに注目し、アクロメリン酸Aをマウス脊髄腔内に投与し触覚刺激を加えるとアロディニアが出現すること、アクロメリン酸Aによるアロディニアは数週間持続すること、アクロメリン酸Aは 10^{-15} gと非常に微量な用量でアロディニアを出現させること、アクロメリン酸AによるアロディニアはNSAID, オピオイドでは抑制されないことを明らかにした (Minami, T. *et al.* Br. J. Pharmacol. 142: 679-688, 2004.)。さらに、アクロメリン酸Aによるアロディニアの発現機構を明らかにするため、アクロメリン酸A誘導体のフェニルスルファニル置換ピロリジンカルボン酸と、フェノキシ置換ピロリジンカルボン酸を研究協力者の岐阜大学工学部化学・生命工学科教授 古田享史先生に作製していただき、フェノキシ置換ピロリジンカルボン酸はアロディニアを惹起させるが、フェニルスルファニル置換ピロリジンカルボン酸ではアロディニアを発現させず、アクロメリン酸Aによるアロディニアを抑制することを明らかにした (Furuta, K. *et al.* Tetrahedron Lett. 45: 3933-3936, 2004.)。マウス脊髄腔内投与のフェニルスルファニル置換ピロリジンカルボン酸は、侵害性機械刺激、侵害性熱刺激だけではなくホルマリンテストの炎症性疼痛に対しても効果を示さない。一方、L5SNT (L5 spinal nerve transection) モデルマウスの脊髄腔内にフェニルスルファニル置換ピロリジンカルボン酸を投与すると、用量依存性に処置側の閾値を改善させた (Soen, M. *et al.* Eur. J. Pharmacol. 575: 75-81, 2007.)。その成果の一部は、「神経因性疼痛を抑制するピロリジン類縁体及びその製造法」として特許出願をした (特願 2006-157874)。アクロメリン酸A誘導体の $[^{14}\text{C}]$ (2S, 3R, 4R)-3-carboxymethyl-4-(4-methylphenylthio) pyrrolidine-2-carboxylic acid (PSPA-4) を合成していただき (Furuta, K. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 21: 2017-2020, 2011.)、*in vitro* autoradiography 法で、ラットの線状体・海馬、脊髄が結合部位であることを明らかにした (Miyazaki, S. *et al.* Eur. J. Pharmacol. 710: 120-127, 2013.)。さらに、アクロメリン酸Aをマウス脊髄腔内に投与して、非侵害性触覚刺激を1週間加えることにより激しいアロディニアが惹起される難治性疼痛モデルを作製し、アロディニアの発現にはグルタミン酸受容体 - 一酸化窒素が関与しているが、アロディニアの維持にはグルタミン酸受容体 - 一酸化窒素ではなくグリア細胞のアストロサイトが重要役割を果たしていることを明らかにした (Omoto, H. *et al.* Eur. J. Pharmacol. 760: 42-48, 2015.)。

2. 研究の目的

(1) 今まで、神経障害性疼痛の発現機構は明らかになりつつあるが、維持機構は不明な点も多い。神経結紮モデルでは、神経の器質的な傷害が持続しているため、痛みの発現と維持が混在している。申請者が確立したアクロメリン酸Aをマウス脊髄腔内に投与して、非侵害性触覚刺激を1週間加えることにより激しいアロディニアが惹起される難治性疼痛モデルでは、薬剤を1度投与するだけで継続する痛みが引き起こされるため、痛みの発現と維持が区別でき、機序を解明するのに適している。臨床では、完成された神経障害性疼痛患者に対する治療に難渋する。このため、神経障害性疼痛の維持機構が解明できれば、完成された神経障害性疼痛患者の症状を軽減できる可能性が大きい。神経障害性疼痛の発現機能におけるグリア細胞の役割に関しては、ミクログリアの研究は進んでいるがアストロサイトに関しては不明な点も多い。神経障害性疼痛の発現・維持機能に関してアストロサイトがどのような機序で作用しているか解明できれば新規薬剤の開発にも繋がる。

(2) がんは、日本人の死因のトップであるが、医療の進歩によりがん患者の予後は改善している。しかし、乳がん、肺癌、前立腺がんなどの末期には骨転移し、激しい痛みが引き起こされ QOL は低下する。乳がんの細胞株をマウス脛骨に注入する骨がん性疼痛モデルを用い、根治療法確立のためにさらなる病態解明を行う。

