

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20602004

研究課題名（和文）慢性疼痛における神経伝達調節レベルの薬効評価に基づいた創薬基盤の創設研究

研究課題名（英文）Basic research for the establishment of the pharmacological assessment for drug development based on the study on synaptic transmission in chronic pain states

研究代表者

田辺 光男 (TANABE MITSUO)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：20360026

研究成果の概要（和文）：

神経因性疼痛や炎症性疼痛などの慢性疼痛では、脊髄後角における興奮性シナプス伝達の亢進が痛覚過敏や機械アロディニアの背景にあると考えられている。また、慢性疼痛患者には痛みだけではなく、不安やうつ、不眠、認知機能障害など様々な神経症状が現れることから、上位中枢においても神経伝達が大きく影響を受けていると考えられる。従って、本研究では、行動薬理学的研究とシナプス伝達レベルの電気生理学的研究から神経因性疼痛の病態解明と治療薬作用メカニズムを探索し、新規治療薬開発へのフィードバックを目指した。

研究成果の概要（英文）：

In neuropathic pain and inflammatory pain, enhanced efficacy of synaptic transmission in the dorsal horn of the spinal cord underlies central major aspects of hyperalgesia and tactile allodynia. Moreover, patients with chronic pain frequently have been demonstrated to express various symptoms of neuropsychologic impairment, including chronic fatigue, depression, anxiety, sleep disturbance and cognitive deficits, suggesting that synaptic transmission is also altered at the supraspinal areas. Thus, behavioral studies as well as electrophysiological studies were made to explore pathophysiology of neuropathic pain and the effects of some potentially analgesic drugs, which we consider is important to obtain crucial information for developing novel analgesic drugs to treat chronic pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：神経因性疼痛、中枢性感作、ギャバペンチン、HCN チャネル、SSRI、一酸化窒素合成酵素、脊髄スライス、シナプス伝達

1. 研究開始当初の背景

末梢からの疼痛シグナルは、一次求心性神経を介して脊髄後角に入り、そこでシナプス

を介してさらに上位中枢へと伝達される。最近の国内外の基礎的研究によって、この脊髄後角における神経細胞あるいはシナプス伝

達に感作が生じることが慢性疼痛の発症に関与する機序のひとつとして提案されている。すなわち、脊髄後角における可塑的变化が上位中枢への疼痛シグナルの伝達に大きな影響を与える。また、持続痛の存在下では上位脳の数々の部位においてシナプス伝達に機能的変化や薬物感受性変化が生じることも最近明らかになりつつある。本研究課題研究代表者は平成18年度と19年度の基盤研究(C)一般の研究課題で、神経因性疼痛に有効であることが広く認識されているgabapentinが脊髄への下行性ノルアドレナリン神経起始核である青斑核において、しかも坐骨神経結紮後に神経因性疼痛を発症しているマウス(Seltzerモデル)から作製したスライスにおいてのみ、抑制性シナプス伝達をシナプス前性に抑制することを示した。すなわち、シナプス修飾作用によるgabapentinの青斑核細胞に対する脱抑制作用は末梢神経傷害後のみ現れ、行動薬理学的研究や神経化学的研究で我々が既に示した内在性下行性痛覚抑制系の活性化に至ると考えられる。また、同じ研究課題において、後根を付けた脊髄スライス標本を成熟マウスから作製し、ホールセル記録した後角細胞において根刺激によってA-線維あるいはC-線維を介する単シナプス性の興奮性シナプス電流を誘発し、予備的ではあるが過分極で活性化される非選択的陽イオンチャンネル(HCNチャンネル)がSeltzerモデルでシナプス伝達に関与することを示した。このように、病態時あるいは病態類似の感作を引き起こす操作下にシナプス伝達を指標とした薬効解析を実施することは同時にシナプスレベルでの病態に関する知見を得ることもつながり、神経因性疼痛を始めとする慢性疼痛治療薬開発へのフィードバックを兼ね備えた薬効評価基盤として非常に重要である。

2. 研究の目的

平成18年度と19年度の基盤研究(C)一般の研究課題に引き続き、脊髄後角やさらには上位中枢レベルにおけるシナプス伝達を指標にした薬効評価基盤の確立をさらに継続して発展させたい。また、電気生理学実験については、スライスレベルの*in vitro*の実験の他に新たに*in vivo*の実験も導入して、慢性疼痛メカニズムの解明と薬効評価の幅を広げたい。これらを通して、行動実験とシナプス伝達レベルで相互に互換性を持つ信頼性の高い薬効評価基盤を確立し、それに基づいた創薬へのメッセージを発信したい。

3. 研究の方法

(1) 神経因性疼痛モデル動物の作製

マウスはddY系雄性4-5週齢のものを使用し、pentobarbital麻酔下に右後肢あるいは

左後肢の坐骨神経を部分結紮して作製した(Seltzerモデル)。また、ラットはWistar/ST系雄性を用い、4-5週齢の時にpentobarbital麻酔下に左後肢L5脊髄神経を結紮してその末梢端を切断した(Chungモデルを一部変更したもの)。マウスは手術後約1週間後に、ラットの場合は約2~3週間後に行動実験あるいは電気生理実験に用いた。

