

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10110

研究課題名(和文) 難治性疼痛治療薬，血小板活性化因子合成酵素阻害薬の疼痛治療戦略と歯科領域への応用

研究課題名(英文) Therapeutic strategies for the treatment of intractable pain, platelet-activating factor synthase inhibitors, and their use in the field on dentistry

研究代表者

本山 直世 (Motoyama, Naoyo)

広島大学・医系科学研究科(歯)・専門研究員

研究者番号：70509661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは、血小板活性化因子(PAF)が脊髄で疼痛の発症と維持に重要な役割を果たすこと、PAF阻害薬が強力な鎮痛作用を有していることを報告してきた。本研究では、誘導型PAF合成酵素LPCAT2の発現誘導あるいは活性化を介したPAF産生のpositive feedback loopによる持続したPAF産生亢進が疼痛の発症と難治化(維持)機構に寄与するとの作業仮説。および、このfeedback loopを断ち切る処置で疼痛の難治化の防止(恒久的な疼痛緩和)という新しい治療戦略の妥当性を示すことができた。LPCAT2阻害薬は全く新しい作用機序を持つ新規鎮痛薬開発のシードとして期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、LPCAT2阻害という新しい作用機序を持つ治療薬の創薬が実現化すると種々の難治性疼痛性疾患の『難治性疼痛からの解放』や『先行除痛』、『痛み記憶回避』への道を開く、新たな治療戦略を構築する基盤を与えるものである。と同時にブロックバスターになる可能性も期待される。さらには健康長寿(『社会への参画』)の実現に大きく寄与する。それは、痛みの克服、さらには活力ある高齢社会、先制医療の実現をもたらす包括的研究としても意義が高く、医学的、社会的貢献度は非常に高いものがある。

研究成果の概要(英文)：We have reported that platelet-activating factor (PAF) plays an important role in the onset and maintenance of pain in the spinal cord and that PAF inhibitors have potent analgesic properties. In this study, we hypothesized that a positive feedback loop of PAF production via induction of expression or activation of LPCAT2, an inducible PAF synthase, contributes to the onset and intractable (maintenance) mechanism of pain. LPCAT2 inhibitors are expected to be a seed for the development of new analgesics with a completely new mechanism of action.

研究分野：歯科保存学

キーワード：血小板活性化因子(PAF) 誘導型PAF合成酵素(LPCAT2) LPCAT2阻害薬 疼痛の発生と維持(難治化)機構 新規鎮痛薬の開発

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

難治性疼痛に苦しむ患者は非常に多く、日本も含め、先進国の成人の約 20% が慢性の痛みで苦しんでいるといわれており、社会的損失も膨大である。このような痛みに対しては非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やモルヒネといった既存の鎮痛薬が奏効せず、従来の鎮痛薬とは作用機序の異なった新しい治療薬・治療法の開発が待たれている。申請者らは血小板活性化因子 (PAF) が脊髄で疼痛の発症に寄与しており (*Pain* 111:351-359, 2004)、その機序に脊髄抑制性グリシン神経の変調 (脱抑制) が関係すること (*Pain* 138:525-536, 2008)、さらに、PAF 受容体阻害薬が神経障害性疼痛やがん性疼痛に長期間持続性の優れた鎮痛効果を有することを報告してきた (特許番号: 第 5954790; *Eur J Pain* 17:1156-1167, 2013)。近年、PAF 合成酵素 LPCAT1 および LPCAT2 がクローニングされた。LPCAT1 は恒常的に発現して PAF の生理機能に関係しており、LPCAT2 は誘導型酵素で、マクロファージ、好中球に強く発現して、炎症時に誘導・活性化されることが明らかとなり、病態に機能するとされる (Shindo et al., *J Biol Chem*, 2007)。PAF は免疫担当細胞やグリア細胞を活性化し、PAF を産生・遊離するという positive feedback loop が存在することも知られている。

申請者らは一連の研究から、脊髄 LPCAT2 のノックダウンにより『永続的な疼痛緩和作用』を見出し、『難治性疼痛発症時には脊髄で LPCAT2 が誘導され、PAF 産生が持続的に亢進される。このことが疼痛の発症と維持 (難治化) に寄与』するとの作業仮説を導くに至った。最近、LPCAT2 を阻害する物質が報告され、試薬 (TSI-01) として販売が開始された。PAF 阻害薬は生理的 PAF 機能を障害する可能性があるのに対し、LPCAT2 阻害薬は生理的作用には影響せず病態を改善することが期待される。本研究では『難治化機構』の解明、並びに『難治化の阻止が恒久的な疼痛緩和』に結びつくとの観点から、LPCAT2 阻害薬の有効性について検証し、画期的な治療戦略を提供するものである。