3. 研究の方法

(1) アクロメリン酸 A を、雄、ddY マウス脊髄腔内に投与し、1日に1回、1週間触覚刺激を加えることで遷延性アロディニアモデルを作製する。遷延性アロディニアモデルが確立された後、種々の薬剤を投与しアロディニアスコアで評価を行う。

(2) 雄、ddY マウスの脊髄 L5 神経を切離して作製した神経障害性疼痛モデルを用いて、種々の薬剤を脊髄腔内に投与し、機械的刺激で疼痛閾値の変化を経時的に評価する。機械的刺激の評価は、無拘束の状態で網の上に置いたマウスの足底に、あらかじめ太さで圧刺激の強さが設定されているフィラメントを細いものから太いものへと垂直にフィラメントが曲がる直前まで押しつけ、逃避反射を示した時のフィラメントの圧閾値を記録する。遷延性アロディニアモデル(1)と神経障害性疼痛モデル(2)を比較検討することにより、神経障害性疼痛の発現機構と維持機構を解析する。

(3) 脊髄後角のアストロサイトの活性を観測するために、アストロサイトに特異的な glial fibrillary acid protein (GFAP) 染色を用いて免疫組織学的評価を行う。脊髄 L5 部分を採取し、スライスした切片に抗 GFAP 抗体を加えて反応させ、脊髄後角の膠様質部分の浅層と深層部分を同定し、同領域の蛍光イメージの信号強度を評価する。

(4) Balb/C マウスの右脛骨骨髓内に 4T-1 悪性乳腺細胞を接種し、がん性疼痛モデルを作製する。がん性疼痛モデルが確立された腫瘍細胞接種後 7-28 日目に体重負荷試験装置を用いて、処置側と非処置側にかかる重量及び接地面積を測定する。種々の薬剤の反応、腫瘍および脊髄における免疫染色等で機序を検討する。

4. 研究成果

(1) 毒茸のドクササコ (*Clitocybe acromelalga*) の成分であるアクロメリン酸 A の誘導体約 100 化合物を研究協力者の岐阜大学工学部化学・生命工学科教授 古田享史先生に作製していただき、その化合物の中から GIF-2034 を、神経障害性疼痛治療薬の候補薬として選定した。GIF-2034 で前処置した Balb/C マウスの右脛骨骨髓内に 4T-1 マウス悪性乳腺細胞を接種し、マウスがん性疼痛モデル (骨転移モデル) を作製した。がん性疼痛の発現機構を、グリア細胞に着目し行動、脊髄の分子解析で評価した。GIF-2034 で前処置したマウスでは、無処置マウスに比較して、腫瘍細胞接種処置側下肢の負荷比が改善した (投稿予定)。

(2) 骨転移モデルを用いてがん性疼痛の発現機構を、グリア細胞と MMP (matrix metalloproteinase) に着目し行動、腫瘍、脊髄の分子解析で評価した。MMP-9 阻害薬の腹腔内、脊髄腔内投与は、腫瘍細胞接種処置側下肢の負荷比が改善した。リアルタイム PCR では、腫瘍細胞接種後晩期に処置側の脊髄後角で MMP-9 が有意に増加した。免疫染色では、早期に腫瘍細胞接種した脛骨で、晩期に処置側の脊髄後角で MMP-9 陽性の細胞数が増加した。すなわち、がん性疼痛モデルにおいて、早期では腫瘍細胞接種部位で、晩期では脊髄内の MMP-9 が上昇し、MMP-9 阻害薬投与で疼痛の軽減を認めた (Nakao *et al.* Evid Based Complement Alternat Med)。

(3) 神経系には、乳酸をエネルギーとして利用する経路、アストロサイト-ニューロン乳酸代謝経路 (ANLS: astrocyte-neuron lactate shuttle) がある。グルコースは、アストロサイトでピルビン酸に代謝された後、乳酸脱水素酵素 (LDH: lactate dehydrogenase) によって乳酸に変換され、モノカルボン酸トランスポーター (MCT: monocarboxylate transporter) でアストロサイトから神経細胞に輸送され、再び LDH によってピルビン酸に変換された後、tricarboxylic acid (TCA) 回路の基質となり、神経の電気活動を維持する。

