

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07365

研究課題名(和文) 脊髄Cyr61-インテグリン結合阻害に基づく新規慢性疼痛治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of new analgesics based on spinal cord Cyr61-integrin binding inhibition

研究代表者

高崎 一郎 (Takasaki, Ichiro)

富山大学・学術研究部工学系・准教授

研究者番号：00397176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Cyr61は、1インテグリンに結合することで疼痛を誘発する。本研究では、インテグリン 1小分子拮抗薬の開発を目指した。Cyr61-インテグリン 1結合モデルを利用したin silicoスクリーニングにより候補化合物を10化合物選出し、in vitro阻害活性により1つの化合物(F)が得られた。しかしながら化合物Fは強い鎮痛効果を示さなかった。そこで既存のペプチド性拮抗薬と化合物Fとのキメラ化合物をデザインし、阻害活性の強い化合物Kの獲得に成功した。化合物Kは化合物Fを上回る鎮痛作用を示した。今後、さらに強力な鎮痛作用を持つ化合物の獲得を目指し、化合物Kの誘導体化合物の合成に取り組む予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Cyr61の痛み慢性化への関与に関する研究は、国内外において我々の研究グループしか行っておらず独自性・新規性は非常に高い。新規鎮痛薬の開発においてターゲット分子の探索研究に限界が生じている現状において、われわれが着目しているCyr61-1インテグリン系を標的とした創薬は、新薬開発に大きな風穴を開けることができると考えている。本研究において、新規インテグリン阻害化合物の獲得に成功した。引き続き本研究を遂行し成し遂げることで、超高齢化社会の到来と共に、今後本邦で大きく増大することが予想される慢性疼痛患者の福祉に大きく貢献できると考えている。

研究成果の概要(英文)：Cyr61 induces pain by binding to 1 integrin. In this study, we aimed to develop an integrin 1 small molecule antagonist. Ten candidate compounds were selected by in silico screening using the Cyr61-integrin 1 binding model, and one compound (F) was obtained by in vitro inhibitory activity. However, Compound F did not show a strong analgesic effect. Therefore, we designed a chimeric compound of an existing peptide antagonist and compound F, and succeeded in obtaining compound K, which has a strong inhibitory activity. Compound K exhibited an analgesic effect superior to that of compound F. In the future, we plan to work on the synthesis of derivative compounds of compound K with the aim of acquiring compounds with more potent analgesic effects.

研究分野：疼痛学

キーワード：Cyr61 機械的アロディニア インテグリン 小分子拮抗薬 ケモカイン

1. 研究開始当初の背景

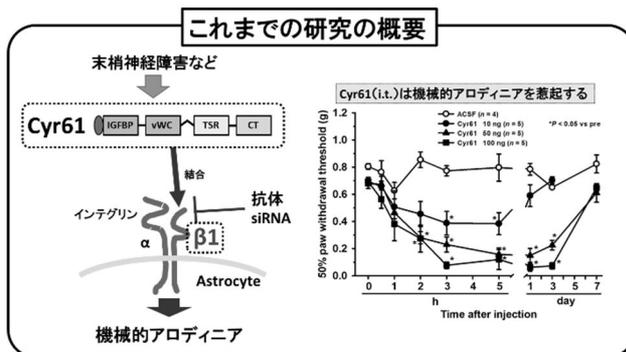
1) 神経障害性疼痛と新規鎮痛薬の開発、その現状

痛みは临床上最も頻度の高い訴えであり、患者が病院を訪れる動機の筆頭理由となる。特に、長引く炎症や神経障害後に生じる疼痛(神経障害性疼痛)は現在においてもなお最も治療に難渋する疼痛であり、外傷後神経痛(幻肢痛など)、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、がん性疼痛などにおける痛みに対し、現在においても有害作用(非ステロイド性抗炎症薬 NSAIDs における消化性潰瘍、オピオイドにおける便秘・嘔吐・依存など)が少なく、長期間にわたって使用できる有効性の高い鎮痛薬は存在しない。現在、全成人の6人に1人が何らかの痛みで苦しんでいると言われるが、超高齢化社会を迎えている本邦において、難治性の慢性疼痛に有効な薬物治療法の確立は社会的急務である。