2. 研究の目的

PAF 阻害薬が種々の難治性疼痛モデルで、疼痛の発症から維持過程における全てのステージで強力な鎮痛作用を示すこと、難治性疼痛発症時には LPCAT2 が脊髄で長期間誘導されており (*PLoS ONE* 9:e91746, 2014)、脊髄 LPCAT2 ノックダウン、PAF 受容体ノックダウンおよび PAF 阻害薬の連続頻回投与により疼痛反応は極めて長期間にわたり消失する等、の独自のデータを基に、『末梢知覚神経障害や侵害刺激により産生された PAF がミクログリアやアストロサイトを活性化し、LPCAT2 を誘導して、持続的に PAF 産生・遊離を促進する。この positive feedback loop が疼痛の発症と維持 (難治化) に寄与しており、この loop を断ち切ることで疼痛の維持 (難治化) を防ぐことができる』という『疼痛の発症と維持における PAF の役割と恒久的疼痛緩和療法』についての作業仮説を提唱するに至った。

LPCAT2 阻害薬および LPCAT2 の誘導が困難となるような処置により、原因の異なる様々な疼痛の発症および維持を抑制することが出来る。即ち、疼痛の難治化防止が可能ではないかとの独自の発想のもと、種々の難治性疼痛の画期的な治療法・治療薬の開発に向け、独自の発想から新しい治療戦略の構築にチャレンジするもので、その成果の臨床応用として治療法の確立・治療薬の開発、適切な治療薬の使用法の理解、およびそれに科学的根拠を与えることを目的とする。

本研究では、PAF 合成酵素 (LPCAT2) 阻害薬により、疼痛の難治化防止が可能ではないかとの独自の発想のもと、理想的な疼痛治療法・治療薬の開発に向け、LPCAT2 阻害薬の疼痛緩和作用の実証。LPCAT2 の発現誘導が困難となる処置による疼痛緩和の実現。難治性疼痛の発症と維持における LPCAT2 の役割について、多面的アプローチから明確にし、『新しい作業仮説』の妥当性についての実証と、疼痛の難治化防止の観点から新しい画期的な疼痛治療戦略を構築する。さらに、得られた成果を臨床研究へ進む科学的エビデンスを構築することで『難治性疼痛の永続的な疼痛緩和』という画期的な新しい治療法・治療薬の開発に向け治療戦略の構築にチャレンジするものである。

3. 研究の方法

1) **試験薬物:** 疼痛の発症と維持機構における LPCAT2 の役割を検討するために、LPCAT2 阻害薬 TSI-01 (Cayman Chemical)、Monoiodoacetate (MIA, Nacalai tesque)、Glial metabolic inhibitor Fluorocitrate (FC, Sigma)、Astrocytic specific inhibitor L- α -amino adipate (L-AA, Sigma)、Minocycline hydrochloride (Wako)、KCC 2 特異的阻害薬 7,8-DHF (Abcam)、KCC2 活性化薬 CLP257 (Sigma)、特異的 PAF 受容体阻害薬 TCV-309 (武田薬品工業、京都より譲渡) を使用した。薬物は ACSF または生理食塩水に溶解した。薬物は静脈内投与 (i.v. 投与) あるいは脊髄くも膜下腔内投与 (i.t. 投与) した。i.t. 投与は isoflurane 麻酔下にマウスの第 5、第 6 腰椎間から薬物 5 μ l をゆっくり投与した。

2) **実験動物:** 実験には生後 6 週齢、ddY 系雄性マウス (30~40 g)、C3H/HeN 系雄性マウス (25~30 g) を用い、室温 22 ± 1 $^{\circ}$ C、湿度 $55 \pm 10\%$ 、12 時間の明暗サイクルの環境下で飼育した。飼料と水は自由に摂取させた。動物の取り扱いは全て日本薬理学会動物取り扱いガイドラインおよび広島大学動物取り扱いガイドラインに準拠して行った。研究は観察者に処置群を判別できない環境下でおこなった。短期間で体重の著しい減少 (20% 以上)、或いは、摂水や摂食が困難となり衰弱の著しいマウスは、苦痛軽減をはかるため、安楽死処置した。

