

機関番号：12602

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18077002

研究課題名（和文） センサー機能のモーダルシフトによる触覚受容の病的変化のメカニズム

研究課題名（英文） Conversion of touch sensation to pain by the modal shift of sensor function

研究代表者

田邊 勉 (TANABE TSUTOMU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70183069

研究成果の概要（和文）：

“触→痛”への応答変換に関与するセンサー分子群を探索し、 μ オピオイド、ペリフェラルベンゾジアゼピン受容体 (PBR)、カゼインキナーゼ I イプシロン (CKI ϵ) が N 型カルシウムチャネル活性化の下流に位置しモーダルシフトすることを明らかにした。さらにこれら分子群のモーダルシフトが、神経細胞の興奮性、および細胞内カルシウム濃度変化 ($[Ca^{2+}]_i$) にどのような影響を及ぼすのか、これら分子群の阻害剤が認められた変化にどのような影響を及ぼすのかを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

We searched for the molecules which induce conversion of touch sensation to pain by the modal shift of their sensor functions. We identified μ -opioid, peripheral-type benzodiazepine receptor, and casein kinase 1 ϵ as effectors which are functionally located downstream of N-type calcium channel activation. We also clarified how the modal shift of these molecules affect the excitability of neurons and their intracellular calcium transient $[Ca^{2+}]_i$, and how the inhibitor of each molecule affects the observed changes caused by the modal shift of these molecules.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	11,100,000	0	11,100,000
2007年度	12,900,000	0	12,900,000
2008年度	13,700,000	0	13,700,000
2009年度	12,600,000	0	12,600,000
2010年度	12,600,000	0	12,600,000
総計	62,900,000	0	62,900,000

研究分野：神経薬理学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：分子センサー、触覚、神経因性疼痛、アロディニア、痛覚過敏、細胞感覚

1. 研究開始当初の背景

鋭利な刃物の先に触れた時に痛みを感じる触覚は、生体防御反応として重要なものである。それに対し、シャツを着た時に肌に生地が触れただけで痛みを感じるアロディニアは、異常な触覚であり治療を要する病態である。アロディニアは神経因性

疼痛患者において一般的に認められる触覚異常であり、長期にわたって持続し、患者の QOL 悪化の主要因の一つである。この触覚から治療を必要とする痛み感覚への変換には種々センサー分子群のセンサー機能のモーダルシフトが関与すると考えられている。しかしながらその詳細に関しては不

明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は“触→痛”への応答変換に関与するセンサー分子群（伝達物質受容体、チャネル、トランスポーター、リン酸化酵素、脱リン酸化酵素など）の単離と、センサー機能のモーダルシフトによる触覚受容の病的変化のメカニズムを明らかにすることである。一方、これまでの予備実験から、脊髄と脳組織においては異なったメカニズム（異なったセンサー分子群のモーダルシフト）が働いていることが示唆されているので、スクリーニングは脊髄組織（脊髄と後根神経節）と脳組織（大脳皮質、中脳、延髄、視床）、の両方について行い両者の結果を比較検討するとともに、両システム間に相乗、あるいは相加効果があるのかを検討する。

3. 研究の方法

(1) センサー分子が関与する細胞内シグナル伝達系の解析（行動薬理学的解析）

これまでに単離している8個の分子に関し、個々の分子が関与するシグナル伝達系のどの経路に関わるのか、あるいは定常状態と比較した時に経路の変化があるのかなどを明らかにする。そこでまずこれら分子の下流あるいは上流に位置している分子の阻害剤あるいは活性化剤を神経損傷したモデル動物に投与することによりアロディニアの消失を指標に“触→痛”への応答変換への影響を検討し、どの経路が関与しているのかを明らかにする。

(2) センサー分子群の機能解析（電気生理学的解析）

センサー分子群のモーダルシフトにより、神経細胞の興奮性、あるいは、細胞内Ca濃度変化にどのような影響を及ぼすのか、さらにはセンサー分子群の阻害剤あるいは活性化剤がそれら変化にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするために、脊髄スライス、脳スライス標本を用いて解析する。さらに行動薬理学的解析結果と電気生理学的解析結果の橋渡しをするものとして、in vivo パッチクランプを行う。