抗てんかん薬であるスチリペントールは、LDH を阻害することでてんかんを抑制している。スチリペントールの LDH 阻害作用に着目して、神経障害性疼痛と ANLS の関係を検討した。マウスの脊髄 L5 神経を切離して作製した神経障害性疼痛モデルに、スチリペントール、他の抗てんかん薬カルバマゼピン、ガバペンチンを脊髄腔内に投与すると、全ての抗てんかん薬で用量依存性に疼痛閾値の改善を認めた。スチリペントール、カルバマゼピンおよびガバペンチンは、神経障害性疼痛で見られるアストロサイトの形態的な活性に影響を及ぼさなかった。スチリペントールおよび MCT 阻害剤である α -CHCA (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid) の単独投与により神経障害性疼痛モデルマウスの疼痛閾値は改善したが、乳酸またはピルビン酸を同時投与すると疼痛閾値は低下した。スチリペントールが神経障害性疼痛に対して鎮痛効果があること、その効果は LDH 阻害によること、ANLS が神経障害性疼痛の発現・維持に関与していることを示唆した (Fujiwara *et al.* J Anesth)。

<引用文献>

Nakao K, Fujiwara A, Komasa N, Jin D, Kitano M, Matsunami S, Takai S, Ito S, Minami T. Yokukansan Alleviates Cancer Pain by Suppressing Matrix Metalloproteinase-9 in a Mouse Bone Metastasis Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 May 26;2019:2956920. doi: 10.1155/2019/2956920. eCollection 2019.

Nakao K, Fujiwara A, Komasa N, Jin D, Kitano M, Matsunami S, Takai S, Ito S, Minami T. Corrigendum to "Yokukansan Alleviates Cancer Pain by Suppressing Matrix Metalloproteinase-9 in a Mouse Bone Metastasis Model". *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 Nov 13;2019:3513064. doi: 10.1155/2019/3513064.

Fujiwara A, Nakao K, Ueno T, Matsumura S, Ito S, Minami T. Stiripentol alleviates neuropathic pain in L5 spinal nerve-transected mice. *J Anesth.* 2020 Mar 18. doi: 10.1007/s00540-020-02762-2.