3) 実験的疼痛モデルの作製

①**坐骨神経部分結紮 (PSNL) モデル**: マウスを麻酔下に坐骨神経を培出し, 絹糸を用いて 1/2~1/3 をきつく結紮して作製した. ②**Streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病性 painful neuropathy モデル**: STZ (200 mg/kg) をマウス尾静脈から i.v. 投与した. 血中 glucose 濃度が 400 mg/dl 以上で糖尿病モデルマウスとして使用した. **Complete Freund's Adjuvant (CFA) 誘発慢性炎症性疼痛モデル**: 麻酔下に CFA (20 µl) をマウス足蹠へ皮下投与することにより形成した. 対照群にはミネラルオイル 20 µl を皮下投与した. **マウス大腿骨がん (FBC) モデル**: FBC モデルは C3H/HeN マウス左大腿骨骨髓内に骨溶解性肉腫細胞 NCTC 2472 を移植して作製した. Sham マウスは凍結・溶解により, 死滅させた当該細胞を移植した. **化学療法薬 (抗がん剤) による painful neuropathy モデル**: マウスに Cisplatin (CDDP, 3 mg/kg i.v. 1 日 1 回 5 日間), Oxaliplatin (L-OHP, 3 mg/kg i.v. 3 日間隔で 3 回), Paclitaxel (PTX, 5 mg/kg i.v. 2 日間隔で 4 回), Vincristin (VCR, 0.1 mg/kg i.v. 2 日間隔で 2~3 回) により疼痛モデルを作製した. **PAF-induced allodynia モデル**: PAF 10 pg/5 µl をマウス脊髄腔内に i.t. 投与することにより, アロディニア応答が長期間持続するモデルを作製した. **変形性膝関節症 (膝 OA) モデル**: Mono-iodoacetic acid (MIA) 1 mg/10 µl あるいは CFA 10 µl をマウス膝関節腔内に投与することにより作製した.

4) **慢性及び難治性疼痛強度の評価**: 疼痛の重篤度は以下の ~ で評価した.

アロディニアスコア; ペイントブラシで軽く患部を撫でる触覚刺激に対する逃避行動(疼痛関連行動)の程度をスコア化(0: 反応なし, 1: 軽く鳴く, 筆から逃れようとする, 2: 激しく鳴く, 筆にかみつこうとする, 筆から激しく逃れようとする)して評価した. アロディニア閾値; von Frey hairs フィラメントによる患肢足蹠刺激に対するマウス後足の逃避行動閾値より評価した. Guarding behavior (安静時に患肢を持ち上げる行動); マウスを金網底のプラスチックケージ内で自由に行動させ, 2 分間の観察中に患肢の防御行動, 即ち, 患肢を床から持ち上げている時間を測定して評価した. Limb-use abnormality (体動時に患肢を不自然に使う行動); マウスの歩行異常の程度をスコア化して評価した. 即ち, 0: 正常な歩行, 1: 軽い跛行, 2: 明らかな跛行, 3: 患肢を一部使用せずに歩行, 4: 患肢を使用せずに歩行, を基準とした.

5) 侵害受容性疼痛, 急性炎症性疼痛の評価

①Formalin test: マウス足蹠に formalin (1.5% in saline, 20 µl) を皮下投与し, 自発痛によって生じる行動 (licking, flinching, lifting, biting, guarding, shaking) の行動回数を解析した. ②Tail immersion test: マウスの尾を 48 °C の温水につけて, 尾が反応するまでの潜時を測定した. Hot plate test: マウスを 52 °C の熱板上に置き, 疼痛関連行動: 1) 足をなめる licking 2) 立ち上がる 3) ジャンプする jumping までの潜時を測定した. Tail flick test: マウスの尾に注射熱刺激を加え, 掉尾反射を指標として逃避反射の潜時を測定した. Planter test: 無拘束マウスの後肢足底に赤外線熱刺激を与え, 後肢を引っ込めた時間を Analgesia Meters (Ugo Basile) で自動計測した.

6) **アストロサイト単離培養**: ddY 系マウス新生仔(生後 0-3 日目) 脊髄を摘出し, 実態顕微鏡下で髄膜, 血管を剥離後ミンスし, 0.25% Trypsin-EDTA で浸透することで単離した細胞をポリエチレンイミン (PEI) コートしたシャーレに播種し初代培養をおこなった. ミクログリアの混入を避けるため 3 回の継代培養を行なった. 培養アストロサイトの純度は 96% 以上であった.

