

令和 2 年 6 月 14 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08568

研究課題名(和文) 副作用なくがんの痛みを抑制する新規TREK1活性化薬の開発とその機能解析

研究課題名(英文) Analysis to reveal the roles of TREK1 on cancer pain and to develop TREK1 agonists as novel analgesics for cancer patients

研究代表者

宮野 加奈子 (Miyano, Kanako)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・研究員

研究者番号：50597888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：がん患者の疼痛におけるTREK1の役割を解析するとともに新規TREK1活性化鎮痛薬開発を目指して行った。TREK1活性化に関与すると考えられるオピオイド受容体(OR)を発現させた細胞、TREK1発現細胞ならびにOR-TREK1共発現細胞を作製し、オピオイド鎮痛薬のTREK1活性に及ぼす効果を比較評価した。これらの細胞を用いて現在TREK1活性を示す化合物スクリーニングを行っている。加えてTREK1発現神経に存在する痛みセンサーであるTRPチャンネルを介すると考えられる抗がん剤カルボプラチンによる末梢神経障害モデルを確立し、疼痛進展におけるTREK1の役割解明を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TREK1活性化剤は、TREK1を介した細胞内外のイオンバランス調整により疼痛および鎮痛の両面での神経活性を制御し、結果として鎮痛作用を発揮させるため、既存の鎮痛薬に比較し有効かつ副作用や耐性の生じにくい鎮痛薬となり得る。本研究は、難治性疼痛の克服によりがん患者のがん治療の継続を可能にすることで治療の完遂を促し、患者のQOL向上に寄与するだけでなく患者の生命予後の延長にも貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)： The aim of the present study was to reveal the roles of TREK1 on cancer pain and to develop TREK1 agonists as novel analgesics for cancer patients. We first constructed cells stably expressing opioid receptors (ORs), which were reported to activate TREK1. We next established cells expressing TREK1 and cells simultaneously expressing TREK1 and μ OR. We then investigated effects of opioid analgesics on TREK1 activation and performed screenings of novel TREK1 using these cells.

In the mean time, we established a novel chemotherapy-induced neuropathic pain (CINP) mouse model using carboplatin, which showed enhanced TRPA1 activation via cAMP-PKA-AKAP pathway and induced mechanical and cold allodynia. Using this CINP model, investigation of involvement of TREK1 activities on neuropathic pain are ongoing.

研究分野：薬理学

キーワード：TREK1チャンネル オピオイド受容体 TRPチャンネル 疼痛

1. 研究開始当初の背景

がん患者の疼痛は **Quality of Life (QOL)** を大きく低下させるだけでなく、がん治療自体を中止せざるを得ない場合もある。従って、がん患者の疼痛制御は生命予後にも関わる重要な課題である。しかしながら、患者の疼痛は既存の鎮痛薬で制御できないことも少なくない⁽¹⁾。そのため、より効果的な鎮痛薬の開発が求められている。

TREK1 は、4 回膜貫通型 **two-pore domain background K⁺ channel (KCNK) family** のひとつで、一次知覚神経の疼痛神経に発現する侵害受容器 **transient receptor potential (TRP) channel** 発現神経と鎮痛作用を引き起こすオピオイド受容体 (**opioid receptor; OR**) 発現神経の両者に発現しており、静止膜電位を制御している。**TRP** 発現神経において、**TREK1** は電位の変化および熱や機械刺激などにより活性化され過分極を引き起こすことにより疼痛伝導を抑制する。さらに、**TREK1** は疼痛増強物質などによる **Gs, Gq/11-coupled receptor** の活性化により阻害され、疼痛閾値の低下が引き起こされる⁽²⁾。一方、**OR** 発現神経では、オピオイドによる **OR** 活性化により **cAMP-PKA** 経路が抑制され、**TREK1** が活性化される。さらに、**TREK1** ノックアウトマウスにオピオイド鎮痛薬を投与すると野生型マウスと比較し便秘、呼吸抑制、耐性、退薬症状には影響を与えず鎮痛作用のみが抑制されることが明らかとなった⁽³⁾。従って、**TREK1** は疼痛経路と鎮痛経路の両方に作用する「**Dual modulator**」として鎮痛効果を制御することが示唆された。しかしながら、がん性疼痛における **TRP** 発現神経ならびに **OR** 発現神経の **TREK1** の役割については不明な点が多い。

