

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08678

研究課題名(和文) Methadoneを用いた難治性疼痛の特異的治療法の開発

研究課題名(英文) Methadone-used new therapy for morphine-resistant intractable pain

研究代表者

溝口 広一 (Mizoguchi, Hirokazu)

東北医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30360069

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)：NMDA受容体拮抗作用を持つ麻薬性鎮痛薬であるmethadoneは、その単回投与によって、多発性硬化症疼痛、炎症性慢性疼痛、神経障害性疼痛といった難治性疼痛におけるmorphine抵抗性を解除し、morphineの鎮痛効果をこれら難治性疼痛の発症前のレベルまで回復させることを発見した。このmethadoneの効果には、NMDA受容体拮抗作用が関与している事を明らかにし、難治性疼痛治療における画期的治療法を発見した。

研究成果の概要(英文)：The analgesic effect of morphine is reduced in the condition of sciatic nerve ligation-induced neuropathic pain, inflammatory pain and multiple sclerosis-related pain. In the present study, we found that the single injection of methadone recovered the reduced morphine analgesia observed in those morphine-resistant intractable pain through a blockade of NMDA receptor.

研究分野：疼痛制御

キーワード：多発性硬化症疼痛 難治性疼痛 Morphine Methadone NMDA受容体

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症は、中枢神経系の脱髄性自己免疫疾患であり、視力障害、複視、小脳失調、四肢麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害など、脳脊髄の病変部位に依存した様々な神経症状を発現する。また、半数以上の患者においては有痛性痙攣や強い痛みを伴う。多発性硬化症の発症メカニズムは未だ明らかにされていないが、視神経、脳室周囲白質、脳幹、脊髄における、神経脱ミエリン化による神経細胞損傷が上記神経症状発現の原因とされている。現在、多発性硬化症の神経脱ミエリン化機構として、自己免疫説とウイルス感染説の2つの仮説が考えられており、それぞれの仮説を反映した実験動物モデルとして、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis) モデルとタイラー脳脊髄炎ウイルス (TMEV: Theiler's murine encephalomyelitis virus) モデルが作成されている。現在、これら実験動物モデル特に各種 EAE モデルを用いることにより、多発性硬化症の発症メカニズムの解明ならびに病態の進行抑制方法の開発が試みられている。しかし、多発性硬化症患者にとって諸症状の中でも“痛み”が最も苦しい症状であるにも関わらず、多発性硬化症疼痛に関する基礎研究は全く行われず、その実験動物モデルも確立されていなかった。また、多発性硬化症疼痛は、morphine や非ステロイド性消炎鎮痛薬などの既存の鎮痛薬が有効性を示しにくい、いわゆる難治性疼痛であり、現在その特異的治療法および治療薬は存在しない。

多発性硬化症は主症状として運動障害を示す。実験動物においては、運動障害を発症している状況下で行動薬理的に疼痛閾値を測定することは不可能であることから、多発性硬化症疼痛の実験動物モデルを確立することは困難と考えられていた。しかし研究代表者は近年、多発性硬化症疼痛の実験動物モデルの確立に成功した。各種 EAE モデルを用い惹起される疼痛が測定可能な実験条件を探索した結果、myelin oligodendrocyte glycoprotein 35-55 (MOG) を抗原とするマウス EAE モデルでは、抗原である MOG の量をコントロールすることにより、脱髄性運動障害の前駆症状としての疼痛 (アロディニア) を観察することが可能であることを発見した。研究代表者は、本実験動物モデルを用いた先の研究課題 (課題番号 24590731: 多発性硬化症疼痛の発症機構の解明ならびにその特異的治療法の開発) において、本実験動物モデルにおいて惹起される疼痛は、臨床における多発性硬化症疼痛と同様に、morphine 抵抗性の難治性疼痛であり、麻薬性鎮痛薬である fentanyl および methadone の鎮痛作用も morphine と同様に著しく減弱すること、一方麻薬性鎮痛薬である oxycodone ならびに受容体作動薬である nalfurafine は、多発性硬化症疼痛に対しても極めて有効であること