このような背景の下、「慢性疼痛治療薬」の開発に対する社会のニーズ、市場価値は非常に高く、国内外において多くの研究機関・製薬会社が疼痛慢性化機構および新規鎮痛薬の開発に関する研究を進めている。しかしながら、慢性痛そのもののメカニズムが不明な点が多いこと、神経障害性の疼痛モデル動物のパラエティーに限りがあることや、さらには鎮痛薬創薬のターゲットとなる分子の探索研究に限界が生じていることから、新薬の開発には至っていないのが現状である。したがって、新たな神経障害性疼痛発症メカニズムの解明、鎮痛薬開発のための新たな標的分子の探索、それに基づく画期的新薬の開発が求められている。

2) 脊髄後角における Cyr61 と疼痛

研究代表者は、前述した学術的・社会的背景のもと、これまで難治性慢性疼痛の発症メカニズムの解明と新規鎮痛薬の開発を目指した研究に取り組んできた(若手研究(B) H21-22, 基盤研究(C) H26-28 など)。その一つとして、脊髄神経損傷による神経障害性疼痛モデルマウスや PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) 投与による慢性疼痛モデルマウスの脊髄後角において、Cyr61 (Cysteine-rich protein 61) mRNA の発現が著明に増大していることを明らかにした(図1)。Cyr61 は、4つの重要な機能ドメインを持つ分泌タンパクであり(図1)、さまざまな細胞で産生され、細胞接着や遊走、細胞の生存・分化、血管新生など多種多様な機能を有することが報告されている(Lau, *Cell Mol Life Sci*, 2011)。また中枢神経系においても、神経細胞の分化・細胞保護に重要な役割を担っていることが報告されている(Malik et al., *Front Cell Neurosci*, 2015)。申請者は、脊髄における Cyr61 の痛みへの関与を明らかにするため、Cyr61 リコンビナントタンパクを作製し、マウスの脊髄くも膜下腔内に投与したところ、投与後少なくとも7日間持続する機械的アロディニア(触刺激により誘発される痛み)を誘発することを初めて見出した。



3) Cyr61 は 1 インテグリンを介し痛みの慢性化に関与する

研究代表者は、Cyr61 の投与により脊髄アストロサイトの活性化が生じること、Cyr61 誘発性の機械的アロディニアおよびアストロサイトの活性化は、1 インテグリン抗体や siRNA の前処置によって抑制されることを見出し、アストロサイトにおける Cyr61- 1 インテグリン系が痛みの慢性化に重要な新たなシグナル系であることを同定した(図1)。したがって、Cyr61 と 1 インテグリンの結合をブロックできる小分子化合物は、新たな鎮痛薬となる可能性を強く示唆する。そこで、in silico screening により結合阻害化合物をデザインするため、Cyr61- 1 インテグリン結合部位の3次元タンパク結晶構造を共同研究により明らかにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Cyr61- 1 インテグリン結合を阻害する化合物を獲得し、これまでにない新しい慢性疼痛治療薬の創薬を行うことである。

前述したように、我々はごく最近、脊髄後角において疼痛慢性化に重要な役割を果たす分子として Cyr61 を同定し、Cyr61 は 1 インテグリン結合を介して疼痛の慢性化に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。Cyr61 の痛み慢性化への関与に関する研究は、国内外において我々の研究グループしか行っておらず独自性・新規性は非常に高い。新規鎮痛薬の開発においてターゲット分子の探索研究に限界が生じている現状において、われわれが着目している Cyr61- 1 インテグリン系を標的とした創薬は、新薬開発に大きな風穴を開けることができると

考えている。本研究は、超高齢化社会の到来と共に、今後本邦で大きく増大することが予想される慢性疼痛患者の福祉に大きく貢献するとともに、新たな創薬シーズを生み出すことが期待できる。このように本研究は、難治性疼痛という市場規模は大きい但未だ有効な治療薬が存在しない、「アンメットメディカルニーズ」の改善につながるものと期待できる。

本研究では以下の および について明らかにし、医薬品として有用と考えられる有機小分子の新規慢性疼痛治療薬の創製を目指す。

ドッキングベースの *in silico* スクリーニングにより、Cyr61- 1 インテグリン結合部位にドッキングする小分子化合物をデザイン・合成する。

で得られた化合物から、*In vitro* 結合阻害実験・行動薬理学実験によりヒット化合物を同定し、さらに有機合成化学による構造修飾を行い、より強い阻害活性・鎮痛効果をもつ化合物を同定する。