2 研究の目的

現在、満足できる疼痛コントロールができていないがん患者は少なく、より効果的な鎮痛薬の開発が求められている。近年、**two-pore domain background K⁺ channel** のひとつである **TREK1** が、痛みのセンサー **TRP** および鎮痛制御に寄与する **OR** を発現する神経の両者に存在し、疼痛経路と鎮痛経路の両方に作用する「**Dual modulator**」として鎮痛シグナルを制御することが示唆された。しかしながら、がん性疼痛における **TRP** 発現神経ならびに **OR** 発現神経の **TREK1** の役割については不明な点が多い。そこで、申請者はがん性疼痛における **TREK1** の役割を解析するとともに新規 **TREK1** 活性化剤の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) cAMP assay

GloSensor™ cAMP バイオセンサーをコードする **cDNA** を共発現させた μ OR 発現安定 **human embryonic kidney cells 293 (HEK293)** 細胞を作製した。この細胞をあらかじめ **poly-D-lysine** でコーティングされた白色ウェル/透明ボトム **96 well plate** に播種し、**24** 時間培養後、生細胞内での **cAMP** レベル変動をリアルタイムかつ高感度に観察できる **GloSensor™ cAMP assay (Promega, Madison, WI, USA)** を用いて、各オピオイド鎮痛薬 (フェンタニル、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン) の処置による **cAMP** レベルを測定した。

(3) CellKey system を用いた impedance assay

Flag- μ OR 発現安定 **HEK293** 細胞および **Flag- μ OR-TREK1** 共発現安定 **HEK293** 細胞を作製した。**CellKey system (Molecular devices, San Jose, CA, USA)** はリアルタイムで **G protein-coupled receptor (GPCR)** の活性を評価できるアッセイ法で、細胞反応の変化を、電流を流すことで生じる電気抵抗 (**impedance**) の変化として検出できる。本実験では、各ウェルの底部に電極

を取り付けた **CellKey** 専用 **96 well plate** を **poly-D-lysine (Sigma-Aldrich)** でコーティングした後、細胞を播種し **24** 時間培養後、**CellKey system** を用いて各種オピオイド鎮痛薬刺激による μ OR 活性を評価した。

(4) pH 感受性 **HaloTag® Ligand** を用いた **OR internalization assay**

本実験では **HaloTag®** を融合した μ OR を安定的に発現させた **HEK293** 細胞を用いた。pH 感受性 **HaloTag® Ligand (Promega)** は **HaloTag®** に対して特異的に結合する細胞膜非透過性 **Ligand** であり、細胞膜上の **HaloTag®** を持つ受容体のみが pH 感受性 **HaloTag® Ligand** と結合する。細胞膜に存在する受容体は中性環境であるため蛍光を発せず、細胞内小胞体など、pH が低い部位に存在している受容体のみが赤色蛍光を発する。OR のインターナリゼーションはクラスリン被膜小胞を介したエンドサイトーシスによって引き起こされるため、アゴニストによりインターナリゼーションを起こした OR のみが細胞内における赤色スポットとして観察される。従って、赤色スポット数の増加を観察することは、アゴニストの刺激によるインターナリゼーションを観察することに等しい。

本実験では、**polyethyleneimine** にてコーティングした **8 well chamber** に細胞を播種し、**24** 時間培養後、細胞を pH 感受性 **HaloTag® Ligand** を処置し、各種オピオイド鎮痛薬刺激による μ OR internalization をオールインワン共焦点顕微鏡 **FLUOVIEW FV10i (Olympus, Tokyo, Japan)** を用いて観察を行った。

(5). **TREK1 assay**

HEK293 細胞にヒト **TREK1** を安定発現させた細胞を樹立した。K⁺チャネル活性のハイスループットスクリーニングが可能な **FluxOR Potassium Ion Channel Assay (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)** を用いて、細胞内 **TF** 濃度変化を指標に **TREK1** 活性を評価した。

(6). 疼痛モデル動物の作製

C57BL マウス (雄性, 5 週齢) に **carboplatin** を 1 回 **10 mg/kg** で週 2 回、合計 4 回投与し末梢神経障害モデルを作製した。疼痛評価は **von Frey test** および **acetone test** を用いて評価した。