アストロサイトの脊髄移植実験: 継代したアストロサイトを非コートシャーレに播種し, 48 時間培養した後, PAF (0.4 nM) または ATP (100 µM), LPS (1 µg/ml), Loxoribine (30 µM) で 3 時間培養することによって活性化 (炎症反応性を獲得) させた. 細胞を洗浄した後に fresh medium で 12 時間培養した上清を conditioned medium とした. 活性化アストロサイトを正常マウスの脊髄腔内に移植し, アロディニアスコア, アロディニア閾値を経時的に評価した. 対照としては各種処置を施した培養アストロサイトを 3 回凍結 - 融解を繰り返した死細胞を移植した.

7) **RNA 干渉による脊髄該当遺伝子ノックダウンマウスの作製**: 標的遺伝子の特異配列から siRNA を作成した. *In vivo* での siRNA 導入は HVJ-Envelope Vector に封入後, i.t. 投与することで脊髄特異的に標的遺伝子のノックダウンを行った (*Pain* 138:525-536, 2008). 標的タンパク質の発現は免疫ブロット法により解析した. 対照群については, 同量の mutant siRNA 及び HVJ-Envelope Vector のみを投与した.

8) **LPCAT2 タンパクの発現解析**: LPCAT2 発現量は抗 LPCAT2 抗体 (Sigma-Aldrich) を用いた Western 解析及び Mouse LPCAT2 ELISA kit (MBS2023032, MyBioSource.com) により評価した.

4. 研究成果

1) LPCAT2 阻害薬 TSI-01 の抗アロディニア作用 (鎮痛作用)

坐骨神経部分結紮 (PSNL) モデルマウスに TSI-01 を全身投与すると, 0.01 mg/kg i.v. 投与によりアロディニア応答を抑制した. 0.1~0.3 mg/kg i.v. 投与ではアロディニア応答は観察期間 (3 ヶ月以上) を通じて消失した. TSI-01 脊髄腔内投与 (i.t. 投与) でもアロディニア応答は消失した. TSI-01 はどのステージ (タイミング) で投与しても有効であった. さらに, TSI-01 前処置したマウスで PSNL モデルを作製してもアロディニアは惹起されなかった. 同様の結果は, LPCAT2 ノックダウン, PAF 受容体ノックダウン, PAF 阻害

薬 TCV-309 の連続頻回投与でも認めた。

TSI-01 の全身投与は CFA 誘発慢性炎症性疼痛モデル及び STZ 誘発糖尿病性 painful neuropathy モデルにおいて投与時期に関わらず強力な鎮痛作用を示し、疼痛関連行動は観察期間を通して消失した。TSI-01 前処置したマウスでは、いずれのモデルでも疼痛関連行動は発現しなかった。Formalin test (急性炎症性疼痛モデル), tail flick test, tail immersion test (侵害受容性疼痛モデル; 脊髄反射を介した逃避反射), hot plate test, plantar test (侵害受容性疼痛モデル; 上位中枢を介した逃避行動) でも強力な鎮痛作用を示した。TSI-01 (0.3 mg/kg) i.v 投与による鎮痛作用は、36~48 時間の前処置によって抑制ないしは消失しており、TSI-01 の鎮痛作用は可逆的であることを確認した。

がん性疼痛モデル、各種抗がん薬誘発神経障害モデルにおいても、TSI-01 は強い鎮痛効果を示した。同様の鎮痛作用は LPCAT2 ノックダウン、PAF 受容体ノックダウン、PAF 受容体連続頻回投与でも認められた。

2) PAF 脊髄腔内投与によるアロディニアに対する TSI-01 の鎮痛作用

PAF 10 pg i.t. 投与により投与直後から強力に長期間 (1 ヶ月以上) 持続するアロディニアが惹起された。予め、PAF 受容体の阻害薬、ノックダウン処置したマウスに PAF を i.t. 投与すると、アロディニアの発現は認めなかったが、LPCAT2 の阻害薬、およびノックダウンでは PAF 投与直後から急峻で 1 峰性 (持続時間; 1 時間以内) のアロディニアを生じ、以降は消失した。PAF により惹起されたアロディニアに対しては、これら処置により消失した。