(3) 新規センサー分子群の単離と機能解析

これまでに脊髄標本に関してはその解析をほぼ済ませているが、大脳皮質、後根神経節、延髄、中脳、視床に関してはまだ手付かずに近い。そこで、脊髄サンプルで行ったと同様な手法で、遺伝子のスクリーニングを行う。神経損傷モデル動物を用いた解析で効果があったセンサー分子に関しては、上記、1、2で記した行動薬理学的解析、電気生理学的解析を行う。

4. 研究成果

(1) オピオイド受容体拮抗薬による触覚受容の病的モーダルシフトの改善

神経因性疼痛は末梢神経または中枢神経の損傷、機能障害などを原因として生じる痛みである。例えば、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経痛、術後や外傷後の遷延痛などはモルヒネなどのオピオイド受容体作動薬（麻薬系鎮痛薬）が十分に奏効しない難治性の疼痛であり、いまだ有効な治療法が確立されていないのが現状である。神経因性疼痛において特徴的に認められる症状としてアロディニアが挙げられる。アロディニアは通常触刺激が痛みとして認知される症状であり、触覚受容のモーダルシフトにより起こると考えられている。我々はこのモーダルシフトのメカニズム解明を目指して、マウス脊髄損傷モデル（SNLモデル）を用いて解析を行っている。マウスに神経損傷手術を施し手術の傷が癒えた2週間後（この時点でアロディニアが起こっている）、脊髄組織よりRNAを調整しDNAチップ解析を行ったところ仮手術マウスに比べSNL手術マウスにおいてプレプロエンケファリン1遺伝子の軽度の発現上昇（2.2倍）が認められた。一方、SNL手術を行ってもアロディニアを示さないN型Caチャネル遺伝子欠損マウスにおいては、SNL手術KOマウスは仮手術KOマウスに比べ、この遺伝子の発現量が減少（2.4倍）していた。以上の結果は、触覚受容のモーダルシフト（アロディニア）に、オピオイド受容体が関与している可能性を示唆する。そこでこの可能性を検討するためにオピオイド受容体拮抗薬であるnaloxoneあるいはnaltrexoneをSNL手術マウスに投与したところ、アロディニアが消失した。オピオイド受容体には μ 、 δ そして κ の3種のサブタイプが存在する。そこでサブタイプ特異性の有無を検討するため各受容体特異的拮抗薬を投与したところ、 μ 受容体特異的拮抗薬（CTAP, naloxonazine）、 δ 受容体特異的拮抗薬（naltrindole）、 $\delta 1$ 受容体特異的拮抗薬（BNTX）、 $\delta 2$ 受容体特異的拮抗薬（naltriben）が抗アロディニア効果を示したのに対し、 κ 受容体拮抗薬（nor-BNI）には効果が認められなかった。

(2) 末梢型ベンゾジアゼピン受容体活性化による触覚受容のモーダルシフトの分子メカニズム

末梢型ベンゾジアゼピン受容体（PBR）mRNAの発現量が神経損傷（SNL）マウス脊髄において上昇していることがDNAチップ解析、定量的RT-PCR解析により明らかになった。そこで損傷脊髄におけるPBR蛋白の発現パターンを解析したところ、PBRはニューロン、アストロサイト、ミクログリア等、種々