4. 研究成果

(1) 既存のオピオイド鎮痛薬の μ OR 対する活性評価

OR は **GPCR** のひとつで μ OR, δ OR, κ OR に分類される。OR は主に神経に発現しており、活性化されると **G protein (Gs, Gi/o, Gq/11)** のうち **Gi/o** と共役し、**adenylate cyclase (AC)** 活性を抑制する。オピオイド鎮痛薬は主に μ OR を活性化し、鎮痛作用を発揮することが知られている。そこで、まず μ OR 発現 **HEK293** 細胞を用いてオピオイド鎮痛薬の μ OR 活性について評価をした。 μ OR 活性は大きく二つの経路を活性化する。ひとつは **G-protein-dependent pathway** で、**Gi/o** 活性化による細胞内 **cAMP** 量を抑制させるシグナルである。もうひとつ **β -arrestin-dependent pathway** で、**G-protein coupled receptor kinase (GRK)** 活性化による OR のリン酸化、 **β -arrestin** の会合、それに続く OR のエンドサイトーシス (**internalization**) を引き起こすシグナルである。そこで、まず本研究では **G-protein-dependent signal** を **CellKey system** および

cAMP assay を用いて評価し、**EC₅₀** および **E_{max}** を算出した。その結果、オピオイド鎮痛薬の **E_{max}** に有意な変化は認められなかったが、**EC₅₀** はフェンタニル < ヒドロモルフォン < モルヒネ < オキシコドンの順であった。次に、**β-arrestin-dependent signal** を **μOR internalization assay** を用いて評価したところ、フェンタニルのみが有意な **μOR internalization** を示した。したがって、オピオイド鎮痛薬は全て **μOR** を活性化するが、異なる下流シグナルを活性化することが示唆された。また、本成果は **J Pharmacol Sci** 誌に発表した (**J Pharmacol Sci. 140, 171-177, 2019**)。

(2) TREK1 発現細胞ならびに μOR-TREK1 共発現細胞の作製ならびに活性評価

TREK1 発現 **HEK293** 細胞、ならびに **TREK1/μOR** を共発現する **HEK293** 細胞を作製し、まず **TREK1** 活性化剤 **ML335** で処置したところ、いずれの細胞においても有意な **TREK1** を活性化した。また、**TREK1/μOR** 共発現細胞において、**CellKey system** にて **μOR** 活性を評価したところ、有意な **μOR** 活性化が認められた。そこで、**TREK1/μOR** 共発現細胞を用いてオピオイド鎮痛薬 (フェンタニル、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン) による **TREK1** 活性評価を行った。その結果、いずれのオピオイド鎮痛薬においても顕著な **TREK1** 活性は認められなかった (**Figure. 1**)。したがって、本実験系においては **μOR** 活性により **TREK1** 活性は引き起こされなかった。そのため、現在、これらの細胞を用いて新規鎮痛候補薬としての **TREK1 agonist** の化合物スクリーニングを行っているところである。

