

平成 21 年 5 月 7 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007-2008  
 課題番号：19390149  
 研究課題名（和文） 慢性疼痛による不快情動ストレス蓄積における神経伝達物質輸送体  
 ニトロシル化の役割  
 研究課題名（英文） The role of nitrosylation of neurotransmitter transporter  
 in pain-induced aversion  
 研究代表者  
 南 雅文（MINAMI MASABUMI）  
 北海道大学・大学院薬学研究院・教授  
 20243040

研究成果の概要：本研究では、痛みによる不安や抑うつ、嫌悪などの不快情動の生成・制御メカニズムを明らかにするため、分界条床核の役割に関して研究を進め、腹側分界条床核におけるノルアドレナリン遊離亢進と アドレナリン受容体 - アデニル酸シクラーゼ - protein kinase A(PKA)系活性化が痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていることを明らかにした。一方、ノルアドレナリントランスポーターの酸化的修飾は、その機能に影響を与えなかった。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2008 年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
年度			
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：嫌悪反応、扁桃体、分界条床核、ノルアドレナリン、マイクロダイアリシス、条件付け場所嫌悪性試験、トランスポーター、NO

## 1. 研究開始当初の背景

痛みによる「好ましくない不快な情動」は、私たちが病院へと赴かせる原動力であり、生体警告系としての痛みの生理的役割にとって非常に重要である。しかしながら、痛みが長期間持続する慢性疼痛では、痛みにより引き起こされる不安、抑うつ、恐怖などの不快情動は、患者の QOL を著しく低下させるだけでなく、精神疾患や情動障害の引き金ともなり、また、そのような精神状態が痛みをさらに悪化させるという悪循環をも生じさせ

る。北米での調査(Pain 106 (2003) 127-133)によると、慢性的な痛みを有している人は、気分障害、うつ病、不安症、パニック障害などの精神疾患・情動障害を患う割合が有意に高い。このような調査結果は、痛みの感覚的側面だけでなく情動的側面をも考慮した慢性疼痛治療の必要性、加えて、その基盤となる基礎的知見の集積の必要性を示唆している。

最近になって、漸く痛みの基礎研究において、情動的側面の神経機構あるいは分子メカ

ニズムに目が向けられ始め、米国のグループにより、痛みによる不快情動生成における前帯状回 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 8077-8082 (2001)) と、そこでのグルタミン酸神経伝達 (Nat. Neurosci., 7, 398-403 (2004)) の重要性が報告されている。研究代表者らも痛み研究における情動的側面の重要性に早くより気づき、扁桃体に着目した研究では先駆的な業績を挙げており (Neurosci. Lett., 344, 197-200 (2003), Eur. J. Neurosci., 18, 2343-2350 (2003))、最近では、痛みによる不快情動生成における、扁桃体内 NMDA 受容体を介したグルタミン酸神経情報伝達の重要性 (Neurosci. Res., 59, 199-204 (2007)) を明らかにしており、さらには不安や恐怖、嫌悪反応においてノルアドレナリン神経伝達が関与していることが知られている分界条床核 (BNST) が、痛みによる不快情動生成にも関与すること (Behav. Brain Res., 176, 367-371 (2007)) を明らかとしてきた。しかしながら、慢性疼痛による持続的・反復的な不快情動の生成 (不快情動ストレス蓄積) が引き起こす精神的変容のメカニズムについては、ほとんど研究がなされていない。一方、ノルアドレナリントランスポーターやグルタミン酸トランスポーターなどの神経伝達物質輸送体は、一酸化窒素 (NO) や過酸化亜硝酸 (ONOO<sup>-</sup>) による酸化修飾により活性が変化することが報告されており、慢性疼痛によるグルタミン酸神経の反復的な興奮が、NMDA 受容体活性化を介して NO や ONOO<sup>-</sup> の生成を惹起し、それにより起こる神経伝達物質輸送体での酸化修飾の蓄積が、慢性疼痛による精神的変容において重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、痛みにより誘発される不安や抑うつ、嫌悪などの不快情動の生成・制御メカニズムを明らかにすることを目的として、不快情動の生起に深く関与することが考えられる BNST に着目し、不快情動の生起にノルアドレナリン神経情報伝達の役割を明らかにしていくと共に、それらノルアドレナリントランスポーターの酸化修飾、特に一酸化窒素 (NO) によるシステイン残基のニトロシル化 (S-ニトロシル化) による神経伝達物質輸送体機能変化の解析を行った。

