

平成22年5月10日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19603011  
 研究課題名（和文） 難治性疼痛に対する新規治療薬ならびに特異的治療法の開発  
 研究課題名（英文） Development of new analgesics and therapy for intractable pain  
 研究代表者  
 櫻田 忍（SAKURADA SHINOBU）  
 東北薬科大学・薬学部・教授  
 研究者番号：30075816

研究成果の概要（和文）：Morphine の鎮痛作用が神経障害性疼痛において著しく低下する原因を解明すると共に、神経障害性疼痛に対しても極めて有効な新規鎮痛薬として amidino-TAPA を開発し、その鎮痛作用が神経障害性疼痛においても維持されるメカニズムを解明した。また、神経障害性疼痛発症時に特異的に低下する  $\mu$  受容体スプライスバリエントを一過性に補充することによる、神経障害性疼痛に対するジーンセラピーの確立を試みた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the mechanism for the reduced effectiveness of morphine in neuropathic pain stage in this project. With the mechanism investigated, we tried to develop the gene therapy for neuropathic pain. In addition, we also developed the new analgesic amidino-TAPA, which is extremely effective against neuropathic pain.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,300,000 | 390,000   | 1,690,000 |
| 2008年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 2009年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：難治性疼痛、鎮痛薬、オピオイド、内因性ペプチド、ジーンセラピー

### 1. 研究開始当初の背景

難治性疼痛は、神経障害性疼痛、ガン性疼痛、炎症性慢性疼痛など、その制御が困難な激しい疼痛の総称である。Morphine を含む既存の麻薬性鎮痛薬の鎮痛効力が、この難治性疼痛においては著しく減弱してしまうことから、難治性疼痛に対する確実な疼痛緩和法の確立が強く望まれている。近年研究代表者らは、dermorphin N末端テトラペプチド誘導体

amidino-TAPA が、神経障害性疼痛に対しても極めて有効であることを発見した。Amidino-TAPA は、その  $\mu$  受容体刺激により内因性オピオイドペプチドを遊離するといった、従来の  $\mu$  受容体作動薬には認められない特異的薬理作用を持つと共に、従来の  $\mu$  受容体作動薬に非選択的な  $\mu$  受容体スプライスバリエントに選択性を示すといった特徴を持っている。

## 2. 研究の目的

難治性疼痛の形成・発現に対する $\mu$ 受容体スプライスバリエーションの関与を解析し、難治性疼痛に対して極めて有効な鎮痛薬としての $\mu$ 受容体作動薬を探索・開発すると共に、難治性疼痛の形成・発現に関与することが明らかとなった $\mu$ 受容体スプライスバリエーションの遺伝子を局所的に補充することによる、難治性疼痛に対するジーンセラピーの確立を試みる。まず、(1) 難治性疼痛に対する現在臨床で汎用されている麻薬性鎮痛薬 (morphine, fentanyl, oxycodone) ならびに申請代表者らが開発した新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体 (TAPA, TAPS, amidino-TAPA, amidino-TAPS) の有効性を比較検討することにより、amidino-TAPA と同様に難治性疼痛に有効な $\mu$ 受容体作動薬を検出する。一方、amidino-TAPA が作用する $\mu$ 受容体は、受容体遺伝子のスプライスにより、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、(2) 各被験薬物の鎮痛作用の発現に関与する $\mu$ 受容体スプライスバリエーションを解明すると共に、(3) 難治性疼痛形成による $\mu$ 受容体の機能変化ならびにその各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、難治性疼痛の治療に関わる $\mu$ 受容体スプライスバリエーションを解明する。さらに、(4) 特定の $\mu$ 受容体スプライスバリエーションの遺伝子を、局所的にかつ一過性に導入補充することによる、難治性疼痛に対する有効なジーンセラピーを開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) 難治性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬ならびに新規 dermorphin 誘導体の有効性