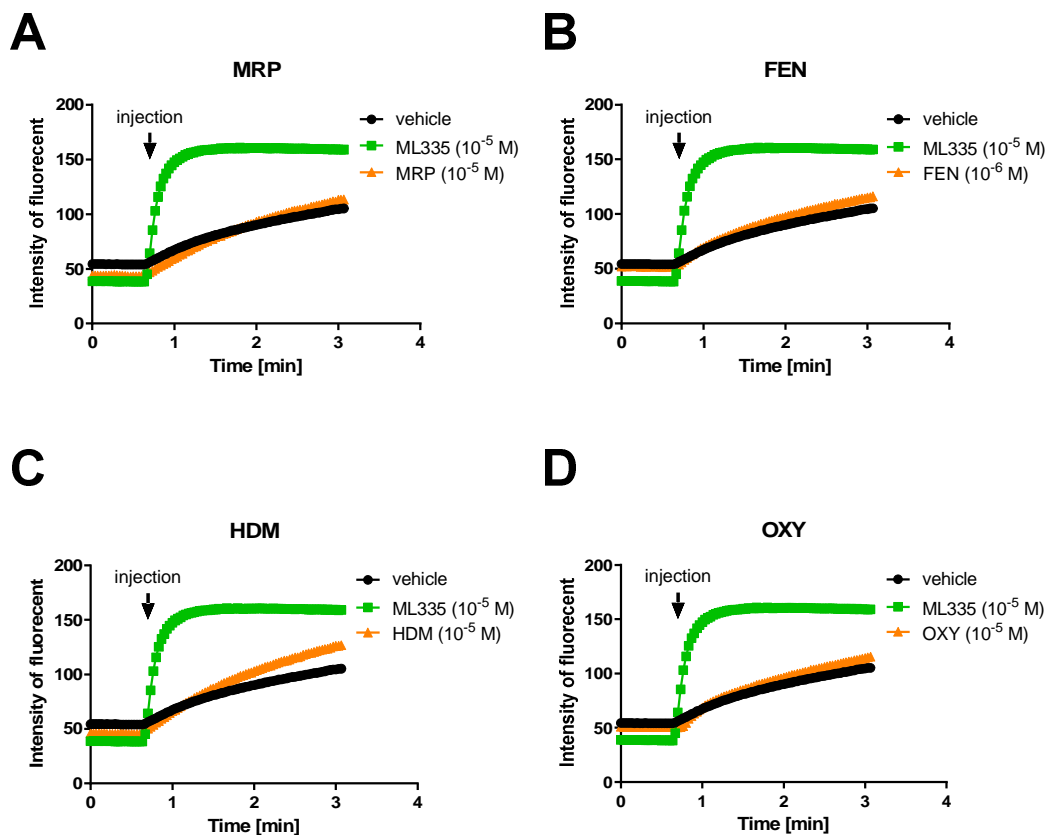


Figure 1. TREK1-μOR 安定発現 HEK293 細胞における TREK1 活性化剤 ML335 およびオピオイド鎮痛薬の TREK1 活性評価

細胞に **TREK1** 活性化剤 **ML335**, モルヒネ (**MRP, A**)、フェンタニル (**FEN, B**)、ヒドロモルフォン (**HDM, C**)、オキシコドン (**OXY, D**)を処置し、**TREK1** 活性を測定した。

(3) TRP チャンネルが関与する抗がん剤投与による末梢神経障害モデルマウスの確立

TRP チャンネルが関与する疼痛の解析モデルとして、抗がん剤 **carboplatin** による末梢神経障害モデルマウスを確立した。**carboplatin** 投与により **mechanical** および **cold allodynia** が引き起こされ、この疼痛は **TRPA1** 阻害剤 **HC-030031** により有意に抑制された。また、一次知覚神経の細胞体が存在する脊髄後根神経節の **TRPA1** 発現量を評価したところ、**control** 群と比較し **carboplatin** 投与群で有意な増加は認められなかった。そこで、**TRPA1** 安定発現細胞を用いて **TRPA1** 活性に対する **carboplatin** の効果について解析した。その結果、**carboplatin** 単独処置では **TRPA1** 活性を示さなかったが、**carboplatin** は **TRPA1 agonist** である **AITC** による **TRPA1** 活性を増強した。また、この増強作用は **cAMP-PKA-AKAP pathway** を介していることが明らかとなった。さらに、**carboplatin** 投与による **mechanical** および **cold allodynia** は **AKAP** 阻害剤により有意に抑制された。以上の結果により **carboplatin** による **mechanical** および **cold allodynia** は **cAMP-PKA-AKAP** 経路を介した **TRPA1** 活性増強作用を介していることが示唆された。本成果は *Int J Mol Sci* 誌に発表した (*Int J Mol Sci.* **20**, 3271, 2019.)。現在、同モデルマウスならびに坐骨神経部分結紮モデルラットを用いて、脊髄後根神経節細胞および脊髄における **TREK1** 発現変化等についても解析を行い、疼痛進展における **TREK1** の役割を解明しているところである。

<引用文献>

- (1) **Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Sifaka I. Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Comprehensive Review of the Current Literature. Pain Practice 12, 219-251, 2011.**
- (2) **Alloui A, Zimmermann K, Mamet J, Duprat F, Noël J, Chemin J, Guy N, Blondeau N, Voilley N, Rubat-Coudert C, Borsotto M, Romey G, Heurteaux C, Reeh P, Eschalier A, Lazdunski M. TREK-1, a K⁺ Channel Involved in Polymodal Pain Perception. EMBO 25, 2368-2376, 2006.**
- (3) **Devilliers M, Busserolles J, Lolignier S, Deval E, Pereira V, Alloui A, Christin M, Mazet B, Delmas P, Noel J, Lazdunski M, Eschalier A. Activation of TREK-1 by Morphine Results in Analgesia Without Adverse Side Effects. Nat Commun 4, 2941, 2013.**