## 3. 研究の方法

(1) 痛みにより誘発される不快情動の生成・制御メカニズムにおけるノルアドレナリン神経情報伝達の役割の検討

ラットに対して、2%ホルマリン (100  $\mu$ L) を右後肢足底内投与もしくは 2%酢酸 (1mL) を腹腔内投与することで痛み刺激を負荷し、

それにより誘発される嫌悪を、条件付け場所嫌悪性 (CPA; conditioned place aversion) 試験を用いて評価した。また、BNST 内のノルアドレナリン遊離量を、in vivo マイクロダイアリシス法を用いて測定した。BNST 内への薬物投与および in vivo マイクロダイアリシスにおいては、ラットを麻酔下で脳定位固定装置に固定し、Paxinos と Watson の脳図譜に準拠しガイドカニューレの埋め込み手術を行い、術後 5-7 日間の回復期間を空けた後に、実験に用いた。薬物はマイクロシリンジポンプを用いて 0.5  $\mu$ L の容量を 1 分間かけて投与した。

## (2) 神経伝達物質輸送体発現細胞を用いた細胞薬理的解析

BNST は、脳幹の A1 (延髄腹外側野)・A2 (孤束核) 領域から非常に密なノルアドレナリン神経の投射を受けており、これまでに腹側 BNST (vBNST) への アドレナリン受容体拮抗薬の投与により、急速拘束ストレス負荷による不安関連行動が増加すること (Neurosci., 112, 13-21 (2002)) やモルヒネの退薬により惹起される CPA が減弱すること (Nature, 403, 430-434 (2000)) が報告されている。そこで、本研究では神経伝達物質輸送体のうち、ノルアドレナリン輸送体である NET に焦点を絞り、NET の安定発現細胞株を作製し、S-ニトロシル化による活性変化を <sup>3</sup>H 標識リガンド取り込み実験により検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 痛み刺激が vBNST 内ノルアドレナリン遊離に及ぼす影響

ホルマリン後肢足底内投与および酢酸腹腔内投与が、vBNST 内ノルアドレナリン遊離に及ぼす影響について in vivo マイクロダイアリシス法により検討した。生理食塩水後肢足底内投与群では、ノルアドレナリン遊離に変化は見られなかった。一方、ホルマリン後肢足底内投与群では、投与後 45-60 分をピークとするノルアドレナリン遊離の有意な亢進が認められた。

また、生理食塩水腹腔内投与群では、ノルアドレナリン遊離に変化は見られなかったが、酢酸腹腔内投与群では、投与後 30-45 分以降持続的かつ有意なノルアドレナリン遊離の亢進が認められた。

そこで次に、ホルマリン後肢足底内投与による vBNST 内ノルアドレナリン遊離亢進に対する vBNST 内  $\alpha_2$  アドレナリン受容体作動薬クロニジン投与の効果について検討した。まず、ノルアドレナリン基礎遊離量に対する影響について検討するために、45 分間処置を行った結果、クロニジンはノルアドレナリン基礎遊離量に有意な影響を及ぼさな

った。一方、100  $\mu$ M クロニジン灌流により、ホルマリン後肢足底内投与によるノルアドレナリン遊離亢進が有意に抑制された。

### (2) 痛み刺激により惹起される CPA に対する vBNST 内 $\alpha_2$ 受容体の役割

痛みによる不快情動生成に vBNST 内ノルアドレナリン神経情報伝達の亢進が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA に対する vBNST 内クロニジン投与の効果について検討した。vBNST 内 vehicle 投与群 (コントロール群) では、痛みによる条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間が条件付け前の滞在時間と比較して有意に減少した。一方、vBNST 内クロニジン (1 および 10 nmol/side) 投与群では、条件付け前と条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。