細胞に幅広く発現しており、さらに損傷サイドの脊髄において有意差の認められない程度のかすかな発現上昇を示すことが明らかとなった。一方、これまでの報告通り損傷サイドの脊髄においてミクログリアの著しい集積が認められた。PBRの生理機能として重要なのはコレステロールをミトコンドリアへと輸送するトランスポーター機能である。運ばれたコレステロールはミトコンドリア酵素によりプレグネノロンへと変換される。プレグネノロンはさらに代謝されプロゲステロン受容体のアゴニストであるプロゲステロンへと変換され、さらに代謝されるとGABA_A受容体のアゴニスト作用を持つアロプレグナノロンや3 α ,5 α -THDOCへと変換する。我々はまずPBRの発現上昇と神経因性疼痛との間に何らかの因果関係があるのかどうかを検証するためにPBRの拮抗薬であるPK11195の神経因性疼痛への影響を検討した。するとPK11195は神経因性疼痛に伴う、機械性アロディニアと熱性痛覚過敏症状を軽減することが明らかとなった。我々はこれまでにプロゲステロン受容体の阻害により、神経因性疼痛が軽減されることを明らかにしている。一方、九太、井上らのグループは本来抑制性伝達に関与するGABA_A受容体の一部(~30%)が神経因性疼痛時に興奮性に変換すること、そしてこの変換が神経因性疼痛に重要であることを報告している。したがってPBRの発現上昇に伴う、ニューロステロイド合成の上昇が神経因性疼痛を引き起こす可能性が示唆される。そこでこの可能性を検証するために、PK11195による鎮痛効果がニューロステロイド合成の減少、それに伴う、プロゲステロン受容体あるいはGABA_A受容体活性化の低下によるものかどうかを検討した。その結果、プロゲステロンはPK11195による鎮痛効果に何の影響も及ぼさないことが明らかとなった。それに対しアロプレグナノロンは、PK11195による機械性アロディニアの軽減には何ら影響を与えなかったが、熱性痛覚過敏の軽減作用を抑制した。したがってGABA_A受容体活性化の抑制作用がPK11195による神経因性疼痛抑制作用において部分的に貢献していることが推察される。一方、PBRは活性化したミクログリアにおいて発現上昇していることが知られている。さらにPK11195は活性化したミクログリアを鎮静化することが知られている。そこでミクログリアを活性化することが知られているATPの作用を検討した。その結果、ATPはPK11195による神経因性疼痛抑制作用に対し拮抗的に働くことが明らかとなった。このことはPK11195による神経因性疼痛抑制作用に、PBR誘発性のミクログリアの活性化が関与することを示唆する。

(3) チャネル疾患モデル解析から見えてきたP型Caチャネルのチャネル以外の機能

電位依存性Caチャネルは「細胞膜の興奮」という情報を「細胞内Ca濃度上昇」に変換するセンサー分子である。これまでにCav1.1~Cav1.4, Cav2.1~2.3, Cav3.1~3.3の総計10個のCaチャネルが同定されており、これらチャネルは種々細胞においてCa依存性の様々な生理機能に関与している。骨格筋L型CaチャネルをコードするCav1.1はチャネルとして、そして膜電位変化を筋小胞体膜に存在するCa放出チャネル(RyR1)に伝える電位センサーとして二重の機能を有するが、それ以外の全てのCaチャネルは細胞外から細胞内へCaを流入させることが唯一の機能と考えられてきた。

L型チャネルをコードするCav1.2の生理機能の一つとして「遺伝子発現の制御」が知られているが、このメカニズムとして、本チャネルを通して流入したCaによる、CaMKIVを介したCREB, MEF, NFATなどの転写因子の活性化が想定されている。しかしながら2006年、Cav1.2のC末端領域が翻訳後切り出され、核に移行し転写因子として機能することが明らかとなり、Cav1.2はチャネルとして、さらにはそれ自身、転写因子として二重の機能を有していることが示唆された。しかしながらそれ以降、Cav1.1およびCav1.2以外の分子に関して、チャネル以外の機能は見出されていない。

Cav2.1は中枢神経系において主要な働きをしているCaチャネルであるP/Q型チャネルをコードしており、本遺伝子のexon47におけるCAGリピート伸長により脊髄小脳失調症6型(SCA6)が発症する。SCA6は本邦の遺伝性脊髄小脳変性症においてMachado-Joseph病(脊髄小脳失調症3型:SCA3)について多く、社会的ニーズの高い疾患である。SCA6は脊髄小脳変性症の中でも小脳皮質にほぼ限局した病変をきたす疾患であり、多系統を侵す他の脊髄小脳変性症に比べより純粋にプルキンエ細胞を中心とする小脳変性のメカニズムを知る手がかりとなる。SCA6は一群のポリグルタミン(polyQ)病の一つであるが、polyQ伸長の程度は他のpolyQ疾患における正常範囲内であることを特徴とする。SCA6においてpolyQはCav2.1のC末端領域に存在する。近年、P型チャネルが多く存在する小脳プルキンエ細胞においてpolyQを含むC末端領域が切り出され、核に移行することが明らかにされた。しかしながらその機能に関しては不明のままである。