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyano K, Shiraiishi S, Minami K, Sudo Y, Suzuki M, Yokoyama T, Terawaki K, Nonaka M, Murata H, Higami Y, Uezono Y.	4. 巻 20(13)
2. 論文標題 Carboplatin Enhances the Activity of Human Transient Receptor Potential Ankyrin 1 through the Cyclic AMP-Protein Kinase A-A-Kinase Anchoring Protein (AKAP) Pathways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E3271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/ijms20133271.	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 Manabe S, Miyano K, Fujii Y, Ohshima K, Yoshida Y, Nonaka M, Uzu M, Matsuoka Y, Sato T, Uezono Y, Morimatsu H.	4. 巻 140(2)
2. 論文標題 Possible biased analgesic of hydromorphone through the G protein-over -arrestin-mediated pathway: cAMP, CellKey, and receptor internalization analyses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 171-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jphs.2019.06.005.	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 Meguro, Y., Miyano, K., Hirayama, S., Yoshida, Y., Ishibashi, N., Ogino, T., Fujii, Y., Manabe, S., Eto, M., Nonaka, M., Fujii, H., Ueta, Y., Narita, M., Sata, N., Yada, T., Uezono, Y.	4. 巻 137
2. 論文標題 Neuropeptide oxytocin enhances μ opioid receptor signaling as a positive allosteric modulator.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 67-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.04.002.	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 Mori, T., Kuzumaki, N., Arima, T., Narita, M., Tateishi, R., Kondo, T., Hamada, Y., Kuwata, H., Kawata, M., Yamazaki, M., Sugita, K., Matsuzawa, A., Baba, K., Yamauchi, T., Higashiyama, K., Nonaka, M., Miyano, K., Uezono, Y., Narita, M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Usefulness for the combination of G-protein- and -arrestin-biased ligands of μ -opioid receptors: Prevention of antinociceptive tolerance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Pain	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1177/1744806917740030.	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 Kokubun, H., Takigawa, C., Miyano, K., Uezono, Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 A novel method for determination of methadone in the serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 649-651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1248/bpb.b17-00691.	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 Ohbuchi, K., Miyagi, C., Suzuki, Y., Mizuhara, Y., Mizuno, K., Omiya, Y., Yamamoto, M., Warabi, E., Sudo, Y., Yokoyama, A., Miyano, K., Hirokawa, T., Uezono, Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Ignavine: orthosteric enhancer of the μ opioid receptor.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 31748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep31748.	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52件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 クリニカルエッセンスに根ざした種々の難治性疼痛 (痛みのアンメットメディカルニーズ) を克服するための新規鎮痛薬開発 - そのup-to-date - .
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 末梢神経障害で起こるしびれ・痛みへの対応 漢方製剤の利用とそれを支える科学的エビデンス.
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 オキシトシンニューロン制御に関するオキシトシン受容体ならびにK ⁺ チャンネルに対するシグナル解析.
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上園保仁、宮野加奈子.