また、各群の CPA score (痛みによる条件付け前の pain-paired compartment 滞在時間から痛みによる条件付け後の pain-paired compartment における滞在時間を引いた値) を比較したところ、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA は、vBNST 内クロニジン投与により用量依存的に有意に抑制された。なお、ホルマリン投与を行わず、クロニジン 10 nmol の vBNST 内投与のみを行った場合、有意な場所嗜好性あるいは場所嫌悪性を示さなかった。

次に、痛みの感覚的側面に vBNST 内ノルアドレナリン神経情報伝達の亢進が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される侵害受容反応に対する vBNST 内クロニジン投与の効果について検討したが、vBNST 内 vehicle 投与群とクロニジン (1 および 10 nmol) 投与群の間に有意な差は認められなかった。

(1) ならびに (2) の結果から、クロニジンは、vBNST 内においてノルアドレナリン神経終末にシナプス前性に作用してノルアドレナリン遊離を抑制することにより、不快情動を抑制することが示唆された。

### (3) 痛み刺激により惹起される CPA に対する vBNST 内 $\alpha_1$ 受容体の役割

痛みによる不快情動生成に vBNST における  $\alpha_1$  受容体を介したノルアドレナリン神経情報伝達の亢進が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA に対する vBNST 内非選択的  $\alpha_1$  受容体拮抗薬チモロール投与の効果について検討した。

ホルマリン後肢足底内投与による条件付けにより、vBNST 内 vehicle 投与群では、条

件付け後の pain-paired compartment 滞在時間が条件付け前 (preconditioning session) の滞在時間と比較して有意に減少した。一方、vBNST 内チモロール (1 および 10 nmol/side) 投与群では、条件付け前と条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。

各群の CPA score を比較したところ、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA は、vBNST 内チモロール投与により用量依存的に有意に抑制された。

同様に、酢酸腹腔内投与による条件付けにより、vBNST 内 vehicle 投与群では、条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間が条件付け前の滞在時間と比較して有意に減少した。一方、vBNST 内チモロール (1 および 10 nmol/side) 投与群では、条件付け前と条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。

各群の CPA score を比較したところ、酢酸腹腔内投与により惹起される CPA は、vehicle 投与群と比較して vBNST 内チモロール投与により有意に抑制された。なお、ホルマリンおよび酢酸投与を行わず、チモロール 10 nmol の vBNST 内投与のみを行った場合、有意な場所嗜好性あるいは場所嫌悪性を示さなかった。

次に、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受容体のいずれのサブタイプが CPA の惹起に寄与しているかを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA に対する vBNST 内選択的  $\alpha_1$  受容体拮抗薬 betaxolol および選択的  $\alpha_2$  受容体拮抗薬 ICI118,551 投与の効果について検討した。

vBNST 内 vehicle 投与群では、条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間が条件付け前の滞在時間と比較して有意に減少した。一方、vBNST 内 betaxolol (1 および 3 nmol/side) 投与群では、条件付け前と条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。同様に、vBNST 内 ICI118,551 (1 および 3 nmol/side) 投与群においても、条件付け前と条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。

各群の CPA score を比較したところ、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA は、vBNST 内 ICI118,551 投与により用量依存的に有意に抑制された。一方、betaxolol 投与群では、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA は抑制される傾向にあったが、vehicle 投与群と比較して有意なものではなかった。なお、ホルマリン投与を行わず、betaxolol 3 nmol あるいは ICI118,551 3 nmol の vBNST 内投与のみを行った場合、いずれの薬物も有意な場所嗜好

性あるいは場所嫌悪性を示さなかった。

痛みの感覚的側面に vBNST における 受容体を介したノルアドレナリン神経情報伝達の亢進が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与および酢酸腹腔内投与により惹起される侵害受容反応に対する vBNST 内チモロール投与の効果について検討したが、vBNST 内 vehicle 投与群とチモロール (1 および 10 nmol) 投与群の間に有意な差は認められなかった。同様に、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される侵害受容反応に対する vBNST 内 betaxolol および ICI118,551 投与の効果について検討したが、vBNST 内 vehicle 投与群、betaxolol (1 および 3 nmol) 投与群、ICI118,551 (1 および 3 nmol) 投与群の間に有意な差は認められなかった。