難治性疼痛に対する、麻薬性鎮痛薬ならびに新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体の有効性を比較検討する。神経障害性疼痛モデルマウスは、Seltzer 法に従い左後肢坐骨神経を半結紮することにより作成し、また炎症性慢性疼痛モデルマウスは、左後肢足蹠に Freund's アジュバントを投与することにより作成する。左後肢難治性疼痛の形成は、難治性疼痛モデルマウスを作成後、足蹠熱刺激法ならびに von Frey フィラメント法により、左右後肢足蹠の疼痛閾値を比較することにより確認する。難治性疼痛形成マウスに、morphine, fentanyl, oxycodone, TAPA, TAPS, amidino-TAPA および amidino-TAPS を、皮下投与、脳室内投与および脊髄髄腔内投与し、発現する鎮痛作用を難治性疼痛形成足側と非形成足側とで比較することにより、各薬物の難治性疼痛に対する有効性を評価する。

### (2) 麻薬性鎮痛薬と新規 dermorphin 誘導体の鎮痛作用発現に関与する $\mu$ 受容体スプライスバリエーションの特定

$\mu$ 受容体 DNA の各エクソンに選択的かつ相補的なアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを用い、エクソン選択的に各 $\mu$ 受容体スプライスバリエーションを低下させ、麻薬性鎮痛薬および dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体の鎮痛作用発現に関与する $\mu$ 受容体スプライスバリエーションを特定する。アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドは、脊髄髄腔内投与で1日1回4日間前処置とし、脳室内投与で1日2回4日間前処置とする。各薬物の脊髄髄腔内投与および脳室内投与による鎮痛作用は、足蹠熱刺激法、von Frey フィラメント法および tail-flick 法により測定する。また、難治性疼痛形成時の鎮痛作用も同じ $\mu$ 受容体スプライスバリエーションを介して発現しているか、同様に検討する。

### (3) 難治性疼痛形成時の $\mu$ 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

難治性疼痛モデルマウスを用い、難治性疼痛形成時における、脳内および脊髄内の $\mu$ 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を、G 蛋白結合実験、免疫学的組織化学染色法および RT-PCR 法を用いて測定する。難治性疼痛形成マウスの脳および脊髄組織を、難治性疼痛形成処置後経日的に採取する。 $\mu$ 受容体の機能変化は、G 蛋白結合実験における各薬物の内活性および効力の変化を測定することにより評価する。 $\mu$ 受容体各スプライスバリエーションの量的変動は、免疫学的組織化学染色法により染色した後画像解析装置で定量化することにより評価する。また、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 量を RT-PCR 法を用いて画像化した後、画像解析装置で定量化する。

### (4) $\mu$ 受容体スプライスバリエーションの補充による難治性疼痛治療法の開発

難治性疼痛形成マウスに局所的に補充することにより、低下した $\mu$ 受容体作動薬の鎮痛作用を非疼痛マウスと同じレベルまで回復させることができる、 $\mu$ 受容体スプライスバリエーションを検索する。マウス脊髄から抽出した RNA から、RT-PCR 法により各 $\mu$ 受容体スプライスバリエーションの完全長 cDNA をクローニングする。シーケンス解析により、各 $\mu$ 受容体スプライスバリエーションの完全長 cDNA が正確にクローニングされていることを確認した後、非ウイルス性遺伝子導入試薬を用い、クローニングした cDNA を難治性疼痛形成マウスに脊髄髄腔内投与および脳室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のみを脊髄内および脳内に局所的にかつ強制的に発現させる。難治性疼痛毎にまた $\mu$ 受容体作動薬毎に、その鎮痛作用を回復させる $\mu$ 受容体スプライスバリエーションを検索する。各薬物の脊髄髄腔内投与および

脳室内投与による鎮痛作用は、足蹠熱刺激法および von Frey フィラメント法により測定する。

#### 4. 研究成果

(1) 坐骨神経結紮神経障害性疼痛モデルマウス (Seltzer モデル) を用い、脊髄髄腔内投与による morphine の鎮痛作用を von Frey フィラメント法によって評価したところ、morphine の鎮痛作用は神経結紮側足において著しく低下し、神経障害性疼痛の morphine に対する抵抗性が確認された。これに対し、近年研究代表者らが開発した新規鎮痛薬 amidino-TAPA の脊髄髄腔内投与による鎮痛作用は、神経結紮側足においても完全に維持されており、amidino-TAPA は神経障害性疼痛に対しても極めて有効である事が明らかとなった。