加えて、脊髄 LPCAT2 ノックダウンや PAF 受容体ノックダウン、PAF 阻害薬の連続頻回投与によってもアロディニアや疼痛の消失を再現できた。さらに、これらの処置はその作用がなくなったと考えられる時期 (急性痛モデルで検証) に、再度疼痛刺激や PAF i.t. 投与により持続性のアロディニアや疼痛の再発を認めた。以上のことから、LPCAT2 の誘導による PAF 産生の positive feedback loop が疼痛の発症と難治化 (維持) 機構に必須であり、この loop を断ち切ることで疼痛の難治化を防止できる可能性を示した。

3) LPCAT2 の発現誘導

PSNL モデル、がん性疼痛モデル、PAF i.t. 投与により、脊髄 LPCAT2 の長期間持続性の発現増加を認めた。この発現増加は TSI-01 および PAF 阻害薬 TCV-309 の連続頻回投与により抑制され、対照群 (正常マウス) と差異のないレベルで推移した。また、予めこれらを前処置したマウスで疼痛モデルを作製しても、有意な LPCAT2 発現誘導の増加は認めなかった。

以上の知見は、PAF 受容体の刺激により、LPCAT2 の発現が誘導され、PAF 産生の positive feedback loop が形成され、持続した PAF 産生が疼痛の難治化 (維持) 機構に寄与すること。加えて、LPCAT2 阻害や PAF 受容体の阻害によりこの loop を断ち切ることができ、このことが疼痛の難治化の阻止につながるものが強く示唆された。LPCAT2 発現誘導の詳細については現在検証中である。

4) PAF 産生の positive feedback loop 機構における脊髄グリア細胞の関与

① PAF i.t. モデルにおける検証: 予め、マイクログリア活性化阻害薬 minocycline で処置したマウスに PAF を i.t. 投与しても、アロディニア反応は発現しなかった。アストロサイト阻害薬 L- α -amino adipate および fluorocitrate 前処置では、急峻で 1 峰性 (持続時間; 1 時間以内) のアロディニアを生じ、以降は消失した。PAF 受容体はマイクログリアに強く発現しており、PAF はマイクログリアを活性化し、マイクログリアとアストロサイトが何らかのクロストークによってアストロサイトでも LPCAT2 の発現誘導を引き起こしている可能性が示唆された。

② アストロサイトにおける PCAT2 発現誘導: 新生児マウス脊髄から単離培養したアストロサイトに発現する PAF 及び TLR-4, TLR-7, ATP-P2X 受容体の特異的アゴニストで刺激後、脊髄移植することにより、移植 1 日後より 3 ヶ月以上持続するアロディニアを認めた。アロディニア反応は TSI-01 及び TCV309, LPCAT2 及び PAF 受容体ノックダウンにより消失した。さらに、予めこれら処置したマウスに活性化アストロサイトを移植してもアロディニアは認められず、培養細胞を PAF 阻害薬および TSI-01 で前処置下に刺激した後、脊髄移植してもアロディニアはみられなかった。加えて、conditioned medium の i.t. 投与により、PAF 阻害薬感受性の発症を認めた。これらより、LPCAT2 発現誘導のターゲットとしてアストロサイトの関与が明らかとなった。

5) 抑制性神経の脱抑制における PAF の役割

アロディニアや痛覚過敏の発現因子の 1 つに、抑制性神経の脱抑制の関与が考えられる。この機序として、「神経障害や神経活動の亢進により遊離された BDNF が TrkB を介した KCC2 の発現抑制により、細胞内 Cl⁻濃度が増加し、陰イオン逆転電位 E_{anion} が脱分極側にシフトして、グリシン受容体や GABA_A 受容体を介した過分極が減少し、逆に脱分極が生じる」というものである (*Neurochem Int* 101:120-131, 2016; Coll et al., *Nature* 2003, 2005)。そこで抑制性神経作用薬の作用逆転を指標 (*Pharmacol Ther* 123:54-79, 2009) として、脱抑制機構における PAF の関与について検討した。

PAF i.t. 投与及び前述の疼痛モデルでも処置後 3~4 日間の脱抑制が発現していた。全てのモデルの脱抑制は TSI-01 および LPCAT2 ノックダウン、PAF 受容体ノックダウン前処置により消失し、LPCAT2 の