これらの知見から、vBNST における 受容体を介したノルアドレナリン神経情報伝達の亢進が、痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていることが示唆される。一方、痛みの感覚的側面には、vBNST 内ノルアドレナリン神経情報伝達は関与しないと考えられる。さらに、サブタイプ選択的な拮抗薬を用いた実験より <sup>1</sup> 受容体の部分的な関与を否定することはできないが、vBNST 内 <sup>2</sup> 受容体が痛みによる不快情動生成において中心的な役割を果たしていることが示唆された。

#### (4) vBNST 内 受容体作動薬投与による CPA の惹起と PKA 阻害薬同時投与の効果

受容体は G<sub>s</sub> 共役型受容体であり、受容体が活性化されると、次いでアデニル酸シクラーゼが活性化され、cAMP 産生が亢進する。cAMP が protein kinase A (PKA) の調節サブユニットに結合すると、触媒サブユニットが遊離され、PKA が活性化される。(3) の結果において、侵害刺激により惹起される CPA が vBNST 内 受容体拮抗薬投与により抑制されたことから、侵害刺激の代わりに、vBNST 内への 受容体作動薬 isoproterenol (3、10 および 30 nmol/side) 投与により直接的に 受容体を活性化させることで、CPA が惹起され得るか否かを検討した。vBNST 内 vehicle 投与群では、条件付け前と条件付け後における drug-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。一方、vBNST 内 isoproterenol 投与により条件付けを行ったところ、条件付け後の drug-paired compartment 滞在時間が条件付け前の滞在時間と比較して有意に減少した。

各群の CPA score を比較したところ、vBNST 内 isoproterenol 投与による条件付けにより用量依存的に CPA が惹起され、30 nmol 投与群では、vehicle 投与群と比較して

有意に CPA が惹起された。

次に、vBNST 内 isoproterenol 30 nmol 投与により惹起される CPA に対する PKA 阻害薬 Rp-cAMPS (40 nmol/side) 同時投与の効果について検討した。isoproterenol と Rp-cAMPS 同時投与群では、条件付け前と条件付け後における drug-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。

CPA score を比較したところ、Rp-cAMPS 同時投与により、vBNST 内 isoproterenol 30 nmol 投与により惹起される CPA は完全に抑制された。なお、vBNST 内 Rp-cAMPS 単独投与により条件付けを行った場合、有意な場所嗜好性あるいは場所嫌悪性を示さなかった。

次に、痛みによる不快情動生成に vBNST における PKA 活性化が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA に対する vBNST 内 Rp-cAMPS 投与の効果について検討した。vBNST 内 vehicle 投与群では、条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間が条件付け前の滞在時間と比較して有意に減少した。一方、vBNST 内 Rp-cAMPS (4 および 40 nmol/side) 投与群では、条件付け前と条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間の間に有意な差は認められなかった。

各群の CPA score を比較したところ、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA は、vBNST 内 Rp-cAMPS 投与により用量依存的に抑制され、Rp-cAMPS 40 nmol 投与群では、vehicle 投与群と比較して有意に抑制された。

痛みの感覚的側面に vBNST における PKA 活性化が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される侵害受容反応に対する vBNST 内 Rp-cAMPS 投与の効果について検討したが、vBNST 内 vehicle 投与群と Rp-cAMPS (4 および 40 nmol) 投与群の間に有意な差は認められなかった。

侵害刺激により惹起される CPA に対する vBNST 内 受容体拮抗薬および PKA 阻害薬投与の効果が、vBNST 内の 受容体および PKA に選択的に作用して発揮されていることを確認するために、off-site control として、BNST 近傍の腹内側線条体に各 受容体拮抗薬および PKA 阻害薬を投与したが、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA に対して有意な影響を及ぼさなかった。すべての群において、条件付け後の pain-paired compartment 滞在時間は、条件付け前の滞在時間と比較して有意に減少した。また、各群の CPA score の間に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、受容体を介したノルアドレナリン神経情報伝達亢進によるvBNST内PKA活性化が、痛みの情動的側面に重要な役割を果たしていることが示唆された。一方、感覚的側面にはvBNST内PKA活性化は関与しないと考えられる。本研究結果は、BNSTにおけるPKA活性化が不快情動生成に関与していることを初めて明らかにしたものである。