脱髄性自己免疫疾患である多発性硬化症は、種々の神経機能障害に先立ち激しい疼痛を引き起こし、この疼痛 (多発性硬化症疼痛) は、神経障害性疼痛や炎症性慢性疼痛と同様に morphine に抵抗性を示すことから、難治性疼痛の一種とされている。この多発性硬化症疼痛に対する、morphine と amidino-TAPA の有効性を比較検討した結果、多発性硬化症疼痛モデルマウスにおいては、morphine の脊髄鎮痛作用はほとんど発現せず、臨床と同様に著しい morphine 抵抗性が認められたのに対し、amidino-TAPA の脊髄鎮痛作用は幾分その効果は減弱されるが、多発性硬化症疼痛モデルマウスにおいても十分に発現することが明らかとなった。

(2) Morphine と amidino-TAPA の脊髄髄腔内投与による鎮痛作用の発現に関わる脊髄  $\mu$  受容体スプライスバリエントを、 $\mu$  受容体 DNA の各 exon 選択的アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを用い、tail-flick 法および von Frey フィラメント法において検討した結果、morphine の鎮痛作用は tail-flick 法、von Frey フィラメント法ともに exon-1 含有  $\mu$  受容体スプライスバリエントのみを介して発現するのに対し、amidino-TAPA の鎮痛作用は、tail-flick 法、von Frey フィラメント法ともに exon-1 含有  $\mu$  受容体スプライスバリエントの他に、MOR-1J、MOR-1K および MOR-1L を介して発現することが明らかとなった。また、神経障害性疼痛下における amidino-TAPA の鎮痛作用の発現に関わる  $\mu$  受容体スプライスバリエントを、 $\mu$  受容体 DNA の exon 選択的アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを用い検討した結果、amidino-TAPA の鎮痛作用は exon-1 含有スプライスバリエント、MOR-1J、MOR-1K および MOR-1L を介して発現していることが明らかとなった。

(3) 神経障害性疼痛発症時における、脊髄

後角ならびに脊髄後根神経節における各スプライスバリエントの発現量の変化を、RT-PCR 法を用い坐骨神経結紮後経時的に測定した結果、脊髄後根神経節においては坐骨神経結紮後 exon-1 含有スプライスバリエントの発現量に著しい低下が認められたが、MOR-1K および MOR-1L の発現量には変化は認められなかった。一方、脊髄後角における各スプライスバリエントの発現量には、坐骨神経結紮後全く変動は認められなかった。Morphine の鎮痛作用は exon-1 含有スプライスバリエントのみを介して発現することから、神経障害性疼痛発症時に morphine の鎮痛作用が減弱するのは、1 次知覚神経終末の exon-1 含有スプライスバリエントの発現が低下することに基づくことが明らかとなった。一方、1 次知覚神経終末の MOR-1K および MOR-1L の発現量は坐骨神経結紮後も変化しないため、神経障害性疼痛発症時においても amidino-TAPA の鎮痛作用は維持されることが明らかとなった。

(4) 代表的 exon-1 含有  $\mu$  受容体スプライスバリエントである MOR-1 の遺伝子を脊髄に局所的に補充することによる、神経障害性疼痛のジーンセラピーの開発を試みた。マウス脊髄から抽出した RNA より、MOR-1 の完全長 cDNA をクローニングし、シークエンス解析によりその核酸配列が正しいことを確認した後、非ウイルス性遺伝子導入試薬を用いて、MOR-1 の cDNA を脊髄くも膜下腔内投与によりマウス脊髄に導入した。MOR-1 の cDNA を導入後、腰髄を採取して western blotting 法により  $\mu$  受容体量の変化を測定した結果、MOR-1 の cDNA の導入により  $\mu$  受容体が増加していることが確認された。現在、神経障害性疼痛モデルマウスと同様に MOR-1 の cDNA を導入することにより、神経障害性疼痛における morphine 抵抗性が消失するか検討中である。