### 3. 研究の方法

#### 1) *In silico* スクリーニングによる化合物の同定

Cyr61- 1 インテグリンの3次元結合モデルをもとに、ドッキングベースの *in silico* スクリーニングにより、Cyr61 結合ドメインのアミノ酸残基の構造を模倣でき、結合ファーマコホアにドッキングする小分子化合物を既存の化合物ライブラリ(約400万化合物)の中から複数個選出する。あるいは分子シミュレーションにより新たにデザインする。

#### 2) *In vitro* 評価系を用いた結合阻害実験

化合物の阻害活性は、1 インテグリン発現細胞における Cyr61 の応答 (ERK, AKT, FAK リン酸化など) を指標に、化合物の阻害活性を評価する。

#### 3) 疼痛モデルマウスを用いた薬効評価

*In vitro* 評価系で選出された化合物について、疼痛モデルマウス (脊髄神経結紮や抗がん剤投与による神経障害性疼痛モデルマウス) を用いた行動薬理的評価を行う。化合物を脊髄くも膜下腔内、腹腔内あるいは経口投与し、強い鎮痛効果を示す化合物をスクリーニングする。

#### 4) 誘導体化合物の合成・評価

ヒットした化合物をリード化合物として有機合成化学による構造修飾を行い、*in vitro* および *in vivo* 実験を繰り返すことで、より効果の強い化合物の同定を目指す。また、合成した誘導体化合物は、再度分子シミュレーションによるドッキングモデルを作成し、よりよい誘導体のデザインとさらなる合成を展開する。このプロセスによって誘導体化合物の最適化を行い、オリジナリティーの高い新しい慢性疼痛治療薬の開発を目指す。

### 4. 研究成果

#### 1) 新規化合物の探索と阻害実験

Cyr61- 1 インテグリンの3次元結合モデルをもとに、ドッキングベースの *in silico* スクリーニングにより、既存の化合物ライブラリ (約400万化合物) の中から10化合物を選出することができた。以下これらの化合物を化合物 A-J と命名する。

まず初めに、化合物 A-J について、アストロサイト細胞株 KT-5 を用いた Cyr61 刺激による Akt リン酸化、ERK リン酸化を指標に、インテグリン阻害活性を調べた (表1)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
pAkt	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
pERK	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-

表1 Cyr 刺激による Akt および ERK リン酸化に対する化合物 A-J の効果  
( -: 効果なし, +; 弱い抑制, ++; 強い抑制)

表1 に示すように、化合物 F において Akt リン酸化、ERK リン酸化が抑制された。そこで次に、化合物 F が Cyr61 誘発性機械的アロディニア反応を抑制できるかどうかを検討した。

Cyr61 (24 pmol) をマウスの脊髄くも膜下腔内投与したところ、投与後30分以降から少なくとも24時間続く機械的アロディニア反応 (触刺激に対する機械閾値の低下) を誘発した。化合物 F (0.1-1 nmol) を Cyr61 投与の10分前に脊髄くも膜下腔内前処置したところ、部分的ではあるが機械的アロディニアの抑制効果が認められた (図1A)。

次に、神経障害性疼痛モデルマウスの疼痛反応に対する効果を検討した。神経障害性疼痛モデルは、L5 坐骨神経をシルク糸で強く結紮して作成される、脊髄神経結紮モデル (Spinal nerve ligation, SNL モデル) を使用した。SNL 処置によって機械的アロディニアが誘発された。安定して疼痛反応が見られる SNL 後 14 日目において、化合物 F (0.1-1 nmol) を脊髄くも膜下腔内投与したところ、部分的ではあるが抑制効果が認められた。しかしながらその抑制効果は、対照薬として使用した Pregabalin (PGB 3 mg/kg, 経口投与) と比較すると弱いものであった (図 1B)。