#### (5) NET 遺伝子発現系への酸化ストレス負荷による輸送体活性変化の解析

BNSTにおけるノルアドレナリン情報伝達亢進により不快情動が惹起されたことから、脳内ノルアドレナリン輸送体機能低下により不快情動が亢進する可能性が考えられた。そこで、NOによる酸化的修飾がノルアドレナリン輸送体機能に及ぼす影響を検討した。まず、ヒト型ノルアドレナリン輸送体発現細胞 CHO/hNET におけるノルアドレナリン取り込み量の経時変化を検討したところ、測定開始10分後までは、ノルアドレナリン取り込み量は直線的に増加することが確認された。そこで、以降の実験は5分間での取り込み量で検討した。NOドナーであるGSNO処置群におけるノルアドレナリン取り込み量は、コントロールであるGSH処置群と比較して変化は認められなかった。また、緩衝液中に添加したアスコルビン酸が、GSNOによるノルアドレナリン輸送体の酸化的修飾を妨げる可能性が考えられたため、アスコルビン酸を添加せずに同様の検討を行った。しかしながら、アスコルビン酸未添加の実験条件下においても、GSNO処置によるノルアドレナリン輸送体活性の変化は観察されなかった。

#### (6) まとめ

本研究において、分界条床核が痛みの情動的側面を担う神経基盤として重要な役割を果たしており、さらに、腹側分界条床核におけるノルアドレナリン神経情報伝達、特にアドレナリン受容体を介したprotein kinase A活性化の亢進が、痛みによる不快情動生成に重要であることを明らかにした。しかしながら、ノルアドレナリン輸送体の酸化的修飾によっては、その輸送能に変化は見られなかった。一方、研究代表者らは、新たに分界条床核内のグルタミン酸神経情報伝達が、不快情動生成に関与するという知見を得つつある。今後、グルタミン酸トランスポーターの酸化的修飾による機能変化を検討することで、慢性疼痛による精神的変容に対し、新たに有用な知見が得られる可能性が考えられ、今後の検討の必要があるものと考えられる。

#### 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 2 件)

- 1) Deyama S, Katayama T, Kondoh N, Nakagawa T, Kaneko S, Yamaguchi T, Yoshioka M, Minami M. Role of enhanced noradrenergic transmission within the ventral bed nucleus of the stria terminalis in visceral pain-induced aversion in rats. Behav. Brain Res., 197, 279-283 (2009) 査読有
- 2) Deyama S, Katayama T, Ohno A, Nakagawa T, Kaneko S, Yamaguchi T, Yoshioka M, Minami M. Activation of the  $\beta$ -adrenoceptor-protein kinase A signaling pathway within the ventral bed nucleus of the stria terminalis mediates the negative affective component of pain in rats. J. Neurosci., 28, 7728-7736 (2008) 査読有

[学会発表](計 17 件)

- 1) 大野 篤志  
痛みによる不快情動生成における分界条床核内コルチコトロピン放出因子 protein kinase A 情報伝達系の関与  
日本薬学会第 129 年会  
2009 年 3 月 28 日, 京都(国立京都国際会館)
- 2) 近藤 直人  
疼痛関連不快情動反応における分界条床核内グルタミン酸神経情報伝達および一酸化窒素の役割  
第 18 回日本臨床精神神経薬理学会、第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会  
2008 年 10 月 3 日, 東京(品川プリンスホテル)
- 3) 南 雅文  
痛みによる不快情動生成の神経機構  
第 29 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム  
2008 年 8 月 29 日, 富山(富山大学 黒田講堂)
- 4) 出山 諭司  
痛みによる不快情動生成における腹側分界条床核内グルタミン酸神経情報伝達および一酸化窒素の役割  
第 29 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム  
2008 年 8 月 29 日, 富山(富山大学 黒田講堂)
- 5) 仲子 友和  
痛みによる不快情動生成と食欲抑制にお