#### 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 8 件)

- ① H. Mizoguchi, C. Watanabe, A. Yonezawa, S. Sakurada : New therapy for neuropathic pain. *Int. Rev. Neurobiol.* 85: 249-260, 2009 (査読有り)
- ② T. Sakurada, H. Kuwahata, S. Katsuyama, T. Komatsu, L. A. Morrone, M. T. Corasaniti, G. Bagetta, S. Sakurada : Intraplantar injection of bergamot essential oil into the mouse hindpaw: effects on capsaicin -induced nociceptive behaviors. *Int. Rev. Neurobiol.* 85: 237-248, 2009 (査読有)

- り)
- ③ L. Berliocchi, R. Russo, A. Levato, V. Fratto, G. Bagetta, S. Sakurada, T. Sakurada, N.B. Mercuri, M.T. Corasaniti: (-)-Linalool attenuates allodynia in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in c57/bl6 mice. *Int. Rev. Neurobiol.* 85: 221-235, 2009 (査読有り)
- ④ K. Tan-No, H. Takahashi, O. Nakagawasai, F. Niijima, S. Sakurada, G. Bakalkin, L. Terenius, T. Tadano: Nociceptive behavior induced by the endogenous opioid peptides dynorphins in uninjured mice: evidence with intrathecal N<sup>ε</sup>-ethylmaleimide inhibiting dynorphin degradation. *Int. Rev. Neurobiol.* 85: 191-205, 2009 (査読有り)
- ⑤ S. Sakurada, T. Sawai, H. Mizoguchi, H. Watanabe, C. Watanabe, A. Yonezawa, M. Morimoto, T. Sato, T. Komatsu, T. Sakurada: Possible involvement of dynorphin A release via  $\mu_1$ -opioid receptor on supraspinal antinociception of endomorphin-2. *Peptides* 29: 1554-1560, 2008 (査読有り)
- ⑥ K. T. Sykes, S.R. White, R.W. Hurley, H. Mizoguchi, L.F. Tseng, D.L. Hammond: Mechanisms responsible for the enhanced antinociceptive effects of  $\mu$ -opioid receptor agonists in the rostral ventromedial medulla of male rats with persistent inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322: 813-821, 2007 (査読有り)
- ⑦ D. Nakayama, C. Watanabe, H. Watanabe, H. Mizoguchi, T. Sakurada, S. Sakurada: A Tyr-W-MIF-1 analog containing D-Pro<sup>2</sup> discriminates among antinociception in mice mediated by different classes of  $\mu$ -opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 563: 109-116, 2007 (査読有り)
- ⑧ H. Mizoguchi, C. Watanabe, H. Watanabe, K. Moriyama, B. Sato, K. Ohwada, A. Yonezawa, T. Sakurada, S. Sakurada: Involvement of endogenous opioid peptides in the antinociception induced by the novel dermorphin tetrapeptide analog amidino-TAPA. *Eur. J. Pharmacol.* 560: 150-159, 2007 (査読有り)

[学会発表] (計 37 件)

- ① 原内珠江、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: 多発性硬化症疼痛におけ

- るモルヒネの鎮痛効力の変化、第 48 回日本薬学会東北支部大会、仙台、2009 年 10 月
- ② 澤井敏樹、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: エンドモルフィン-2 の抗侵害作用における上位中枢  $\mu_1$  オピオイド受容体を介したダイノルフィン A 遊離の関与、第 48 回日本薬学会東北支部大会、仙台、2009 年 10 月
- ③ 溝口広一、櫻田忍: ペプチド性新規難治性疼痛治療薬 amidino-TAPA の鎮痛特性、第 36 回薬物活性シンポジウム、仙台、2009 年 10 月
- ④ 円子顕子、小林悠佳、米澤章彦、溝口広一、渡辺千寿子、櫻田忍: 神経損傷モデルにおけるヒスタミン誘発疼痛関連行動に及ぼすトランスグルタミンナーゼの影響、第 13 回日本ヒスタミン学会、仙台、2009 年 10 月
- ⑤ G. Bagetta, S. Sakurada: Dermorphin, a powerful analgesic peptide from amphibian skin. Workshop in Memory of Vittorio Erspamer, Italy, 2009 年 6 月
- ⑥ 溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: 難治性疼痛下における morphine 鎮痛効力の変化ならびにそのメカニズムの解明、第 4 回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、仙台、2009 年 5 月
- ⑦ 櫻田司、勝山壮、小松生明、桑波田日香里、Bagetta Giacinto, 櫻田忍: Bergamot essential oil (BEO) ならびに BEO 含有成分 linalool の抗侵害作用における末梢性オピオイド受容体の関与について、日本薬学会第 129 年会、京都、2009 年 3 月
- ⑧ 武田久美子、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: 炎症性疼痛形成時における MOR-1 スプライスバリエントの発現変化と morphine 鎮痛効力との相関性、第 18 回神経行動薬理若手研究者のつどい、横浜、2009 年 3 月
- ⑨ 武田久美子、溝口広一、夏井早苗、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: 難治性疼痛における  $\mu$  オピオイド受容体スプライスバリエントの機能的関与、第 61 回日本薬理学会西南部会、米子、2008 年 11 月
- ⑩ 溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: 新規鎮痛薬 amidino-TAPA の神経障害性疼痛に対する有効性について、第 2 回日本緩和医療薬学会年会、横浜、2008 年 10 月
- ⑪ 志村幸子、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: [dimethyl-Tyr<sup>1</sup>] 導入 endomorphin-1 誘導体の薬理特性、第 59 回日本薬理学会北部会、仙台、2008 年 9 月
- ⑫ S. Katsuyama, K. Sanai, T. Komatsu, S. Sakurada, T. Sakurada: Effect of