Fujiwara A, Nakao K, Ueno T, Matsumura S, Ito S, Minami T. Correction to: Stiripentol alleviates neuropathic pain in L5 spinal nerve-transected mice. *J Anesth.* 2020 Apr 21. doi: 10.1007/s00540-020-02779-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tu Nguyen Huu, Katano Tayo, Matsumura Shinji, Pham Vuong Minh, Muratani Tadatoshi, Minami Toshiaki, Ito Seiji	4. 巻 43
2. 論文標題 Role of c-Jun N-terminal kinase in late nerve regeneration monitored by in vivo imaging of thy1-yellow fluorescent protein transgenic mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 548 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okamoto Kazuya, Ohashi Masaki, Ohno Kana, Takeuchi Arisa, Matsuoka Etsuko, Fujisato Kyohei, Minami Toshiaki, Ito Seiji, Okuda-Ashitaka Emiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Involvement of NIPSNAP1, a neuropeptide nocistatin-interacting protein, in inflammatory pain	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806916637699	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawabata Kenta, Nishimura Isamu, Fujiwara Takeshi, Terauchi Shoko, Minami Toshiaki, Ito Seiji, Okuda-Ashitaka Emiko	4. 巻 43
2. 論文標題 Intrathecal administration of low-dose nociceptin/orphanin FQ induces allodynia via c-Jun N-terminal kinase and monocyte chemoattractant protein-1	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1499 ~ 1508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 駒澤伸泰、澤井俊幸、大槻周平、岡本純典、根尾昌志、南敏明	4. 巻 40
2. 論文標題 人工膝関節置換術の術後鎮痛を考える -深部静脈血栓症予防と手術予後改善を目指して-	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Hitoshi, Matsumura Shinji, Okada Shunpei, Suzuki Tsutomu, Minami Toshiaki, Ito Seiji	4. 巻 31
2. 論文標題 RNA editing enzyme ADAR2 is a mediator of neuropathic pain after peripheral nerve injury	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1847 ~ 1855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201600950R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada Masashi, Minami Toshiaki, Ito Seiji, Okuda-Ashitaka Emiko	4. 巻 501
2. 論文標題 Development of a novel photoaffinity probe for labeling nocistatin receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 514 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.05.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakao Kenta, Fujiwara Atsushi, Komasa Nobuyasu, Jin Denan, Kitano Manabu, Matsunami Sayuri, Takai Shinji, Ito Seiji, Minami Toshiaki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Yokukansan Alleviates Cancer Pain by Suppressing Matrix Metalloproteinase-9 in a Mouse Bone Metastasis Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/2956920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakao Kenta, Fujiwara Atsushi, Komasa Nobuyasu, Jin Denan, Kitano Manabu, Matsunami Sayuri, Takai Shinji, Ito Seiji, Minami Toshiaki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Corrigendum to "Yokukansan Alleviates Cancer Pain by Suppressing Matrix Metalloproteinase-9 in a Mouse Bone Metastasis Model"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/3513064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara Atsushi、Nakao Kenta、Ueno Takeshi、Matsumura Shinji、Ito Seiji、Minami Toshiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Stiripentol alleviates neuropathic pain in L5 spinal nerve-transected mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-020-02762-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara Atsushi、Nakao Kenta、Ueno Takeshi、Matsumura Shinji、Ito Seiji、Minami Toshiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Correction to: Stiripentol alleviates neuropathic pain in L5 spinal nerve-transected mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-020-02779-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okuda-Ashitaka Emiko、Kakuchi Yuka、Kakumoto Hiroaki、Yamanishi Shota、Kamada Hiroki、Yoshidu Takafumi、Matsukawa Satoshi、Ogura Naoya、Uto Sadahito、Minami Toshiaki、Ito Seiji、Matsumoto Ken-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Mechanical allodynia in mice with tenascin-X deficiency associated with Ehlers-Danlos syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63499-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 日下裕介、南敏明	4. 巻 26
2. 論文標題 麻酔関連薬が血圧に与える影響：脊髄くも膜下麻酔と血圧	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 LiSA別冊秋号	6. 最初と最後の頁 91～95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Fujiwara Atsushi、Nakao Kenta、Ueno Takeshi、Matsumura Shinji、Ito Seiji、Minami Toshiaki
2. 発表標題 Stiripentol Alleviates Neuropathic Pain in Mice.
3. 学会等名 Anesthesiology 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原淳、南敏明、松村伸治、上野健史、中尾謙太、伊藤誠二
2. 発表標題 Stiripentolは神経障害性疼痛モデルマウスの疼痛閾値を改善させる
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野健史、宮崎信一郎、尾本遥、中尾謙太、藤原淳、南敏明
2. 発表標題 内因性 NMDA受容体作動物質であるキヌレン酸の神経障害性痛に対する効果
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾本遥、莊園雅子、宮崎信一郎、松波小百合、南敏明
2. 発表標題 アクロメリン酸によるアロディニアの機序の解明 -テレビニュースから始まった発痛物質の探索-
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会 シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakao Kenta, Komasaawa Nobuyasu, Kitano Manabu, Matsunami Sayuri, Takai Shinji, Minami Toshiaki
2. 発表標題 Yoku-kan-san alleviates cancer pain by suppressing MMP-9 in mice bone metastasis model.
3. 学会等名 World Congress of Anaesthesiologists (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kitano Manabu, Komasaawa Nobuyasu, Jin Denan, Nakao Kenta, Matsunami Sayuri, Takai Shinji, Minami Toshiaki.
2. 発表標題 Chymase inhibitor TY51469 alleviates cancer pain in mice bone metastasis model.
3. 学会等名 16th World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 北埜学、駒澤伸泰、中尾謙太、松波小百合、高井真司、南敏明
2. 発表標題 マウスがん性痛モデルにおけるキマーゼ阻害薬の鎮痛効果
3. 学会等名 日本麻酔科学会第63回学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中尾謙太、駒澤伸泰、北埜学、松波小百合、高井真司、南敏明
2. 発表標題 マウスがん性痛モデルに対する抑肝散の有効性の評価
3. 学会等名 日本麻酔科学会第63回学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 南敏明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 345
3. 書名 標準麻酔科学 第7版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪医科大学麻酔科学教室ホームページ https://www.osaka-med.ac.jp/deps/ane/Ane-index-J.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤原 淳 (Fujiwara Atsushi) (00773516)	大阪医科大学・医学部・助教 (34401)	
研究分担者	森本 賢治 (Morimoto Kenji) (20388250)	大阪医科大学・医学部・助教 (34401)	
研究分担者	上野 健史 (Ueno Takeshi) (70782283)	大阪医科大学・医学部・助教 (34401)	