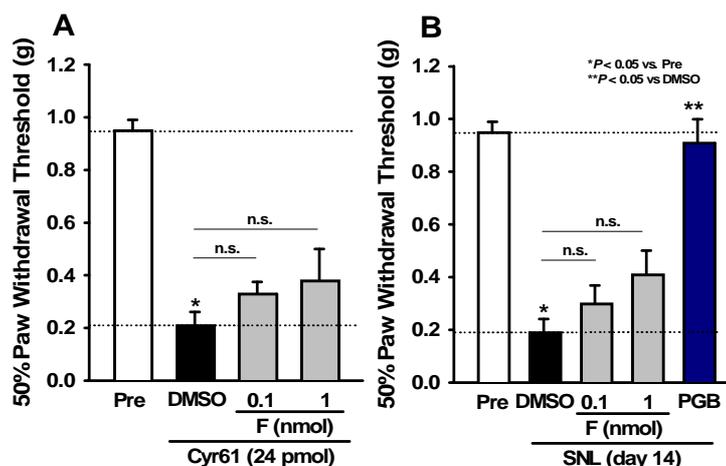


図 1 Cyr61 (A) および SNL (B) 誘発アロディニア反応に対する化合物 F の効果

## 2) 化合物 F からの誘導体化合物の合成と評価

上記 1) の研究において、弱いながらもインテグリン阻害活性と鎮痛効果を有する小分子化合物 F の獲得に成功した。そこで化合物 F をリード化合物として、誘導体化合物 (置換基の導入や変換) を行い、まず 8 化合物 (F-011 ~ F-08) を合成した。これら化合物を同様に、アストロサイト細胞株 KT-5 を用いた Cyr61 刺激による Akt リン酸化, ERK リン酸化を指標に、インテグリン阻害活性を調べたところ、リード化合物 F の阻害活性を大きく上回るような化合物の獲得には至らなかった。

## 3) インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ 阻害薬と新規化合物のデザイン

インテグリンは  $\alpha$  と  $\beta$  の 2 つのサブユニットからなるヘテロダイマーであり、 $\alpha 5 \beta 1$  インテグリンは種々の  $\alpha$  とヘテロダイマーを形成し、 $\alpha 5 \beta 1$  のような形をとり、様々な機能を果たす。そこで疼痛伝達における  $\alpha 5 \beta 1$  の同定を目指し、既存のインテグリン阻害薬の効果を検討した。まず初めに、 $\alpha 5 \beta 1$  阻害薬である ATN-161 の効果を検討した。

ATN161 (24 pmol) を Cyr61 投与の 10 分前に脊髄くも膜下腔内前処置したところ、Cyr61 誘発機械的アロディニアの発症をほぼ完全に抑制した。したがって、Cyr61 により誘発される疼痛様行動には、 $\alpha 5 \beta 1$  インテグリンとホモダイマーを形成する  $\alpha 5 \beta 5$  インテグリンも重要であることを明らかにした。

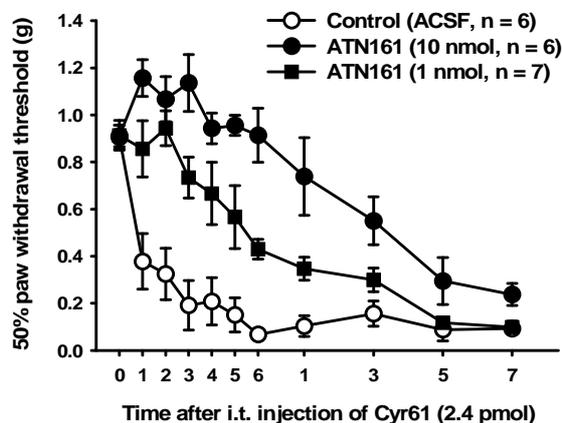


図 2 Cyr61 誘発アロディニア反応に対する ATN-161 の効果

ATN-161 は Ac-PHSCN-NH<sub>2</sub> の構造を有する小ペプチド分子である。経口投与の可能な医薬品の開発に当たっては、バイオアベイラビリティ、血液脳関門の通過、半減期の面から、より優れた非ペプチド性の有機小分子の開発が必要であると考えられる。そこで上記 1) の研究で見出された化合物 F と ATN-161 の構造の両方を有するようなキメラ化合物のデザインを試みた。両化合物の構造を立体的に組み合わせ、キメラ化合物のデザインを行い、本研究において 3 つの化合物 (化合物 K~M) を合成した。アストロサイト細胞株 KT-5 を用いた Cyr61 刺激による Akt リン酸化、ERK リン酸化を指標に、インテグリン阻害活性を調べたところ、化合物 K において化合物 F より若干であるが強い阻害活性を得ることができた (表 2)。