2. 発表標題 がん患者の生活の質の向上に貢献する漢方薬:基礎・臨床研究に基づく適切な処方選択.
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口あい、高森太郎、田崎若葉、大島佳織、唐木文霞、宮野加奈子、平山重人、羽田紀康、吉澤一巳、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 立体的かつ構造変化が容易な新規合成法の確立およびオピオイド受容体に対する効果の解析—新規医療用麻薬の開発を目指して—.
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋英希、吉田有輝、水口貴章、平山重人、宮野加奈子、樋上賀一、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 がん性疼痛のオピオイド鎮痛増強薬としてのOxytocinの有用性に関する研究.
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎若葉、高森太郎、田口あい、唐木文霞、宮野加奈子、羽田紀康、平山重人、藤井秀明、上園保仁。
2. 発表標題 立体的構造を有する創薬候補化合物ライブラリーを用いたオピオイド受容体およびTRP channelファミリーに対する活性評価 -新規鎮痛薬
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田有輝、高橋英希、小野晴香、目黒由行、宮野加奈子、野中美希、水口貴章、平山重人、小林正樹、藤井秀明、樋上賀一、上園保仁。
2. 発表標題 オキシトシンは μ および オピオイド受容体に対しpositive allosteric modulator (PAM)として作用する。
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松茜、真鍋星、宮野加奈子、中山大輔、大島佳織、吉田有輝、野中美希、黒田唯、溝渕有助、上園瑛子、上園保仁。
2. 発表標題 経皮吸収性を有する新規オピオイド製剤開発に向けた、各オピオイド受容体発現細胞を用いた基礎実験。
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊彩花、高橋直樹、染谷僚人、加賀谷龍、松嶋あおば、田口あい、大島佳織、石橋尚人、平山重人、宮野加奈子、伊藤謙之介、上園保
2. 発表標題 μ - オピオイド受容体ヘテロダイマー選択的作動薬創出を志向したCYM51010誘導体合成。
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田有輝、高橋英希、小野晴香、目黒由行、宮野加奈子、野中美希、水口貴章、平山重人、小林正樹、藤井秀明、樋上賀一、上園保仁.
2. 発表標題 オキシトシンは オピオイド受容体に対しpositive allosteric modulator (PAM)として作用する.
3. 学会等名 日本生理学会第249回生理学東京懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水口貴章、山崎杏美、高橋英希、吉田有輝、小野晴香、山内梨瑳、宮野加奈子、伊藤謙之介、上園保仁、藤井秀明.
2. 発表標題 オキシトシンが μ オピオイド受容体のPAM作用を示すために必要なアミノ酸部位の検討.
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真鍋星、宮野加奈子、溝淵有助、上園瑛子、大島佳織、小松茜、野中美希、松岡義和、佐藤哲文、森松博史、上園保仁.
2. 発表標題 2つの μ オピオイド受容体下流シグナル経路に対する医療用麻薬の及ぼす影響の比較解析.
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 吉田有輝、高橋英希、小野晴香、目黒由行、宮野加奈子、野中美希、水口貴章、平山重人、小林正樹、藤井秀明、樋上賀一、上園保仁.
2. 発表標題 オキシトシンの および オピオイド受容体に対するpositive allosteric modulator (PAM)の解析.
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 上園保仁.
2. 発表標題 クリニカルクエスチョンに根ざした種々の難治性疼痛（痛みのアンメットメディカルニーズ）を克服するための新規鎮痛薬開発～そのup-to-date～；.
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 末梢神経障害で起こるしびれ・痛みへの対応 漢方製剤の利用とそれを支える科学的エビデンス.
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 オキシトシンニューロン制御に関するオキシトシン受容体ならびにK ⁺ チャンネルに対するシグナル解析.
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上園保仁、宮野加奈子.
2. 発表標題 がん患者の生活の質の向上に貢献する漢方薬:基礎・臨床研究に基づく適切な処方選択.
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口あい、高森太郎、田崎若葉、大島佳織、唐木文霞、宮野加奈子、平山重人、羽田紀康、吉澤一巳、藤井秀明、上園保仁。
2. 発表標題 立体的かつ構造改変が容易な新規合成法の確立およびオピオイド受容体に対する効果の解析－新規医療用麻薬の開発を目指して－。
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋英希、吉田有輝、水口貴章、平山重人、宮野加奈子、樋上賀一、藤井秀明、上園保仁。
2. 発表標題 がん性疼痛のオピオイド鎮痛増強薬としてのOxytocinの有用性に関する研究。
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎若葉、高森太郎、田口あい、唐木文霞、宮野加奈子、羽田紀康、平山重人、藤井秀明、上園保仁。
2. 発表標題 立体的構造を有する創薬候補化合物ライブラリーを用いたオピオイド受容体およびTRP channelファミリーに対する活性評価 -新規鎮痛薬開発の基盤構築を目指して-。
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田有輝、高橋英希、小野晴香、目黒由行、宮野加奈子、野中美希、水口貴章、平山重人、小林正樹、藤井秀明、樋上賀一、上園保仁。
2. 発表標題 オキシトシンは μ および δ オピオイド受容体に対しpositive allosteric modulator (PAM)として作用する。
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松茜、真鍋星、宮野加奈子、中山大輔、大島佳織、吉田有輝、野中美希、黒田唯、溝渕有助、上園瑛子、上園保仁。
2. 発表標題 経皮吸収性を有する新規オピオイド製剤開発に向けた、各オピオイド受容体発現細胞を用いた基礎実験。