- intrathecal substance P(1-7) on substance P-induced nociceptive response: involvement of spinal mu-opioid receptor, XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE, Sendai, 2008年9月
- ⑬ K. Tan-No, H. Takahashi, O. Nakagawasai, F. Niijima, S. Sakurada, G. Bakalkin, L. Terenius, T. Tadano: Intrathecal N-ethylmaleimide, a cysteine protease inhibitor, produces nociceptive behavior through inhibition of dynorphin degradation, XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE, Sendai, 2008年9月
- ⑭ T. Higashiya, H. Mizoguchi, C. Watanabe, A. Yonezawa, Y. Sasaki, A. Ambo, S. Sakurada: Antinociceptive property of novel peptidic analgesics, a N-terminal tetrapeptide derivative of dermorphin containing 2',6'-dimethylphenylalanine (Dmp), XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE, Sendai, 2008年9月
- ⑮ T. Hayashi, T. Suzuki, S. Sakurada: Endomorphin analogues discriminate the antinociception mediated by different classes of  $\mu$ -opioid receptors in mice XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE, Sendai, 2008年9月
- ⑯ T. Sakurada, S. Sakurada, L. A. Morrone, G. Bagetta: Intraplantar injection of bergamot essential oil into the mouse hindpaw: Effects on capsaicin-induced nociceptive behaviors, XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE, Sendai, 2008年9月
- ⑰ H. Mizoguchi, C. Watanabe, A. Yonezawa, S. Sakurada: Gene-based therapeutic aspects of synthesized opioid peptides against neuropathic pain, XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE, Sendai, 2008年9月
- ⑱ H. Mizoguchi, C. Watanabe, A. Yonezawa, S. Sakurada: Antinociceptive profile of novel peptidic analgesics amidino-TAPA, First meeting of the Japan Branch of the International Neuropeptide Society, Sendai, 2008年8月
- ⑲ 溝口広一: 神経障害性疼痛治療薬の開発戦略、平成20年度日本薬学会東北支部総会・学術講演会、仙台、2008年7月
- ⑳ 加藤慧、小林悠佳、米澤章彦、渡辺千寿子、溝口広一、櫻田忍: 神経障害性疼痛モデルにおける histamine 誘発性疼痛関連行動の発現機構、第3回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、仙台、2008年6月
- ㉑ 溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: 依存性の無い難治性疼痛治療薬の開発、第3回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、仙台、2008年6月
- ㉒ 秋吉真喜子、桑波田日香里、小松生明、櫻田忍、Giacinto Bagetta、櫻田司: Linalool 含有各種エッセンシャルオイルの鎮痛作用、日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月
- ㉓ 小林悠佳、米澤章彦、渡辺千寿子、溝口広一、櫻田忍: 神経障害性疼痛モデルマウスの痛覚過敏発現におけるヒスタミンの役割、第11回ヒスタミン学会、富山、2007年12月
- ㉔ 秋吉真喜子、桑波田日香里、小松生明、櫻田忍、Giacinto Bagetta、櫻田司: エッセンシャルオイル含有 Linalool によるモルヒネ抗侵害刺激増強作用について、第24回日本薬学会九州支部大会、福岡、2007年12月
- ㉕ 吉岡麻也、溝口広一、漆山莉絵、米澤章彦、渡辺千寿子、櫻田忍: Methadone の上位中枢における抗侵害作用の発現機序について、第1回日本緩和医療薬学会年会、東京、2007年10月
- ㉖ 谷内理枝子、米澤章彦、溝口広一、渡辺千寿子、櫻田忍: 麻薬性鎮痛薬である Morphine, Fentanyl および Oxycodone の抗侵害作用の解析について、第1回日本緩和医療薬学会年会、東京、2007年10月
- ㉗ 溝口広一、櫻田忍: ペプチド性鎮痛薬 amidino-TAPA の特性、第1回日本緩和医療薬学会年会、東京、2007年10月
- ㉘ 桑波田日香里、小松生明、渡辺千寿子、Giacinto Bagetta、櫻田司、櫻田忍: カプサイシン誘発侵害刺激に対するエッセンシャルオイル含有リナロールの抑制効果、第46回日本薬学会東北支部大会、仙台、2007年10月
- ㉙ 高木宏和、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: Endomorphin の抗侵害作用における脊髄  $\mu_1$  および  $\mu_2$  受容体の多様の関与、第46回日本薬学会東北支部大会、仙台、2007年10月
- ㉚ 谷内理枝子、米澤章彦、溝口広一、渡辺千寿子、櫻田忍: オピオイド性鎮痛薬 Morphine, Fentanyl および Oxycodone の抗侵害作用の特性について、第46回日本薬学会東北支部大会、仙台、2007年10月
- ㉛ 夏井早苗、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍: 神経障害性疼痛の発現に関わる  $\mu$  オピオイド受容体スプライズバリエーションの変化、第46回日本薬学会東北