我々は、核に移行したP型チャネルのC末端領域の生理機能を明らかにするために、正常範囲のpolyQ伸張(13リピート)を有するP型チャネルのカルボキシル末端側領域を発現するセルライン(S13)と、疾患範囲のpolyQ

伸張 (24 リピート) を有する P 型チャネルのカルボキシル末端側領域を発現するセルライン(L24)を樹立した。通常の培養条件下では S13 および L24 の生存には差異が認められなかった。しかしながら重金属ストレス下において、L24 は S13 に比べ caspase 依存性の細胞死がより強く誘導されることが明らかとなった。一方、Cav2.1CT の核内での存在形態を観察したところ、いずれの細胞でも Cav2.1CT は顆粒状に存在していた。S13 と L24 とで、その顆粒の大きさ、数ともに有意差はなかった。しかしながら、24 時間 3 μ M CdCl₂ 処理後、一部の S13 と L24 において核の Cav2.1CT の顆粒が大きくなり、そのような変化がある細胞では、PML 抗体染色によって本来見えるはずの PML-NBs (promyelocytic leukemia nuclear bodies) が消失していた。PML-NBs の消失した細胞数は L24 の方が S13 より 3 倍多かった。次いで L24 の Cd に対する脆弱性のメカニズムを解明するため、S13 と L24 で Cd 処理後に発現変動する遺伝子をマイクロアレイ法により解析した。そして変動の認められた遺伝子 24 個の発現をそれぞれ siRNA によりノックダウンし、その効果を検討し、S13, L24 の細胞死感受性の差を最も反映するものとして *HSPA1A* 遺伝子を同定した。次いで *HSPA1A* の発現を制御する *HSF1* 遺伝子の発現を調べてみると、正常あるいは Cd 処理後における *HSF1* mRNA の発現量には S13 と L24 において有意差が認められなかった。しかしながら、HSF1 タンパク質発現量を検討したところ、L24 は正常及び Cd 添加条件下で S13 に比べ有意に HSF1 タンパク質発現量が低下していた。以上の結果から、SCA6 細胞においては HSF1-*HSPA1A* 系の機能低下が起こっており、これによりカスパーゼ依存性アポトーシスの亢進が誘導されることが判明した。この結果は見方を変えると、P 型 Ca チャネルのカルボキシル末端側領域は転写後切り出され核に移行し、*HSF1* 遺伝子を含めた種々の遺伝子の転写を間接的に制御していることが考えられる。そして細胞は Cav2.1CT の制御により環境変化に適応し、生存維持している可能性が推察される。SCA6 における polyQ 伸長は Cav2.1CT の転写制御能を阻害し、細胞は生存を妨げられるのではないかと推察される。

(4) カゼインキナーゼ 1 イプシロン活性化による触覚受容のモーダルシフト

神経因性疼痛は様々な神経の傷害や病的变化により発症し、アロディニア、痛覚過敏、自発痛などの臨床症状を特徴とする難治性慢性疼痛である。発症および維持に関与する分子メカニズムに関しては現在も未解明な点が多く、新規の薬理的対処法の開発が望まれている。我々は先に神経因性疼痛を発症

する施術として知られている腰髄第 5 第 6 脊髄神経結紮術(SNL: spinal nerve ligation)を適用した神経型 (N 型) Ca チャネルノックアウトマウスにおいて神経因性疼痛が著明に減弱していることを見出した。そこで、野生型 (*Ca_v2.2^{+/+}*) および変異型 (*Ca_v2.2^{-/-}*) マウスの脊髄における遺伝子発現を比較することで神経因性疼痛に関与する可能性のある分子の同定を試みた。今回 *Ca_v2.2^{-/-}* マウスにおいて SNL 処置により発現が減少する遺伝子群に注目し、その 1 つとしてセリン/スレオニンリン酸化酵素の一種のカゼインキナーゼ 1 イプシロン (CK1 ϵ) [CK1 ϵ mRNA は *Ca_v2.2^{+/+}* マウスでは SNL 処置により発現レベルの変化は見られなかったが (~101%), *Ca_v2.2^{-/-}* マウスでは発現レベルが減少 (~35%) していた。] の解析を行った。CK1 は哺乳類ゲノムに存在する 8 群の主要なタンパク質リン酸化酵素群の内の一類を形成し、分化やサーカディアンリズムなど、様々なシグナル伝達に関連することが報告されている。哺乳類では現在 7 種のアイソフォーム (α , β , γ 1~3, δ , ϵ) の存在が知られているが、痛覚を含めた体性感覚経路における機能に関する報告はこれまでなされていない。