- ける分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の役割  
第 30 回日本疼痛学会、福岡ペイン 2008 (第 42 回日本ペインクリニック学会、第 30 回日本疼痛学会、The 3rd Asian Pain Symposium 合同大会)  
2008 年 7 月 20 日、福岡(福岡国際会議場)
- 6) 出山 諭司  
疼痛関連不快情動反応における分界条床核内グルタミン酸神経情報伝達および一酸化窒素の役割  
第 30 回日本疼痛学会、福岡ペイン 2008 (第 42 回日本ペインクリニック学会、第 30 回日本疼痛学会、The 3rd Asian Pain Symposium 合同大会)  
2008 年 7 月 20 日、福岡(福岡国際会議場)
- 7) 大野 篤志  
Involvement of corticotropin-releasing factor within the bed nucleus of the stria terminalis in pain-induced aversion  
第 31 回日本神経科学大会  
2008 年 7 月 9 日、東京(東京国際フォーラム)
- 8) 南 雅文  
Role of the intra-BNST noradrenergic transmission in pain-induced aversion  
第 31 回日本神経科学大会  
2008 年 7 月 9 日、東京(東京国際フォーラム)
- 9) 南 雅文  
食欲調節における分界条床核内神経情報伝達の役割  
日本薬学会第 128 年会  
2008 年 3 月 27 日、横浜(パシフィコ横浜)
- 10) 出山 諭司  
疼痛関連不快情動反応における腹側分界条床核内グルタミン酸神経情報伝達の関与  
第 81 回日本薬理学会年会  
2008 年 3 月 17 日、横浜(パシフィコ横浜)
- 11) Satoshi Deyama  
Role of the protein kinase A activation within the bed nucleus of the stria terminalis in pain-induced aversion in rats.  
Neuroscience2007, Society for Neuroscience 37th annualmeeting  
2007 年 11 月 3 日 サンディエゴ、米国(サンディエゴコンベンションセンター)
- 12) 平田 美紀枝  
不快情動関連行動における分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の関与  
第 11 回活性アミンに関するワークショップ  
2007 年 8 月 25 日、札幌(北海道大学学術交流会館)
- 13) 大野 篤志  
痛覚誘発不快情動反応における分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の役割  
第 11 回活性アミンに関するワークショップ  
2007 年 8 月 25 日、札幌(北海道大学学術交流会館)
- 14) 出山 諭司  
疼痛誘発不快情動反応における分界条床核内 protein kinase A の役割  
第 37 回日本神経精神薬理学会  
2007 年 7 月 13 日、札幌(札幌コンベンションセンター)
- 15) 南 雅文  
疼痛誘発不快情動反応における分界条床核内ノルアドレナリン伝達の関与  
第 29 回日本疼痛学会  
2007 年 7 月 7 日、横浜(はまぎんホール ヴィアマーレ)
- 16) 出山 諭司  
疼痛誘発不快情動反応における分界条床核内コルチコトロピン放出因子(CRF)の関与  
第 29 回日本疼痛学会  
2007 年 7 月 7 日、横浜(はまぎんホール ヴィアマーレ)
- 17) 大野 篤志  
疼痛関連不快情動反応における分界条床核内コルチコトロピン放出因子の役割  
日本薬学会北海道支部第 128 回例会  
2007 年 5 月 26 日、札幌(札幌市教育文化会館)
6. 研究組織  
(1)研究代表者  
南 雅文(MINAMI MASABUMI)  
北海道大学・大学院薬学研究院・教授  
研究者番号: 20243040  
(2)研究分担者  
なし  
(3)連携研究者  
上原 孝(UEHARA TAKASHI)  
北海道大学・大学院薬学研究院・准教授  
研究者番号: 00261321  
片山 貴博(KATAYAMA TAKAHIRO)  
北海道大学・大学院薬学研究院・助手  
研究者番号: 90399957