	K	L	M
pAkt	++	-	-
pERK	++	-	-

表 2 Cyr 刺激による Akt および ERK リン酸化に対する化合物 K-M の効果 (-;F と比較して同等あるいは効果なし, +;F よりもやや強い抑制, ++;F よりも強い抑制)

最後に、Cyr61 誘発アロディニア反応に対する化合物 K の鎮痛効果を検討した。化合物 K は化合物 F と比較して有意ではなかったが、DMSO 投与群 (コントロール群) と比較して、有意な抑制効果を示した。しかしながら閾値の回復は、半分程度であった。

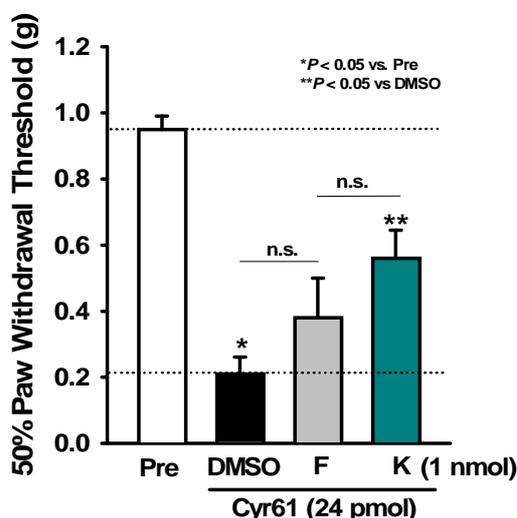


図 3 Cyr61 誘発アロディニア反応に対する化合物 K の効果

(まとめ)

本研究において、当初計画を立てていた 1 インテグリン構造に基づく in silico スクリーニングによって得られた化合物および誘導体化合物からは、強い活性を持つ阻害化合物を得ることはできなかった。しかし、既存の小ペプチド拮抗薬とのキメラ化合物のデザインにより、有意な抑制効果を示す化合物 K の獲得に成功した。今後は、強いインテグリン阻害活性と鎮痛効果を示す小分子化合物の獲得を目指し、化合物 K からの誘導体化合物の合成展開を行っていく予定である。