東北薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号：90296020

(3) 連携研究者

- 支部大会、仙台、2007年10月
- ③② 吉岡麻也、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍：Amidino-TAPAの脳室内投与における抗侵害作用の特性、第46回日本薬学会東北支部大会、仙台、2007年10月
- ③③ 吉岡麻也、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍：新規 dermorphin N 末端ペプチド誘導体である amidino-TAPA の上位中枢における抗侵害作用と動機付け効果、第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、札幌、2007年8月
- ③④ 溝口広一、武田哲志、夏井早苗、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍：神経因性疼痛に対する amidino-TAPA の抗アロディニア作用とその発現における脊髄  $\mu$  受容体スプライスバリエーションの関与、第116回日本薬理学会関東部会、東京、2007年6月
- ③⑤ 夏井早苗、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍：Amidino-TAPA の  $\mu$  オピオイド受容体スプライスバリエーションに対する選択性とその生理作用への関与について、第2回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、仙台、2007年5月
- ③⑥ 小林悠佳、米澤章彦、渡辺千寿子、溝口広一、櫻田忍：神経損傷モデルにおけるヒスタミンの疼痛伝達機構、第2回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、仙台、2007年5月
- ③⑦ 溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍：依存性の無い難治性疼痛治療薬の開発。第2回東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、仙台、2007年5月

[図書] (計4件)

- ① 櫻田忍、溝口広一：生理活性ペプチドハンドブック、メディカル・ドゥ、(印刷中)
- ② G. Bagetta, S. Sakurada: In Memory of Vittorio Erspamer, EXORMA, 101-113, 2009
- ③ 溝口広一、櫻田忍：安全性薬理試験マニュアル、エル・アイ・シー、258-264、2009
- ④ 溝口広一、櫻田忍：生体の科学 60、(財金原一郎記念医学医療振興財団/医学書院、448-449、2009)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

櫻田 忍 (SAKURADA SHINOBU)  
東北薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：30075816

### (2) 研究分担者

溝口 広一 (MIZOGUCHI HIROKAZU)  
東北薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：30360069  
渡辺 千寿子 (WATANABE CHIZUKO)