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊彩花、高橋直樹、染谷僚人、加賀谷龍、松嶋あおば、田口あい、大島佳織、石橋尚人、平山重人、宮野加奈子、伊藤謙之介、上園保仁、藤井秀明。
2. 発表標題 μ - オピオイド受容体ヘテロダイマー選択的作動薬創出を志向したCYM51010誘導体合成。
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田有輝、高橋英希、小野晴香、目黒由行、宮野加奈子、野中美希、水口貴章、平山重人、小林正樹、藤井秀明、樋上賀一、上園保仁。
2. 発表標題 オキシトシンは オピオイド受容体に対しpositive allosteric modulator (PAM) として作用する。
3. 学会等名 日本生理学会第249回生理学東京懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水口貴章、山崎杏美、高橋英希、吉田有輝、小野晴香、山内梨瑳、宮野加奈子、伊藤謙之介、上園保仁、藤井秀明。
2. 発表標題 オキシトシンが μ オピオイド受容体のPAM作用を示すために必要なアミノ酸部位の検討。
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Manabe, S., Miyano, K., Ogino, T., Ohshima, K., Uzu, M., Nonaka, M., Matsuoka, Y., Sato, T., Morimatsu, H., Uezono, Y.
2. 発表標題	Characterization of the properties of four opioid analgesics approved in Japan with cells stably expressing μ ORs using the CellKey™ and GloSensor™ cAMP assay systems.
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	Fujii, Y., Miyano, K., Oshima, K., Manabe, S., Someya, R., Yoshizawa, K., Morimatsu, H., Iseki, M., Inada, E., Uezono, Y.
2. 発表標題	Molecular characterization and comparison of the effects of several opioid agonists clinically used in Japan - Using the CellKey™ and internalization assays with stable cells expressing opioid μ , δ , or κ dimerized receptors.
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	上園保仁、宮野加奈子.
2. 発表標題	オピオイド依存・耐性を起こさない新薬開発をめざして -オピオイド受容体シグナル解析に基づく創薬-
3. 学会等名	第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会合同年会(招待講演)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	真鍋星、宮野加奈子、松岡義和、佐藤哲文、森松博史、上園保仁.
2. 発表標題	本邦における新規医療麻薬ヒドロモルフォンの特性の解析：他オピオイド製剤の特性との比較検討を通して.
3. 学会等名	日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 大島佳織、宮野加奈子、石橋尚人、大道容子、藤井百合子、真鍋星、宇津美秋、野中美希、藤井秀明、吉澤一巳、上園保仁。
2. 発表標題 各種医療用麻薬の鎮痛効果におけるオピオイド二量体受容体の役割- μ 、および新規作製 μ /二量体受容体安定発現細胞を用いた比較解析-
3. 学会等名 第12回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山大輔、鈴木啓介、川瀬由美、上田健二郎、小林英毅、宮野加奈子、上園保仁。
2. 発表標題 経皮吸収性を有する新規MOR agonistの創出。
3. 学会等名 第12回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山大輔、鈴木啓介、川瀬由美、上田健二郎、小林英毅、宮野加奈子、上園保仁。
2. 発表標題 経皮吸収性を指向した化合物スクリーニングによる新規 μ オピオイド受容体アゴニストの創出。
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井百合子、宮野加奈子、大島佳織、真鍋星、染谷僚人、吉澤一巳、森松博史、井関雅子、稲田英一、上園保仁。
2. 発表標題 医療用麻薬及び μ / オピオイド受容体作動薬による各種オピオイド受容体の活性評価。
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uezono, Y., Meguro, Y., Miyano, K., Hirayama, S., Ogino, T., Ishibashi, N., Yoshida, Y., Fujii, H., Higami, Y.
2. 発表標題 Oxytocin involvement of μ -opioid receptor-mediated analgesia and relationship between functions of oxytocin and kamikihito, a Japanese kampo medicine.
3. 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上園保仁、宮野加奈子.
2. 発表標題 オピオイドの効かないがん患者の疼痛に対する新規治療法確立のための基礎研究.
3. 学会等名 第37回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮野加奈子、大道容子、石橋尚人、今井康太、荻野拓海、野中美希、南浩一郎、平山重人、吉澤一巳、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 ヒドロモルフォンのオピオイド受容体を介した薬理学的特性の解析-既存の医療用麻薬との比較-
3. 学会等名 第11回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮野加奈子、池畑農、白石成二、隠岐勝幸、上園保仁.
2. 発表標題 脂肪組織または臍帯組織由来ヒト間葉系幹細胞の全身性投与は神経障害性疼痛を緩和する.
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第51回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮野加奈子、池畑農、隠岐勝幸、白石成二、野中美希、宇津美秋、上園保仁.