<その他の研究成果>

#### 4) Cyr61 誘発疼痛メカニズムの解析

- Cyr61 投与マウスの脊髄で CCL2 および CCL7 mRNA の発現が増大し、Cyr61 誘発機械的アロディニア反応は、CCR2 拮抗薬 RS-504393 で抑制されることを見出した。したがって、ケモカイン CCL2 and/or CCL7-CCR2 シグナリングが、Cyr61 により誘発される疼痛メカニズムの一端を担っていることを明らかにした。
- その他のインテグリンの関与に関する研究で、Cyr61 誘発機械的アロディニア反応は v<sub>3</sub> 阻害薬によっても抑制されることを見出した。したがって、v<sub>5</sub> のほかに少なくとも v<sub>3</sub> も関与することを見出した。
- 疼痛に関与する Cyr61 ドメインの解析に関する研究で、種々のドメイン欠損リコンビナントタンパクを作製し疼痛様行動を調べたところ、IGFBP と vWF の 2 つのドメインが、機械的アロディニアの発症に重要な役割を果たすことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Takasaki I, Ogashi H, Okada T, Shimodaira A, Hayakawa D, Watanabe A, Miyata A, Kurihara T, Gouda H, Toyooka N.	4. 巻 186
2. 論文標題 Synthesis of a novel and potent small-molecule antagonist of PAC1 receptor for the treatment of neuropathic pain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 111902
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejmech.2019.111902.	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 Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, Okamoto N, Yanagibashi T, Ogasawara M, Yamamoto S, Imamura R, Takasaki I, Hara H, Sasahara M, Arita M, Hida S, Taniguchi S, Suda T, Takatsu K.	4. 巻 33(11)
2. 論文標題 Bidirectional Crosstalk Between Neutrophils and Adipocytes Promotes Adipose Tissue Inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 11821-11835
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.201900477RR.	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 Fukuchi M, Okuno Y, Nakayama H, Nakano A, Mori H, Mitazaki S, Nakano Y, Toume K, Jo M, Takasaki I, Watanabe K, Shibahara N, Komatsu K, Tabuchi A, Tsuda M.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Screening Inducers of Neuronal BDNF Gene Transcription Using Primary Cortical Cell Cultures From BDNF-luciferase Transgenic Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11833
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-48361-4.	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 Takasaki Ichiro, Watanabe Ai, Yokai Masafumi, Watanabe Yurie, Hayakawa Daichi, Nagashima Ryota, Fukuchi Mamoru, Okada Takuya, Toyooka Naoki, Miyata Atsuro, Gouda Hiroaki, Kurihara Takashi	4. 巻 365
2. 論文標題 In Silico Screening Identified Novel Small-molecule Antagonists of PAC1 Receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/jpet.117.245415	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 Takasaki Ichiro, Nakamura Koji, Shimodaira Ayaka, Watanabe Ai, Du Nguyen Huy, Okada Takuya, Toyooka Naoki, Miyata Atsuro, Kurihara Takashi	4. 巻 139
2. 論文標題 The novel small-molecule antagonist of PAC1 receptor attenuates formalin-induced inflammatory pain behaviors in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 129 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.11.011	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 Miyao N, Hata Y, Izumi H, Nagaoka R, Oku Y, Takasaki I, Ishikawa T, Takarada S, Okabe M, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Yoshida T, Hasegawa H, Makita N, Nishida N, Mori H, Ichida F, Hirono K.	4. 巻 15
2. 論文標題 TBX5 R264K acts as a modifier to develop dilated cardiomyopathy in mice independently of T-box pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0227393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227393.	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 Mizukoshi Miho, Nozawa Ayaka, Oomizo Serina, Ihara Daisuke, Shiota Jun, Kikuchi Keietsu, Kaito Maki, Ishibashi Yuta, Ishikawa Mitsuru, Fukuchi Mamoru, Tsuda Masaaki, Takasaki Ichiro, Tabuchi Akiko	4. 巻 529
2. 論文標題 Differential localization and roles of splice variants of rat suppressor of cancer cell invasion (SCAI) in neuronal cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 615 ~ 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.064	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 Chiba Yoshihiko, Ueda Chihiro, Kohno Naoko, Yamashita Michio, Miyakawa Yui, Ando Yusuke, Suto Wataru, Hirabayashi Takahiro, Takenoya Fumiko, Takasaki Ichiro, Kamei Junzo, Sakai Hiroyasu, Shioda Seiji	4. 巻 319
2. 論文標題 Attenuation of relaxing response induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in bronchial smooth muscle of experimental asthma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology	6. 最初と最後の頁 L786 ~ L793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00315.2020	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 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 高崎一朗, 加藤翔, 池田竜太, 村田万祐子, 斎藤弘樹, 神戸悠輝, 合田浩明, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 宮田篤郎, 栗原崇
2. 発表標題 Possible involvement of PACAP-PAC1 receptor signaling system to itch sensation in mice.
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上新大, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 宮田篤郎, 栗原崇, 高崎一朗