を発見した。また methadone (μ 受容体作動薬/NMDA 受容体拮抗薬) ならびに MK-801 (NMDA 受容体拮抗薬) は、多発性硬化症疼痛を一過性に改善することから、多発性硬化症疼痛の発症には NMDA 受容体の活性化が関与していることを明らかにし、さらに多発性硬化症疼痛下において減弱した morphine 鎮痛は、methadone の単回投与により完全に回復すること、すなわち methadone は難治性疼痛である多発性硬化症疼痛を非難治性疼痛化することを発見した。

研究代表者は、近年種々の難治性疼痛に対する各種麻薬性鎮痛薬の効果を検討することにより、有効性を示す麻薬性鎮痛薬は難治性疼痛により異なることを明らかにしている。上述の様に、多発性硬化症疼痛に対しては oxycodone が、神経障害性疼痛に対しては methadone が極めて有効であるが、炎症性疼痛に対してはいずれの麻薬性鎮痛薬も有効性を示さない。緩和医療におけるオピオイドローテーションの重要性を鑑みるに、いずれの難治性疼痛の治療においても、morphine を含む複数の麻薬性鎮痛薬が有効性を示すことが重要である。

2. 研究の目的

多発性硬化症疼痛は、morphine や非ステロイド性消炎鎮痛薬などの既存の鎮痛薬が有効性を示しにくい難治性疼痛の一種であり、有効な治療法が存在しないことが臨床上問題となっている。研究代表者は先の研究課題 (課題番号 24590731: 多発性硬化症疼痛の発症機構の解明ならびにその特異的治療法の開発) において、麻薬性鎮痛薬である oxycodone ならびに受容体作動薬である nalfurafine は多発性硬化症疼痛に対して極めて有効であること、ならびに多発性硬化症疼痛下において減弱した morphine 鎮痛は、methadone の単回投与により完全に回復することを発見した。緩和医療におけるオピオイドローテーションの有用性を考えると、難治性疼痛下に減弱した morphine の鎮痛作用を回復させることは、極めて大きな意味を持つ。本研究課題では、methadone が多発性硬化症疼痛を非難治性疼痛化する機構を解明すると共に、同様な現象が他の難治性疼痛においても認められるか確認することにより、methadone を用いた難治性疼痛の普遍的かつ特異的治療法の開発を試みる。

3. 研究の方法

(1) 多発性硬化症疼痛の morphine 抵抗性に対する methadone の効果

Methadone 単回投与により、多発性硬化症疼痛が難治性疼痛から非難治性疼痛に変化する条件を、行動薬理学的実験により検討する。抗原として MOG を、起炎物質として complete Freund's アジュバントを、免疫反応亢進薬として百日咳毒素を用い EAE 免疫感作を行う。対照群には、MOG を除き、complete

Freund's アジュバントと百日咳毒素のみを投与する。EAE 免疫感作後、paw-withdrawal 法および von Frey filament 法を用いて経日的に疼痛閾値を測定し、多発性硬化症疼痛としての疼痛過敏およびアロディニアの発生を確認する。また、EAE 免疫感作後における morphine の皮下投与による鎮痛作用を、paw-withdrawal 法および von Frey filament 法を用いて経日的に測定し、EAE 免疫感作後各経日点における多発性硬化症疼痛の morphine 抵抗性を検討する。さらに、EAE 免疫感作後各経日点において methadone を皮下单回投与し、どのタイミングで methadone を投与すると morphine 鎮痛が回復するか、すなわち多発性硬化症疼痛が非難治性疼痛化するかを検討する。