2. 発表標題 脂肪組織および臍帯組織由来ヒト間葉系幹細胞は神経障害性疼痛を改善させる.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池畑農、宮野加奈子、大島佳織、吉田有輝、隠岐勝幸、白石成二、野中美希、宇津美秋、吉澤一巳、樋上賀一、上園保仁.
2. 発表標題 間葉系幹細胞の全身性投与は神経障害性疼痛を緩和する.
3. 学会等名 第137回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芦沢夏鈴、梅本翔、染谷僚人、唐木文霞、江藤萌子、野中美希、宇津美秋、宮野加奈子、平山重人、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 立体的かつ構造変化が容易な創薬候補化合物群の探索 -CellKey™アッセイシステムを用いて-
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 染谷僚人、芦沢夏鈴、江藤萌子、平山重人、伊藤謙之介、宇津美秋、野中美希、宮野加奈子、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 モルヒネの3次元構造をもとに設計された新規化合物の各オピオイド受容体に対するアゴニスト活性の解析-CellKey™システムによる細胞アッセイを用いて-
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮野加奈子、松出知子、大栗宝子、南浩一郎、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 解熱鎮痛薬アセトアミノフェンおよびその代謝産物AM404は医療用麻薬によるオピオイド受容体活性を増強する.
3. 学会等名 第129回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松出知子、根本悦子、横山明信、西村瞳、川合田恵美、佐藤汐莉、江藤萌子、大栗宝子、宮野加奈子、白石成二、平山重人、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 Acetaminophenおよびその代謝産物AM404の種々のオピオイド受容体作動薬に対する効果の解析－新規ラベルフリーCellKey™アッセイシステムを用いて－.
3. 学会等名 第134回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大栗宝子、川合田恵美、根本悦子、石橋尚人、大道容子、宮野加奈子、山川央、平山重人、白石成二、長瀬隆弘、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 オピオイド耐性に関与するオピオイド受容体インターナリゼーションへのAcetaminophenおよびAM404の効果解析－可視化Halotagオピオイド受容体を用いて－.
3. 学会等名 第134回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 上野正義、平山重人、唐木文霞、伊藤謙之介、大栗宝子、松出知子、宮野加奈子、上園保仁、藤井秀明.
2. 発表標題 オピオイド受容体PAMを志向したAM404類縁体の合成研究.
3. 学会等名 第60回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 宮野加奈子、江藤萌子、野中美希、横山徹、白石成二、上園保仁.
2. 発表標題 がん性疼痛コントロールの向上を目指した解熱鎮痛薬Acetaminophenおよびその代謝産物AM404の薬理作用の解析.
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大道容子、大栗宝子、川合田恵美、根本悦子、横山明信、宮野加奈子、山川央、松出知子、江藤萌子、佐藤汐莉、平山重人、野中美希、南浩一郎、横山徹、白石成二、長瀬隆弘、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 オピオイド耐性に関連するオピオイド受容体インターナリゼーションへのAcetaminophenおよびAM404の効果解析ー可視化Halotag融合オピオイド受容体発現細胞を用いて.
3. 学会等名 第69回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 荻野拓海、上野正義、松出知子、根本悦子、平山重人、横山明信、大栗宝子、川合田恵美、宮野加奈子、江藤萌子、佐藤汐莉、野中美希、白石成二、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 Acetaminophenの有効代謝産物であるAM404の誘導体による μ 、 κ オピオイド受容体への効果の解析.
3. 学会等名 第69回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 宮野加奈子、松出知子、大栗宝子、荻野拓海、大道容子、江藤萌子、野中美希、横山徹、白石成二、樋上賀一、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 解熱鎮痛薬Acetaminophenおよびその代謝産物AM404のオピオイド受容体活性に対する効果～がん性疼痛コントロールの向上を目指して～.
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石橋尚人、倉田眞治、大道容子、荻野拓海、大栗宝子、松出知子、江藤萌子、宮野加奈子、野中美希、南浩一郎、藤井秀明、樋上賀一、鮎瀬卓郎、上園保仁.
2. 発表標題 麻酔および緩和ケアで用いられるレミフェンタニルおよびフェンタニルの薬理学的特性解析とその比較.
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下堀知香、大淵勝也、水原康晴、鈴木康之、大宮雄司、山本雅浩、宮野加奈子、上園保仁、広川貴次.
2. 発表標題 ブシ末含有成分であるイグナピンは、オピオイドレセプターに対するアロステリック制御を介して鎮痛効果を発揮する.
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Uezono, Y., Miyano, K.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer Science	5. 総ページ数 264 (19-36)
3. 書名 Methods in Pharmacology and Toxicology, Herbal Medicines.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立がん研究センター がん患者病態生理研究分野 論文業績 https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer_pathophysiology/paper/index.html

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
研究 分 担 者	上園 保仁 (Uezono Yasuhito) (20213340)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長 (82606)	