誘導・活性化により産生された PAF が脱抑制の発現機構に関係することを認めた。脊髄で TrkB および BDNF をノックダウンしたマウスで PAF i.t. 投与, PSNL モデルを作製すると, 処置後 3~4 日の潜時の後持続するアロディニアを発症した。このマウスに 4 日以降に TrkB および BDNF ノックダウン, KCC2 阻害薬 7,8-DHF i.t. 投与してもアロディニアを抑制しなかった。以上より, PAF の下流に BDNF/TrkB/KCC2 系が関与していること。さらに, KCC2 系を介した抑制性神経の脱抑制は疼痛の維持(難治化)機構に関連しないことを明らかにした。

加えて, minocycline および L- α -amino adipate, fluorocitrate を用いた PSNL モデル研究から, ミクログリアは初期の 2-3 日間のアロディニア発現に関与しており, アストロサイトはアロディニアの維持に関係すること。さらに, 坐骨神経障害により, 一過性で強力な KCC2 発現抑制(2 日前後)を認め, この発現抑制も minocycline で完全に回復するとの知見も得ている。

6) 変形性膝関節症(膝 OA)への応用

MIA を膝関節腔内投与により, 投与 2 日後よりアロディニアの発症および Guarding behavior(安静時痛の指標)の亢進, Limb-use abnormality(体動痛の指標)の増加を認めた。これらの疼痛関連行動はそれぞれ, MIA 投与 日後, 日後, 日後でピークに達し, 2 ヶ月以上維持或いは漸増した。MIA 投与 1 週間後或は 3 週間後に TSI-01 の全身投与により疼痛関連行動は強く抑制された。また, TSI-01 の前処置では疼痛関連行動は消失した。

7) 口腔領域の疼痛疾患への応用

8020 運動によって 80 歳以上の約半数が 20 本の歯を保存するようになった。一方, 口腔から得られる味覚・触覚といった感覚の中で, QOL に関わる基本的な要素である「痛み」については見過ごされており, 改善の余地が大きい問題である。今年度の歯科診療報酬改正においても, 新たに顎顔面領域の痛みについて, 精密触覚機能検査が導入されるなど一般診療でもニーズが高まってきている。

口腔領域の炎症性・疼痛疾患(歯周病, 歯髄炎, 顎骨骨髄炎, 口内炎等)における LPCAT2 阻害の有用性に関しては, 口腔領域の疼痛疾患のモデル作製や評価方法の確立に時間を要しており, 結論が出ていない。現在検証を継続しているところである。

本研究により, LPCAT2/PAF 系が関与する難治性疼痛は以下に示す 3 つのコンポーネント, PAF 受容体刺激による急峻で一過性の疼痛誘発, PAF 受容体刺激→ミクログリア活性化→LPCAT2 の活性化・発現誘導→PAF の持続した増加→BDNF/TrkB 系を介した KCC2 の機能阻害・発現抑制→抑制神経系の脱抑制による疼痛感作, 活性化ミクログリア→アストロサイトとクロストーク→LPCAT2 発現誘導→持続した PAF 産生→脱抑制から回復以降の疼痛の維持(難治化)に関与する, から構成されることを明らかにした。加えて, この PAF 産生の positive feedback loop を断ち切ることで原因の異なる様々な疼痛の難治化を防止できる可能性を示し, 申請者らの提唱する新しい治療戦略の妥当性を立証することができた。LPCAT2 阻害という新しい作用機序を持つ治療薬の創薬が実現化すると, 種々の難治性疼痛性疾患の『痛み』の難治化防止や『先行除痛』, 『痛み』の記憶回避への道を開く, 新たな治療戦略を構築する基盤を与えるものである。と同時にブロックバスターになる可能性も期待される。さらには健康長寿(『社会への参画』)の実現に大きく寄与する。それは, 痛みの克服, さらには活力ある高齢社会, 先制医療の実現をもたらす包括的研究としても意義が高く, 医学的, 社会的貢献度は非常に高いものがある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	土肥 敏博 (Dohi Toshihiro) (00034182)	広島文化学園大学・看護学部・教授 (35412)	
研究分担者	森田 克也 (Morita Katsuya) (10116684)	人間環境大学・松山看護学部・教授 (33936)	
研究分担者	讃井 真理 (Sanai Mari) (20412330)	人間環境大学・松山看護学部・教授 (33936)	
研究分担者	土屋 志津 (Tsuchiya Shizu) (60610053)	広島大学・医系科学研究科(歯)・助教 (15401)	
研究分担者	酒井 規雄 (Sakai Norio) (70263407)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	

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
---------	---------