(2) 多発性硬化症疼痛時における NMDA 受容体の機能変化

多発性硬化症疼痛時における脊髄 NMDA 受容体の機能変化を、Western Blot 法ならびに RT-PCR 法を用いて経日的に検討すると共に、methadone による多発性硬化症疼痛の非難治性疼痛化と検出された機能変化が連動するか否かを検討する。EAE 免疫感作後、経日的に腰髄および腰髄部後根神経節を採取し、NMDA 受容体の蛋白質量を Western Blot 法で、NMDA 受容体の mRNA 発現量を RT-PCR 法を用いて測定する。EAE 免疫感作後に脊髄 NMDA 受容体の機能変化が認められた場合、その機能変化を起こすタイミングが実験 1 で認められた morphine 抵抗性と連動しているか比較検討すると共に、実験 1 で非難治性疼痛化が認められたタイミングで methadone を単回投与することにより、EAE 免疫感作後に発現する NMDA 受容体の機能変化が消失するか否かを検討する。

(3) 多発性硬化症疼痛時における μ 受容体の機能変化

多発性硬化症疼痛時における脊髄 μ 受容体の機能変化を、Western Blot 法ならびに RT-PCR 法を用いて経日的に検討すると共に、methadone による多発性硬化症疼痛の非難治性疼痛化とその機能変化が連動するか否かを検討する。EAE 免疫感作後、経日的に腰髄および腰髄部後根神経節を採取し、 μ 受容体の蛋白質量を Western Blot 法で、 μ 受容体の mRNA 発現量を RT-PCR 法を用いて測定する。EAE 免疫感作後に脊髄 μ 受容体の機能変化が認められた場合、その機能変化を起こすタイミングが実験 1 で認められた morphine 抵抗性と連動しているか比較検討すると共に、実験 1 で非難治性疼痛化が認められたタイミングで methadone を単回投与することにより、EAE 免疫感作後に発現する脊髄 μ 受容体の機能変化が消失するか否かを検討する。

(4) 多発性硬化症疼痛の fentanyl 抵抗性と methadone 抵抗性に対する methadone の効

果

多発性硬化症疼痛は、morphine 抵抗性を示すのみならず、fentanyl および methadone に対しても抵抗性を示す。そこで、多発性硬化症疼痛の fentanyl 抵抗性ならびに methadone 抵抗性が、morphine 抵抗性と同様に、methadone の単回投与により消失するか否かを検討する。実験 1 と同様に、EAE 免疫感作後における fentanyl および methadone の皮下投与による鎮痛作用を、paw-withdrawal 法および von Frey filament 法を用いて経日的に測定し、EAE 免疫感作後各経日点における多発性硬化症疼痛の fentanyl 抵抗性および methadone 抵抗性を検討する。さらに、EAE 免疫感作後各経日点において methadone を皮下单回投与し、どのタイミングで methadone を投与すると fentanyl 鎮痛および methadone 鎮痛が回復するか、すなわち多発性硬化症疼痛が非難治性疼痛化するかを検討する。

(5) Methadone による各種難治性疼痛の非難治性疼痛化

研究代表者はこれまでに、多発性硬化症疼痛とは異なり、神経障害性疼痛に対しては、methadone が極めて有効である一方、morphine、oxycodone、fentanyl の鎮痛作用は著しく減弱すること、さらに炎症性疼痛に対しては上記 4 種の麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用はいずれも低下することを明らかにしている。そこで、神経障害性疼痛および炎症性疼痛の麻薬性鎮痛薬抵抗性に対する methadone 単回投与の効果を検討することにより、methadone を用いた難治性疼痛の普遍的新規治療法を確立する。神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮モデル）は、Seltzer らの方法を一部改変し、右後肢坐骨神経を部分結紮することにより作成する。また炎症性疼痛モデルは、右後肢足趾に complete Freund's アジュバントを皮下投与することにより作成する。各疼痛モデル作成後、paw-withdrawal 法および von Frey filament 法を用いて経日的に疼痛閾値を測定し、神経障害性疼痛および炎症性疼痛としての疼痛過敏およびアロディニアの発生を確認する。また、各疼痛モデル作成後における上記 4 種の麻薬性鎮痛薬の皮下投与による鎮痛作用を、paw-withdrawal 法および von Frey filament 法を用いて経日的に測定し、疼痛モデル作成後各経日点における各難治性疼痛の麻薬性鎮痛薬抵抗性を検討する。さらに、各疼痛モデル作成後経日的に腰髄および腰髄部後根神経節を採取し、実験 2 および実験 3 と同様に、神経障害性疼痛時ならびに炎症性疼痛時における NMDA 受容体および μ 受容体の機能変化を検討する。加えて、各疼痛モデル作成後各経日点において methadone を皮下单回投与し、多発性硬化症疼痛の場合と同様に、methadone 投与により麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用が回復するか、すなわちこれら難治性疼痛が非難治性疼痛化するかを検討すると共に、