まず脊髄における CK1 ϵ タンパク質の発現を検討したところ *Ca_v2.2^{+/+}* マウスでは SNL 処置群での CK1 ϵ 発現量の有意な増加 (~150%) が認められ、一方、*Ca_v2.2^{-/-}* マウスでは SNL 処置群の CK1 ϵ 発現量は有意に減少 (~80%) していた。一方、CK1 阻害薬を髄腔内に投与すると、神経因性疼痛行動が抑制され、さらに神経因性疼痛を発症したマウスより作製した脊髄スライス標本では、後角で記録される後根刺激誘発興奮性膜電位応答が CK1 阻害薬により抑制された。これらの結果は CK1 ϵ が一次求心性線維から脊髄後角細胞への神経因性疼痛誘発性のシナプス伝達に関与する事、さらには CK1 ϵ の活性化が触覚受容の痛覚へのモーダルシフトを引き起こす分子であることを示唆する。

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 10 件)

- ① Kondo, D., Saegusa, H., Yabe, R., Takasaki, I., Kurihara, T., Zong, S. and Tanabe, T. (2009) Peripheral-type benzodiazepine receptor antagonist is effective in relieving neuropathic pain in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 110: 55-63. 査読有り
- ② Li, L., Saegusa, H. and Tanabe, T. (2009) Deficit of heat shock transcription factor 1-heat shock 70kDa protein 1A axis determines the cell death vulnerability in a

model of spinocerebellar ataxia type 6. *Genes to Cells* 14: 1253-1269. 査読有り

- ③ Sakurai, E., Kurihara, T., Kouchi, K., Saegusa, H., Zong, S. and Tanabe, T. (2009) Upregulation of casein kinase 1 epsilon in dorsal root ganglia and spinal cord after mouse spinal nerve injury contributes to neuropathic pain. *Molecular Pain* 5: 74. 査読有り
- ④ Saegusa, H., Wakamori, M., Matsuda, Y., Wang, J., Mori, Y., Zong, S. and Tanabe, T. (2007) Properties of human Cav2.1 channel with a spinocerebellar ataxia type 6 mutation expressed in Purkinje cells. *Molec. Cell. Neurosci.* 34: 261-270. 査読有り
- ⑤ Kondo, D., Yabe, R., Kurihara, T., Saegusa, H., Zong, S. and Tanabe, T. (2006) Progesterone receptor antagonist is effective for relieving neuropathic pain. *Eur. J. Pharm.* 541: 44-48. 査読有り
- ⑥ Osanai, M., Saegusa, H., Kazuno, A., Nagayama, S., Hu, Q., Zong, S., Murakoshi, T. and Tanabe, T. (2006) Altered cerebellar function in mice lacking Cav2.3 Ca²⁺ channel. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 344: 920-925. 査読有り

[学会発表] (計 16 件)