2. 発表標題 新規PAC1受容体アンタゴニストはアストロサイト活性を阻害することで, パクリタキセル誘発性機械的アロディニアを減弱する
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田健斗, 柴崎知華, 宮田篤郎, 栗原崇, 高崎一朗
2. 発表標題 PAC1受容体小分子アンタゴニストのニトログリセリン誘発性片頭痛関連行動に対する効果
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田健斗, 柴崎知華, 宮田篤郎, 栗原崇, 高崎一朗
2. 発表標題 PAC1受容体小分子アンタゴニストのニトログリセリン誘発性片頭痛関連行動に対する効果
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上新大, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 宮田篤郎, 栗原崇, 高崎一朗
2. 発表標題 新規PAC1受容体アンタゴニストはアストロサイト活性を阻害することで, パクリタキセル誘発性機械的アロディニアを減弱する
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高崎一朗, 加藤翔, 池田竜太, 村田万祐子, 斎藤弘樹, 神戸悠輝, 合田浩明, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 宮田篤郎, 栗原崇
2. 発表標題 Possible involvement of PACAP-PAC1 receptor signaling system to itch sensation in mice.
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下平文香, 大樫知奈, 渡辺藍, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 栗原崇, 高崎一朗
2. 発表標題 新規PAC1受容体小分子アンタゴニストの合成と神経障害性疼痛モデルマウスを用いた薬効評価
3. 学会等名 第15回GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原崇, 上田隆拓, 長島涼太, 斎藤弘樹, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 高崎一朗
2. 発表標題 PACAP/PAC1受容体シグナリングはオキサリプラチン誘発急性末梢神経障害疼痛発症に関与するか?
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高崎一朗, 岡田健斗, 柴崎知華, 下平文香, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 栗原崇
2. 発表標題 ニトログリセリン誘発片頭痛モデルマウスの疼痛関連行動におよぼす新規PAC1受容体アンタゴニストの効果
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takasaki I, Okada K, Shibasaki C, Shimodaira A, Okada T, Toyooka N, Gouda H, Miyata A, Kurihara T.
2. 発表標題 Novel small-molecule PAC1 receptor antagonist inhibits nitroglycerin-induced migraine-related behaviors in mice.
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimodaira A, Watanabe A, Toyooka N, Okada T, Gouda H, Miyata A, Kurihara T, Takasaki I.
2. 発表標題 Novel PAC1 receptor antagonist ameliorates neuropathic pain and associated anxiety-like behavior in mice.
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurihara T, Hashiguchi K, Shimodaira A, Nguyen TT, Kambe Y, Takasaki I, Miyata A
2. 発表標題 Possible involvement of PACAP signaling in chronic pain-induced negative emotional responses in mice.
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高崎一朗
2. 発表標題 PAC1受容体低分子拮抗薬のイン・シリコ創薬～難治性慢性疼痛治療に向けて～
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会九州部会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋口浩平, 下平文香, Thanh Trung Nguyen, 神戸悠輝, 杉村光隆, 高崎一朗, 栗原崇, 宮田篤郎
2. 発表標題 PACAP情報伝達系は慢性疼痛に伴う負情動行動発現に関与するか？
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤弘樹, 上田隆弘, 長島涼太, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 高崎一朗, 栗原崇
2. 発表標題 PACAP/PAC1受容体シグナリングはオキサリプラチン誘発急性末梢神経障害性疼痛発症に関与するか？
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高崎一朗
2. 発表標題 マウスを用いた疼痛研究と創薬
3. 学会等名 第1回感覚研究シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高崎一朗, 池田竜太, 村田万祐子, 加藤翔, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 栗原崇
2. 発表標題 そう痒における新規PACAP type 1受容体小分子拮抗薬の効果
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗原崇, 池田竜太, 斎藤弘樹, 村田万祐子, 神戸悠輝, 加藤翔, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 高崎一朗
2. 発表標題 PACAP誘発嫌悪行動は一種の搔痒反応を表しているのか? - 脊髓痒み伝達におけるPACAP情報伝達系の関与の可能性 -
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田健斗, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 栗原崇, 高崎一朗
2. 発表標題 新規PAC1受容体小分子アンタゴニストはニトログリセリン誘発性頭痛関連行動を抑制する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上新大, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 合田浩明, 宮田篤郎, 栗原崇, 高崎一朗
2. 発表標題 新規PAC1受容体アンタゴニストは脊髓アストロサイトの活性抑制を介してパクリタキセル誘発機械的アロディニアを減弱する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogata T, Maeda T, Yokai M, Miyata A, Kurihara T, Takasaki I
2. 発表標題 PACAP-induced pain responses are mediated by spinal Cyr61-chemokine signaling pathway.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimodaira A, Shibasaki C, Watanabe A, Toyooka N, Okada T, Miyata A, Kurihara T, Takasaki I
2. 発表標題 Novel PAC1 receptor antagonist inhibits nitroglycerin-induced migraine -like pain responses in mice.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ueda T, Nagashima R, Watanabe A, Okada T, Toyooka N, Miyata A, Kurihara T, Takasaki I
2. 発表標題 Pharmacological evaluation of novel PAC1 receptor antagonist on oxaliplatin-induced cold allodynia in mice.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takasaki I
2. 発表標題 Discovery of small-molecule antagonists of PAC1 receptor for the treatment of neuropathic pain.
3. 学会等名 22nd International Symposium on Regulatory Peptides (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗原崇, 神戸悠輝, 用皆正文, 下平文香, 高崎一朗, 宮田篤郎
2. 発表標題 慢性疼痛発症メカニズムにおけるPACAP誘発脊髄アストロサイト・ニューロン乳酸シャトル活性化の関与
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高崎一朗, 豊岡尚樹, 宮田篤郎, 合田浩明, 栗原崇
2. 発表標題 難治性疼痛治療を目指した新規PAC1受容体小分子アンタゴニストの創薬
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------