これら難治性疼痛時に認められた NMDA 受容体および μ 受容体の機能変化が、同様な methadone 単回投与により消失するかを確認することにより、methadone を用いた難治性疼痛の普遍的な新規治療法を確立する。

4. 研究成果

(1) 多発性硬化症疼痛の morphine 抵抗性に対する methadone の効果

EAE 免疫感作 2 日後、4 日後、6 日後に morphine を皮下投与し、morphine 鎮痛効果の経日的変化を検討する事により、多発性硬化症疼痛における morphine 抵抗性の出現時期を検索した。EAE 免疫感作 2 日後においては morphine 鎮痛作用に変化は認められなかったが、4 日後および 6 日後には morphine 鎮痛作用は著しく低下したことから、多発性硬化症疼痛の morphine 抵抗性は、EAE 免疫感作 4 日後から形成される事が明らかとなった。

NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 あるいは NMDA 受容体拮抗作用を持つ麻薬性鎮痛薬である methadone を、多発性硬化症疼痛の形成前 (EAE 免疫感作直前)、形成中 (EAE 免疫感作 1 日後) あるいは形成後 (EAE 免疫感作 5 日後) に投与し、MK-801 および methadone が多発性硬化症疼痛の morphine 抵抗性を消去する条件を検索した。その結果、MK-801 および methadone は、EAE 免疫感作直前、感作 1 日後、感作 5 日後のいずれの時点で単回投与しても、EAE 免疫感作 6 日後の morphine の鎮痛を多発性硬化症疼痛発症前のレベルまで回復させることが明らかとなった。

EAE 免疫感作直前から methadone を毎日投与し、多発性硬化症疼痛の形成に対する methadone の効果を検討した。その結果、多発性硬化症疼痛の熱的疼痛過敏は、methadone の慢性投与により、その形成が完全に抑制されることを発見した。

(2) 多発性硬化症疼痛時における NMDA 受容体の機能変化

多発性硬化症疼痛の形成およびその morphine 抵抗性の形成における脊髄 NMDA 受容体の関与を検討するために、EAE 免疫感作 2 日後および 8 日後に腰髄を採取し、NMDA 受容体 NR2B サブユニットの mRNA 発現量を RT-PCR 法にて測定した。その結果、EAE 免疫感作 2 日後および 8 日後のいずれにおいても、腰髄 NMDA 受容体 NR2B サブユニットの mRNA 発現量に変化は認められなかった。

(3) 多発性硬化症疼痛時における μ 受容体の機能変化

多発性硬化症疼痛における morphine 抵抗性のメカニズムを解明するため、EAE 免疫感作 6 日後に腰髄を採取し、腰髄 μ オピオイド受容体の mRNA 発現量を RT-PCR 法にて測定した。その結果、多発性硬化症疼痛発症時には、 μ オピオイド受容体の mRNA 発現量に変化は認められなかった。

また同様に、EAE 免疫感作 6 日後に腰髄を採取し、Western Blot 法を用いて多発性硬化症疼痛発症時における脊髄 μ オピオイド受容体のタンパク量を測定したが、こちらも多発性硬化症疼痛発症時に変化は認められなかった。

(4) 多発性硬化症疼痛の fentanyl 抵抗性と methadone 抵抗性に対する methadone の効果

多発性硬化症疼痛は、morphine 以外の麻薬性鎮痛薬である fentanyl および methadone に対しても抵抗性を示し、これら麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果は、EAE 免疫感作 6 日後において著しく減弱した。現在、EAE 免疫感作 5 日後の methadone 単回投与により、EAE 感作 6 日後の fentanyl ならびに methadone の鎮痛作用が回復するか、検討を行っている。