- ① Tsutomu Tanabe, Eri Sakurai, Takashi Kurihara, Kasumi Kouchi, Hironao Saegusa and Shuqin Zong: Upregulation of casein kinase 1 epsilon after spinal nerve injury contributes to neuropathic pain, The Third International Congress on Neuropathic Pain Athens, Greece 5.27-30, 2010.
- ② Tsutomu Tanabe, Eri Sakurai, Takashi Kurihara, Kasumi Kouchi, Hironao Saegusa and Shuqin Zong: Inhibitors of casein kinase 1 epsilon are effective in blocking pain in neuropathic mice without showing any appreciable side effect in normal mice, The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA 11.13-17, 2010.
- ③ T. Tanabe, D. Kondo, R. Yabe, I. Takasaki, T. Kurihara, H. Saegusa and S. Zong: Co-administration of ATP attenuates peripheral type benzodiazepine receptor antagonist-induced antinociception of neuropathic pain. The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA 2008.
- ④ T. Tanabe, D. Kondo, R. Yabe, I. Takasaki, T. Kurihara, H. Saegusa and S. Zong: Enhanced expression of peripheral-type benzodiazepine receptor induces neuropathic pain. The 36th Annual Meeting of the

Society for Neuroscience, San Diego CA, USA 2007

- ⑤ T. Tanabe; D. Kondo, I. Takasaki, R. Yabe, T. Kurihara, H. Saegusa and S. Zong: Involvement of steroid hormone receptors in the maintenance of neuropathic pain. The 35rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA 2006.

[産業財産権]

○出願状況 (計 8 件)

名称 : THERAPEUTIC AGENT FOR NEUROGENIC PAIN

発明者 : 田邊勉

権利者 : 東京医科歯科大学・JST

種類 : 特許

番号 : WO/2007/081061

出願年月日 : 15.01.2007.

国内外の別 : 国外

名称 : THERAPEUTIC AGENT FOR NEUROPATHIC PAIN

発明者 : 田邊勉

権利者 : 東京医科歯科大学・JST

種類 : 特許

番号 : WO/2007/081060

出願年月日 : 15.01.2007.

国内外の別 : 国外

名称 : THERAPEUTIC AGENT FOR NEUROGENIC PAIN

発明者 : 田邊勉

権利者 : 東京医科歯科大学・JST

種類 : 特許

番号 : WO/2007/043365

出願年月日 : 26.09.2006.

国内外の別 : 国外

名称 : THERAPEUTIC AGENT FOR NEUROPATHIC PAIN

発明者 : 田邊勉

権利者 : 東京医科歯科大学・JST

種類 : 特許

番号 : WO/2007/026928

出願年月日 : 30.08.2006.

国内外の別 : 国外

名称 : THERAPEUTIC AGENT FOR NEUROGENIC PAIN

発明者 : 田邊勉

権利者 : 東京医科歯科大学・JST

種類 : 特許

番号 : WO/2006/132432

出願年月日 : 08.06.2006.

国内外の別 : 国外

名称：AGENT FOR TREATING
NEUROPATHIC PAIN

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：WO/2006/115304
出願年月日：26.04.2006.
国内外の別：国外

名称：PSYCHOGENIC PAIN THERAPEUTIC
AGENT

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：WO/2006/085688
出願年月日：10.02.2006.
国内外の別：国外

名称：REMEDY FOR NEUROGENIC PAIN

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：WO/2006/085686
出願年月日：10.02.2006.
国内外の別：国外

○取得状況（計8件）

名称：Therapeutic agent for neuropathic pain

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：US7851485 B2
取得年月日：12.14.2010.
国内外の別：国外(USA)

名称：神経因性疼痛治療剤

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：特許第 4587961
取得年月日：9.17. 2010.
国内外の別：国内

名称：神経因性疼痛治療剤

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：特許第 4428481
取得年月日：12.25. 2009.
国内外の別：国内

名称：神経因性疼痛治療剤

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：特許第 4382735

取得年月日：10.02. 2009.
国内外の別：国内

名称：神経因性疼痛治療剤

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：特許第 4362457
取得年月日：8.21. 2009.
国内外の別：国内

名称：神経因性疼痛治療剤

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：特許第 4227121
取得年月日：12.05. 2008
国内外の別：国内

名称：神経因性疼痛治療剤

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：特許第 4222614
取得年月日：11.28. 2008
国内外の別：国内

名称：神経因性疼痛治療剤

発明者：田邊勉
権利者：東京医科歯科大学・JST
種類：特許
番号：特許第 4221383
取得年月日：11.21. 2008
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/med/mphm/Yakuri.HTM>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田邊 勉 (TANABE TSUTOMU)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・教授
研究者番号：70183069

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし