

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07404

研究課題名（和文）オピオイド製剤の耐性、副作用発現を克服する新規 μ / 二量体特異的アゴニストの創製

研究課題名（英文）Development of novel, specific heterodimerized opioid agonists with less tolerance and side effects

研究代表者

上園 保仁 (Uezono, Yasuhiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：20213340

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：近年オピオイド μ および 受容体で形成される μ / 二量体化受容体アゴニストが耐性、および副作用を引き起こしにくいことが報告された。研究代表者は、 μ / 二量体選択的アゴニストを新規に合成しスクリーニングを行った。その結果、 μ および 受容体への親和性が低く、 μ / 二量体化受容体に対しては高親和性の選択的アゴニスト4種類を同定することができた。さらに本化合物をリードとして新たな化合物を10種類作製し、同化合物の特性をさらに詳しく解析している。今後は動物実験等を行い、最適化された化合物の企業への導出活動を行っていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの痛みの軽減等に広く用いられている医療用オピオイド麻薬は副作用が必発であるため、副作用の少ない新規オピオイド製剤の開発が求められている。オピオイド μ および 受容体からなる二量体化受容体のアゴニストが副作用の少ないオピオイド製剤となるという基礎研究を元に、現在世界中で μ / 二量体特異的アゴニストの開発が行われている。今回の研究において、オピオイド μ / 二量体受容体特異的アゴニストを複数合成することができた。同アゴニストを企業導出することで新規オピオイド製剤の開発の道が開けると信じる。

研究成果の概要（英文）：Recent progress has shown that agonists for dimerized opioid μ / receptors formed by μ and receptors are less likely to cause tolerance and side effects. The principal investigator synthesized novel prospective μ / compounds and screened them as μ / dimer-selective agonists. As a result, we were able to identify four selective agonists with high affinity for μ / dimerized receptors but low affinity for μ and receptors. Furthermore, ten of new compounds have also been constructed by using four agonists as lead compounds. In the future, by using these candidates, we will conduct animal experiments and carry out for licensing out of optimized compounds to pharmaceutical companies to launch next novel opioids with less side effects.

研究分野：疼痛学

キーワード：オピオイド受容体 GPCR 二量体 オピオイド耐性 μ / ヘテロマー

1. 研究開始当初の背景

医療用麻薬のターゲットであるオピオイド受容体はGタンパク共役型受容体(GPCR)ファミリーに属する。近年GPCRは単量体のみならず、ヘテロ二量体としても生体に存在することが知られてきた。 μ 、 δ 、 κ で構成されるオピオイド受容体は μ / δ 二量体化受容体(μ / δ 受容体)を形成することが明らかになり、 μ 受容体完全欠損ノックアウトマウスは、オピオイド受容体の発現に変化はないにも関わらず、選択的アゴニストであるデルトロフィン₁の鎮痛効果が激減すること、加えて μ / δ 受容体の形成を阻害するペプチドよりモルヒネの鎮痛耐性が修飾されることがわかり、モルヒネ鎮痛耐性を含めた薬理作用に μ / δ 受容体を介するシグナルが重要な役割を果たしていることが明らかとなった(PNAS, 110: 12072, 2013, Br J Pharmacol, 171: 4155, 2014)。

これまでに私たちは、 μ / δ 受容体が二量体化受容体として機能することをFluorescence Resonance Energy Transfer (FRET)法による可視化、および二量体化オピオイド受容体の活性化のみをアッセイできるシステムを開発し明らかにしてきた。加えて μ 、 δ 受容体を1:1で安定共発現する細胞を構築し、 μ / δ 受容体を含む二量体化GPCRの総合的解析を行ってきた。特にオピオイド受容体やGABA_B受容体など、Gi/o蛋白に共役する受容体の活性を、96wellプレートをを用い刺激後の細胞のインピーダンスを測定することで迅速かつ高感度に評価できるシステム(CellKey™システム)を開発し、これまで10年にわたりGPCRアッセイに活用してきた。

本研究では、北里大学薬学部藤井教授による新規オピオイド化合物合成セオリーに基づいて合成された化合物を用いて、CellKey™システムにより μ / δ 受容体特異的アゴニストのスクリーニングを行う。そしてML335の特性を上回る μ / δ アゴニストを同定する。これまでのスクリーニングで、ML335の特性を上回るアゴニスト(μ / δ 受容体に高親和性を有し、かつ μ 、 δ 受容体それぞれには低親和性である化合物)を複数同定している。これらの候補化合物の鎮痛効果を動物実験により評価する。並行して、有望なシーズの確保のため、3Dシミュレーション設計に基づく更なる化合物合成を展開する。最終的に開発候補として絞られた化合物を用いて、鎮痛薬製薬企業数社に共同研究あるいは導出の提案を行い、協力して非臨床試験を完遂させ、First in human (FIH)試験を行う。本研究ではこの段階まで研究を進めるための細胞を用いた基盤研究までを行う。

2. 研究の目的

本研究は「オピオイド製剤の耐性、副作用発現を克服する新規 μ / δ 二量体特異的アゴニストの創製」を行う。オピオイド鎮痛薬は長期使用により耐性および副作用を惹起し、オピオイド製剤を長期に用いる患者にとって大きな問題となっている。近年オピオイド μ / δ 受容体選択的作動薬ML335は、耐性、副作用を引き起こしにくいことが報告され、 μ / δ 特異的アゴニストの開発がモルヒネ耐性、副作用を有する患者に福音となる可能性が提唱された(PNAS, 110: 12072, 2013)。しかし報告されたML335はパーシャルアゴニストにとどまり、また現時点で臨床開発は行われていない。 μ 、 δ 、 μ / δ 二量体発現細胞を用い研究代表者のアッセイシステムで薬物特性を解析したところ、ML335はefficacy, potencyは共に低く、 μ / δ 受容体選択性も十分とは言えないことが判明した。そこで、北里大学藤井研究室で合成された、 μ および δ 受容体アゴニストの骨格を元に新たな概念で設計された新規化合物を用い、 μ / δ 受容体アッセイを行ったところ、ML335の特性を上回る作動活性、 μ / δ 受容体選択性を有する化合物を複数見出すことができた。同合成法に基づいた新規化合物は、現在臨床使用されているオピオイド鎮痛薬の特性を上回る耐性・副作用の少ない薬物の創出に繋がる。さらにCellKey™アッセイは μ / δ 受容体にとどまらず多くの有益なオピオイドリガンドを創製する重要なツールになると考えられ、両手法の統合による二量体化受容体アゴニストスクリーニングは新薬創製の大きなツールとなると考えられる。

3. 研究の方法

研究代表者は、 μ および δ 受容体を1:1で共発現する細胞を構築した(図1)。また二量体化GPCRアッセイとしてCellKey™システムを確立した。今回オピオイド骨格に基づく新規概念に基づいて合成された化合物および当研究分野のCellKey™アッセイ法を組み合わせ、構築した細胞系を用いてML335の特性を上回る新規 μ / δ 受容体特異的アゴニストを同定する。

藤井グループの作製した化合物約120種をCellKey™システムで評価中である(代表例:図2)が、すでにML335活性を上回る複数の化合物を複数同定している。

ML335はCellKey™によるアッセイにおいて、 μ 、 δ ともに親和性はあるも低親和性で

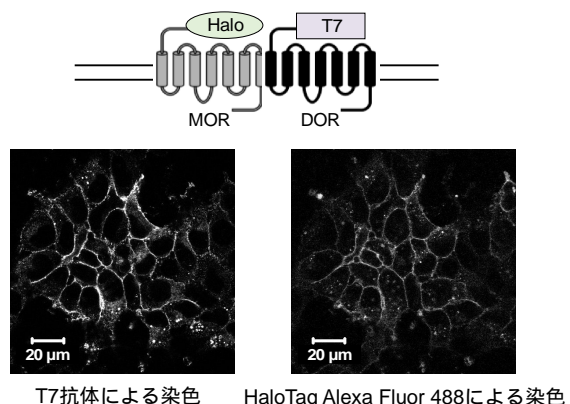


図1: μ / δ 受容体を1:1で発現する安定発現HEK293細胞

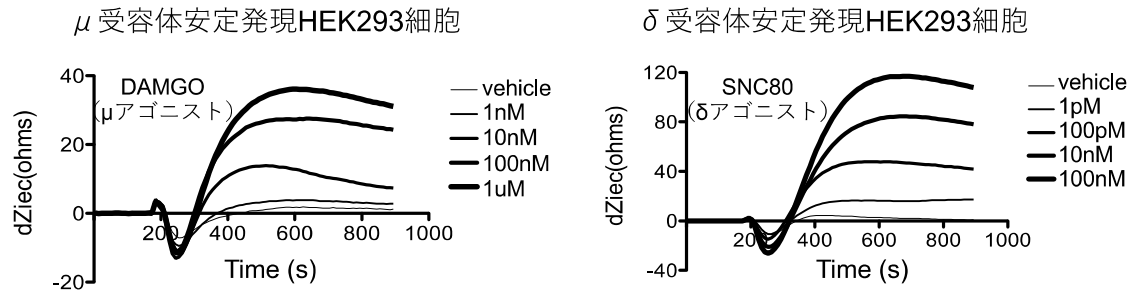


図2: 各受容体選択的アゴニストによる CellKey™ アッセイ

あることがわかった。さらに μ / 受容体発現細胞においても必ずしも μ / に高親和性でないことが明らかとなった。申請者が現在までに見出している候補化合物は μ 、 に低親和性であり、ML335 と比較し μ / 受容体には高親和性である。このように、1) ML335 を上回る μ / 活性を有し、2) μ 、 単体受容体に対し低親和性を示す特性を条件として、合成されたすべての化合物のスクリーニングを行う。さらに本条件で同定された化合物を用いて、構造の 3D シミュレーションを行い、 μ / 受容体作動活性に必要な官能基、配向性等の情報を決定し、新たな化合物設計および合成を継続する（藤井）。それらの化合物を再度 CellKey™ で評価する（上園、宮野）。

初年度および 2 年度目は新たな化合物（藤井）を用い、 μ / により特異的な化合物同定を行う（上園、宮野）。最終年度は細胞実験の結果をもとに最終開発候補化合物を決定し（上園、宮野）共同研究もしくは企業導出の可能性について複数の企業との交渉も計画している（上園）。本研究により将来の、オピオイド耐性および副作用の少ない新規オピオイド鎮痛薬の上市への基盤を構築する。

4. 研究成果

(1) μ / 二量体化オピオイド受容体安定発現細胞を用いた CellKey™ アッセイ

μ / 二量体化受容体安定発現細胞作製

HaloTag を N 末に結合させた μ 受容体および T7 tag を N 末に結合させた 受容体クローンを HEK293 細胞に導入し、両受容体を 1:1 で発現する安定発現細胞を構築した（図 1）。

μ 受容体、 受容体、 μ / 受容体の活性をリアルタイムでアッセイできる CellKey™ システムの構築

アゴニスト刺激による受容体活性化を細胞の伸縮度合（インピーダンス）で測定できる CellKey™ を用い各受容体発現細胞の刺激後のインピーダンスを測定し、受容体活性化の指標とした（図 2）。

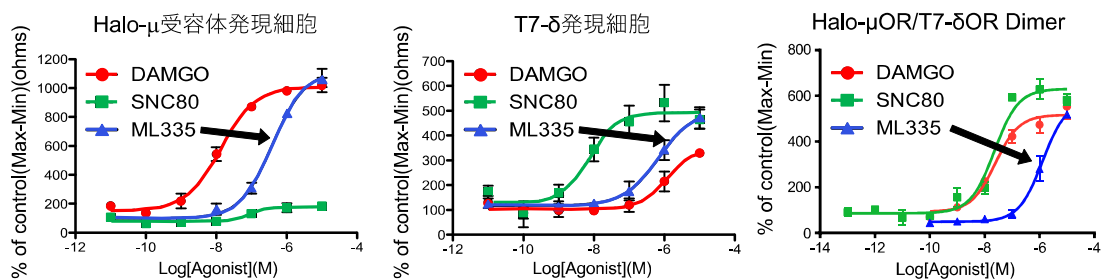


図 3: ML335 の μ -および δ -受容体安定発現細胞を用いた活性 (CellKey™ アッセイ)

図 4: μ / 受容体安定発現細胞における ML335 の効果 (CellKey™ アッセイ)

CellKey™ システムを用いての μ / 二量体化受容体特異的アゴニストのスクリーニング

2013 年に μ / 二量体化特異的アゴニストとして報告された ML335 を positive control として ML335 活性を上回るアゴニストのスクリーニングを行った。

μ / 二量体化受容体アゴニストとしての ML335、 μ 受容体アゴニスト DAMGO および 受容体アゴニスト SNC80 を用いた CellKey™ アッセイ

上記実験の結果を図 3 および図 4 に示す。ML335 は μ / 二量体化受容体アゴニストとして特異性が高いものではなく（ μ 、 受容体にも反応する、図 3）また μ / 二量体化受容体アゴニストとしては低親和性であること（図 4）がわかった。

ML335 の μ / 二量体受容体活性化を上回る μ / 特異的アゴニストのスクリーニング

図 5 に示されるように、ML335 の活性を上回る 4 つのアゴニストを同定した（図 5）。これらの 4 アゴニストをリード化合物としてさまざまな特徴のある化合物を作製し、現時点で 4 アゴニストの活性をさらに上回る 10 化合物を同定できた（data not shown）。

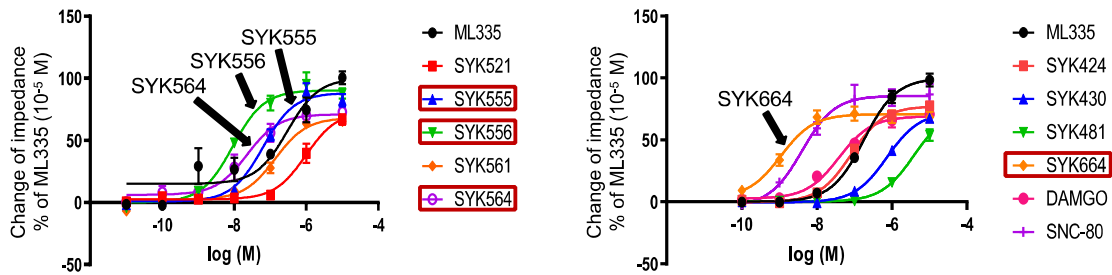


図 5: μ / 受容体安定発現細胞を用いた ML335 の作用を上回る 4 つの化合物の同定 (CellKey™ アッセイ)

(2) μ / 二量体化受容体の三次元構造を元にしたリガンド (μ / 二量体化受容体特異的アゴニスト) の開発

μ / 二量体化受容体特異的アゴニストの文献による解析

これまでに報告されていた μ / 二量体化受容体特異的アゴニスト (ML355) の特性を上回るリガンド MP135 (J Med Chem, 63: 13618, 2020) が報告された。現在、MP135 を新規に合成し、 μ / に対する特性を CellKey™ にて比較中である。

μ / 二量体化受容体の三次元構造解明および特異的抗体の作製

μ / 二量体化受容体の三次元構造の解析ならびに特異的抗体の作製に取り組んでいる。関西医科大学、産業技術総合研究所、東北大学、および化合物を合成した北里大学との共同研究を締結し、各人の得意分野を生かした協働の可能性について現在 Web 会議を通してディスカッションを行っている (2021 年 3 月～)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Horishita Takafumi, Ogata Yuichi, Horishita Reiko, Fukui Ryo, Moriwaki Kuniaki, Ueno Susumu, Yanagihara Nobuyuki, Uezono Yasuhito, Sudo Yuka, Minami Kouichiro	4. 巻 142
2. 論文標題 Carvacrol inhibits the neuronal voltage-gated sodium channels Nav1.2, Nav1.6, Nav1.3, Nav1.7, and Nav1.8 expressed in <i>Xenopus</i> oocytes with different potencies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 140 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.12.009	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 Miyano Kanako, Ohbuchi Katsuya, Sudo Yuka, Minami Kouichiro, Yokoyama Toru, Yamamoto Masahiro, Uzu Miaki, Nonaka Miki, Shiraishi Seiji, Murata Hiroaki, Higami Yoshikazu, Uezono Yasuhito	4. 巻 143
2. 論文標題 A novel method for evaluating activity of transient receptor potential channels using a cellular dielectric spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 320 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.05.001	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 Miyano Kanako, Manabe Sei, Komatsu Akane, Fujii Yuriko, Mizobuchi Yusuke, Uezono Eiko, Ohshima Kaori, Nonaka Miki, Kuroda Yui, Narita Minoru, Uezono Yasuhito	4. 巻 20
2. 論文標題 The G Protein Signal-Biased Compound TRV130; Structures, Its Site of Action and Clinical Studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Topics in Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2822 ~ 2829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1568026620999201027224229	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 Tomohisa, Takemura Yoshinori, Arima Takamichi, Iwase Yoshiyuki, Narita Michiko, Miyano Kanako, Hamada Yusuke, Suda Yukari, Matsuzawa Akinobu, Sugita Kazuyuki, Matsumura Shoki, Sasaki Shigeru, Yamauchi Takayasu, Higashiyama Kimio, Uezono Yasuhito, Yamazaki Mitsuaki, Kuzumaki Naoko, Narita Minoru	4. 巻 534
2. 論文標題 Further investigation of the rapid-onset and short-duration action of the G protein-biased μ -ligand olliceridine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 988 ~ 994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.10.053	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 Uzu Miaki, Nonaka Miki, Miyano Kanako, Sato Hiromi, Kurebayashi Nagomi, Yanagihara Kazuyoshi, Sakurai Takashi, Hisaka Akihiro, Uezono Yasuhito	4. 巻 140
2. 論文標題 A novel strategy for treatment of cancer cachexia targeting xanthine oxidase in the brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 109 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.04.005	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 Manabe Sei, Miyano Kanako, Fujii Yuriko, Ohshima Kaori, Yoshida Yuki, Nonaka Miki, Uzu Miaki, Matsuoka Yoshikazu, Sato Tetsufumi, Uezono Yasuhito, Morimatsu Hiroshi	4. 巻 140
2. 論文標題 Possible biased analgesic of hydromorphone through the G protein-over -arrestin-mediated pathway: cAMP, CellKeyTM, and receptor internalization analyses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	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) 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 Karakai Fumika, Umemoto Sho, Ashizawa Karin, Oki Tomoya, Sato Noriko, Ogino Takumi, Ishibashi Naoto, Someya Ryoto, Miyano Kanako, Hirayama Shigeto, Uezono Yasuhito, Fujii Hideaki	4. 巻 14