(5) Methadone による各種難治性疼痛の非難治性疼痛化

右後肢坐骨神経を部分結紮することにより神経障害性疼痛モデルを、また右後肢足趾に complete Freund's アジュバントを皮下投与する事により炎症性疼痛モデルを作成し、モデル作成後経日的に morphine の鎮痛作用を測定する事により、各難治性疼痛の morphine 抵抗性の形成過程を検討した。神経障害性疼痛モデルにおいては、坐骨神経結紮 1 日後から von Frey filament 法および paw-withdrawal 法のいずれにおいても、morphine 鎮痛作用の著しい低下が認められた。一方炎症性疼痛モデルにおいては、von Frey filament 法ではアジュバント投与 1 日後から、paw-withdrawal 法ではアジュバント投与 3 日後から morphine 鎮痛作用の著しい低下が認められた。神経障害性疼痛ならびに炎症性疼痛のいずれの難治性疼痛モデルにおいても、多発性硬化症疼痛モデルの場合と同様に、難治性疼痛モデル形成 5 日後の methadone 単回投与により morphine に対する抵抗性が消失し、難治性疼痛モデル形成 6 日後の morphine 鎮痛効果は、これら難治性疼痛モデル作製前のレベルまで回復することを新たに発見した。

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 7 件)

Damiana Scuteri, Laura Rombolà, Laura Tridico, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Maria Tiziana Corasanit, Giacinto Bagetta, Luigi Antonio Morrone, Neuropharmacological properties of the essential oil of bergamot for the clinical management of pain-related BPSDs, Current Medicinal Chemistry、査

読有、2018、印刷中
DOI: 10.2174/0929867325666180307115546

Laura Rombolà, Laura Tridico, Damiana Scuteri, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Hirokazu Mizoguchi, Pinarosa Avato, Maria Tiziana Corasaniti, Giacinto Bagetta, Luigi Antonio Morrone. Bergamot essential oil attenuates anxiety-like behaviour in rats、Molecules、査読有、22、2018、E614: 1-11
DOI: 10.3390/molecules22040614

Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Takafumi Hayashi, Yoko Iwata, Hiroyuki Watanabe, Soh Katsuyama, Kengo Hamamura, Tsukasa Sakurada, Hiroshi Ohtsu, Kazuhiko Yanai, Shinobu Sakurada. The involvement of spinal release of histamine on nociceptive behaviors induced by intrathecally administered spermine、European Journal of Pharmacology、査読有、800、2017、9-15
DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.031

Luigi Antonio Morrone, Damiana Scuteri, Laura Rombolà, Hirokazu Mizoguchi, Giacinto Bagetta. Opioids resistance in chronic pain management、Current Neuropharmacology、査読有、15、2017、444-456
DOI: 10.2174/1570159X14666161101092822

Mebae Takahashi, Kazuhiro Shima, Masahiro Tsuchiya, Yoshihiro Hagiwara, Hirokazu Mizoguchi, Shinobu Sakurada, Shunji Sugawara, Takuo Fujita, Takeshi Tadano, Makoto Watanabe, Satoshi Fukumoto, Yasuo Endo. Analgesic effects of 1st generation anti-histamines in mice、Biological and Pharmaceutical Bulletin、査読有、39、2016、620-624
DOI: 10.1248/bpb.b15-00755

Chizuko Watanabe, Hirokazu Mizoguchi, Giacinto Bagetta, Shinobu Sakurada. Involvement of spinal glutamate in nociceptive behavior induced by intrathecal administration of hemokinin-1 in mice、Neuroscience Letters、査読有、617、2016、236-239
DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.027

Takaaki Komatsu, Soh Katsuyama, Hiroshi Nagase, Hirokazu Mizoguchi, Chikai Sakurada, Minoru Tsuzuki, Shinobu Sakurada, Tsukasa Sakurada. Intrathecal morphine-3-glucuronide-induced nociceptive behavior via μ -2 opioid receptors in the spinal cord、