2. 論文標題 A New Lead Identification Strategy: Screening an sp3 rich and Lead like Compound Library Composed of 7 Azanorbornane Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 1840 ~ 1848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201900398	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 Horishita Takafumi, Ogata Yuichi, Horishita Reiko, Fukui Ryo, Moriwaki Kuniaki, Ueno Susumu, Yanagihara Nobuyuki, Uezono Yasuhito, Sudo Yuka, Minami Kouichiro	4. 巻 142
2. 論文標題 Carvacrol inhibits the neuronal voltage-gated sodium channels Nav1.2, Nav1.6, Nav1.3, Nav1.7, and Nav1.8 expressed in Xenopus oocytes with different potencies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 140 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.12.009	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 Miyano Kanako, Ohshima Kaori, Suzuki Nozomi, Furuya Saho, Yoshida Yuki, Nonaka Miki, Higami Yoshikazu, Yoshizawa Kazumi, Fujii Hideaki, Uezono Yasuhito	4. 巻 7
2. 論文標題 Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates Its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2020.00005	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 Matsubara Takehiro, Satoh Katsuya, Homma Takujiro, Nakagaki Takehiro, Yamaguchi Naohiro, Atarashi Ryuichiro, Sudo Yuka, Uezono Yasuhito, Ishibashi Daisuke, Nishida Noriyuki	4. 巻 525
2. 論文標題 Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca ²⁺ signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 447 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.102	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 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) 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 Horishita T, Yanagihara N, Ueno S, Okura D, Horishita R, Minami T, Ogata Y, Sudo Y, Uezono Y, Kawasaki T.	4. 巻 137
2. 論文標題 The neurosteroid allopregnanolone sulfate inhibits Nav1.3 subunit-containing voltage-gated sodium channels, expressed in <i>Xenopus</i> oocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 93-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.01.010	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 Meguro Y, Miyano K, Hirayama S, Yoshida Y, Ishibashi N, Ogino T, Fujii Y, Manabe S, Eto M, Nonaka M, Fuji, 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 Komatsu, T, Katsuyama S, Uezono Y, Sakurada C, Tsuzuki M, Hamamura K, Bagetta G, Sakurada S, Sakura T	4. 巻 686
2. 論文標題 Possible involvement of the peripheral μ -opioid system in antinociception induced by bergamot essential oil to allodynia after peripheral nerve injury.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 127-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.08.053	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, Honma M, Miyano K, Uezono Y	4. 巻 11
2. 論文標題 A novel method for determination of tapentadol in the serum of cancer patients by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Pharm Palliat Care Sci	6. 最初と最後の頁 131-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 黒田唯、野中美希、宮野加奈子、小松茜、稲田英一、上園保仁。
2. 発表標題 新規エンドセリン A受容体拮抗薬によるオピオイドの鎮痛増強作用のメカニズムの解析。
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松茜、真鍋星、中山大輔、黒田唯、稲田英一、上園保仁.
2. 発表標題 経皮吸収性を有するオピオイド製剤開発に向けた新規鎮痛薬化合物の薬理学的特性の評価.
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上園保仁、宮野加奈子.
2. 発表標題 痛み神経のみを選択的に抑制する新規化合物を用いた、副作用の少ないがん疼痛および術後疼痛鎮痛薬の開発.
3. 学会等名 日本区域麻酔学会第7回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 アカデミアおよび企業発のシーズをどのように育てていくか？～創薬開発遂行に必須の「双方向性適性マッチング」.
3. 学会等名 第143回日本薬理学会関東部会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮野加奈子、橋立智美、人見涼露、山本将大、小野堅太郎、進藤英雄、成田年、上園保仁.