Pharmacology Biochemistry & Behavior、査読有、140、2016、67-74
DOI: 10.1016/j.pbb.2015.10.010

[学会発表](計18件)
芦部文一郎、松見繁、丸山徹也、溝口広一、櫻田忍、天然由来成分の抗かゆみ活性、日本薬学会第138年会、2018年

溝口広一、依存性のない新規鎮痛薬の探索、第2回仙台痛みフォーラム、2018年

込山麻美、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、溝口広一、炎症性疼痛制御における methadone の特異的作用、第68回日本薬理学会北部会、2017年

音羽亮、渡辺千寿子、長瀬博、櫻田忍、溝口広一、難治性掻痒症治療薬 nalfurafine の末梢性抗掻痒作用、第68回日本薬理学会北部会、2017年

Hirokazu Mizoguchi、Chizuko Watanabe、Akira Otowa、Shinobu Sakurada、Effectiveness of amidino-TAPA against morphine-resistant neuropathic pain、第60回日本神経化学学会大会、2017年

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、Amidino-TAPA の神経障害性疼痛に対する有効性、第4回包括的緩和医療科学学術研究会・第5回Tokyo疼痛緩和次世代研究会合同研究会、2017年

込山麻美、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、溝口広一、炎症性疼痛下における麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果ならびに鎮痛耐性形成、平成29年度東北医科薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2017年

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、平成29年度東北医科薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2017年

込山麻美、溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、炎症性疼痛下における各種麻薬性鎮痛薬における鎮痛効果とその耐性形成能、第90回日本薬理学会年会、2017年

込山麻美、溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、炎症性疼痛下における各種麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果とその耐性形成能、第67回日本薬理学会北部会、2016年

込山麻美、溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、炎症性疼痛下における各種麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果とその耐性形成能、平成28年度東北医科薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2016年

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、櫻田忍、
神経障害性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬なら
びに新規鎮痛薬の効果、平成 28 年度東
北医科薬科大学創薬研究センターシンポ
ジウム、2016 年

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、吉岡麻也、
櫻田忍、Amidino-TAPA の非依存性に関わる
μオピオイド受容体スプライスバリアン
トの探索、第 89 回日本薬理学会年会、2016
年

渡辺千寿子、溝口広一、音羽亮、櫻田忍、
Hemokinin-1 誘発性疼痛関連行動の発現機
構、第 89 回日本薬理学会年会、2016 年

音羽亮、溝口広一、渡辺千寿子、長瀬博、
櫻田忍、Nalfurafine の末梢性抗搔痒作用、
第 89 回日本薬理学会年会、2016 年

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、長瀬博、
櫻田忍、多発性硬化症疼痛に対するオピオ
イド性鎮痛薬の効果、第 9 回日本緩和医療
薬学会年会、2015 年

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、吉岡麻也、
櫻田忍、Amidino-TAPA の非依存性に関わる
μオピオイド受容体スプライスバリアン
トの探索、第 45 回日本神経精神薬理学会・
第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、
2015 年

音羽亮、小笠原蓉子、新井田隆宏、溝口広
一、渡辺千寿子、勝山壮、長瀬博、櫻田忍、
難治性搔痒症治療薬 nalfurafine の末梢性
抗搔痒作用、第 66 回日本薬理学会北部会、
2015 年

〔図書〕(計 3 件)

溝口広一 他、医学書院、トワイクロス先
生の緩和ケア処方薬 第 2 版、2017 年、887
(581-593、595-617)

溝口広一 他、Neo Medical、疾患薬理学、
2016 年、862 (19-31)

Hirokazu Mizoguchi 他、CRC Press、
Aromatherapy: Basic Mechanisms and
Evidence Based Clinical Use、2015 年、
461 (251-268)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝口 広一 (MIZOGUCHI, Hirokazu)
東北医科薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：30360069

(2) 研究分担者

桜田 忍 (SAKURADA Shinobu)
東北医科薬科大学・客員教授
研究者番号：30075816

渡辺 千寿子 (WATANABE, Chizuko)
東北医科薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：90296020