2. 発表標題 アカデミアシーズおよび企業シーズを元にした新規鎮痛薬開発 その事例をもとに .
3. 学会等名 第143回日本薬理学会関東部会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 アカデミア(研究所)発の創薬とその工夫.
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第54回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田唯、野中美希、宮野加奈子、上園瑛子、藤井百合子、溝淵有助、上園保仁.
2. 発表標題 新規エンドセリンA受容体拮抗薬は疼痛下で起こるモルヒネの減弱作用を改善する.
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第54回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上園保仁、宮野加奈子、小松茜、溝淵有助、上園瑛子、山口政広、唐澤佑輔、大島佳織、黒田唯、野中美希.
2. 発表標題 オピオイド創薬の新たな潮流～副作用の少ないオピオイド治療法をめざして～.
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田唯、野中美希、小松茜、上園瑛子、溝淵有助、上園保仁、山口敬介、井関雅子.
2. 発表標題 エンドセリンA受容体を介した疼痛メカニズムの解明とその拮抗薬の新規鎮痛薬としての開発の可能性の検討.
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口政広、宮野加奈子、根本徹、原田幸昌、今出慧海、野村俊宗、唐澤佑輔、大島佳織、上園瑛子、小松茜、平山重人、藤井秀明、上園保仁、山口敬介、井関雅子。
2. 発表標題 受容体アゴニスト、ナルフラフィン新規誘導体の 受容体活性評価 ～副作用の少ない新規鎮痛薬の開発を目指して～。
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 唐澤佑輔、宮野加奈子、山内梨瑳、水口貴章、上園瑛子、小松茜、黒田唯、大島佳織、野中美希、山口政広、藤井秀明、上園保仁、山口敬介、井関雅子。
2. 発表標題 ホウレン草由来ペプチドビスコリンのオピオイド受容体活性評価～副作用の少ない新規鎮痛薬の開発を目指して～。
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上園瑛子、溝淵有助、宮野加奈子、村田寛明、井関雅子、上園保仁。
2. 発表標題 レミフェンタニルおよびフェンタニルによるオピオイド受容体脱感作様式の解析：オピオイド受容体発現細胞を用いて。
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸元くるみ、吉田有輝、宮野加奈子、上園保仁。
2. 発表標題 難治性慢性疼痛克服をめざした新規鎮痛薬の開発～Platelet activating factor (PAF)-pain loopを遮断する天然化合物および低分子化合物のスクリーニング～。
3. 学会等名 第49回日本慢性疼痛学会
4. 発表年 2020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 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 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 Meguro Y, Miyano K, Hirayama S, Fujii H, Ueta Y, Sata N, Yada T, Uezono Y.
2. 発表標題 Neuropeptide oxytocin enhances μ opioid receptor signaling as a positive allosteric modulator.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 GABAB受容体を介する細胞シグナル機構：そのup-to-date.
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 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 黒田唯、野中美希、村山尚、呉林なごみ、小川治夫、小松茜、宮野加奈子、櫻井隆、上園保仁.
2. 発表標題 新規エンドセリン A受容体拮抗薬による μ オピオイド受容体を介したモルヒネの鎮痛増強作用メカニズムの解析.
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 江藤萌子、宮野加奈子、大宮雄司、樋上賀一、上園保仁
2. 発表標題 がん患者のQOL向上のための漢方薬の応用～口内炎治癒を促進する半夏瀉心湯の作用メカニズムの解明～
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
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 上園保仁
2. 発表標題 基礎から考えるオピオイドの功罪
3. 学会等名 第12回日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
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 、 δ および新規作製 μ / δ 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 岩澤佑典、中浜萌、篠原麻実、濱田祐輔、成田道子、葛巻直子、上園保仁、成田年
2. 発表標題 ヒドロモルフォンの分子薬理学的プロファイリングの解析と臨床応用への提案
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 上園保仁
2. 発表標題 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40回日本疼痛学会（招待講演）
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 上園保仁、宮野加奈子
2. 発表標題 抗がん剤による副作用を軽減する漢方薬 基礎・臨床研究による科学的エビデンスに基づく適切な処方選択
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018・第26回クリニカルファーマシーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018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_1 ; or μ_2 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 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 濱田祐輔、中浜萌、成田道子、岩澤佑典、篠原麻実、浅野克倫、山崎光章、余宮きのみ、葛巻直子、上園保仁、成田年
2. 発表標題 ヒドロモルフォンの分子薬理学的プロファイリングと行動薬理学的表現系との相関解析
3. 学会等名 第38回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	宮野 加奈子 (Miyano Kanako) (50597888)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・主任研究員 (82606)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------