(2) 行動実験

① 疼痛評価

熱痛覚過敏は、マウスの右足底を赤外線で熱刺激して後肢を動かすまでの時間を自動測定するplantar試験法を用いた(疼痛閾値の薬理学的評価時のみ)。触覚刺激を痛みと感じる機械アロディニアの測定はvon Frey試験で行い、up-down法により50%閾値を算出した。

② 新規物体認識試験

マウスを探索用ケージに入れ30分間自由に行動させた。1時間経過した後に探索用ケージに同じ形状の物体を左右に2つ置き、10分間自由に探索させて各々に対して行った探索行動の時間を測定した(獲得試行)。24時間後、2つの物体のうち片方を異なる形状の新規物体に交換し、10分間自由に行動させ、各々に対して行った探索行動の時間を測定した(認識試験)。

(3) *In vitro* 電気生理学的実験

① スライス標本(脊髄、海馬)

坐骨神経部分結紮後7-8日目に機械アロディニアを発症していると判断したマウス、坐骨神経を結紮しないsham動物あるいは何も処置をしない正常動物をurethaneおよび α -chloraloseで麻酔し、脊椎骨を剥離して腰仙髄部位を根を付けたまま摘出した。左側L4およびL5後根のみを残して根を切除後、脊髄をスライサーに固定し、L4後根とL5後根をそれぞれ付けた厚さ450 μ mのスライスを作製した。海馬スライス作成時は、マウスをエーテルで麻酔後に断頭し、400 μ mのスライスを作製した。スライスは室温で60分インキュベーション後、電気生理実験に使用した。

② パッチクランプ記録

近赤外微分干渉法によって視認した深部ニューロンからK-gluconateあるいはCsClを主成分とした内液を充填したパッチ電極を用いてホールセル記録を行った。細胞を-70mV(脊髄スライス)あるいは-60mV(海馬スライス)に保持し、シナプス電流を記録した。脊髄スライスでは、後根先端の一部をガラス管で作製した吸引電極内に吸引し、定電流刺激することによってA-線維性あるいはC-線維性の興奮性シナプス後電流(EPSCs)を誘発した。一方、微小興奮性シナプス後電流(mEPSCs)は、灌流液にtetrodotoxin(TTX)を加えて記録した。

(4) *In vivo* 電気生理学的実験

①標本の作製

Wistar/ST 系雄性ラット(8-9 週齢、250-400 g)を urethane 麻酔後、気管カニューレを挿入し人工呼吸を施した。ラミネクトミーを行って腰髄部(L4-L5)を露出させた後、薬液適用のためのチャンバーを脊椎骨上に4%寒天で固定し、硬膜を取り除いた。また、左後肢坐骨神経を剥離し、銀-塩化銀双極性刺激電極を設置した。直腸体温は $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保持した。

②フィールド電位の記録

刺激電極を用いて坐骨神経を刺激し、脊髄後角表層から 200-400 μm に刺入したタンゲステン微小電極により、誘発されるフィールドポテンシャルを記録した。刺激は C-線維誘発閾値の 1.5 倍程度の強度で 1 分に 1 回行い、連続した 5 回の反応を加算平均して記録した。なお、ラットを不動化するため、pancuronium bromide を必要に応じて投与した。高頻度刺激(100 Hz、1 秒間の刺激を 40-45 V で 20 秒間隔で 2 回)により長期増強(LTP)を誘発した。

4. 研究成果

(1) 神経因性疼痛維持への HCN チャンネルの関与について

平成 18 年度と 19 年度の基盤研究 (C) 一般の研究課題において、①HCN チャンネル阻害薬 ZD7288 を脊髄内投与すると Seltzer モデルマウスの神経因性疼痛を緩解させること、②脊髄内投与した ZD7288 がマウスホルマリン試験の第 2 相を選択的に抑制すること、③神経因性疼痛発症後のマウスから作製した脊髄スライス標本において A-線維および C-線維誘発の EPSCs を ZD7288 が抑制することを報告している。本報告では、脊髄後角細胞から記録される mEPSCs に対する ZD7288 の効果を解析し、ZD7288 が mEPSCs の振幅には影響を与えずに頻度に対して統計的に有意な抑制作用を示すことを明らかにした。すなわち、前研究課題からの継続的研究において、HCN チャンネルが神経障害後の A-線維や C-線維の脊髄側終末において興奮性神経伝達に寄与することをシナプス伝達レベルで明確に示し、HCN チャンネルが新たな疼痛治療ターゲットとなり得ることを提示した。一次求心性終末に存在する HCN チャンネルサブタイプは HCN1 あるいは HCN2 であると考えられている。慢性疼痛維持に関与するサブタイプを特定することが、より選択的治療薬の可能性を提示するためには必要であると考えている。(発表論文⑤)

(2) Gabapentin の上位中枢を介する神経因性疼痛緩解作用のメカニズム

平成 18 年度と 19 年度の基盤研究 (C) 一

般の研究課題において、抗てんかん薬 gabapentin が神経因性疼痛モデルマウス (Seltzer モデル)の脳幹スライス標本の青斑核ニューロンで GABA 性抑制性シナプス電流を PKA 依存的に抑制することを見出している。このシナプス伝達レベルの *in vitro* 電気生理学的研究結果を行動薬理学的研究にフィードバックさせた。すなわち、Seltzer モデルマウスに PKA 阻害剤 H-89 を脳室内投与すると、その後に脳室内投与した gabapentin が神経因性疼痛緩解作用を示さなくなることを明らかにした。また、PKC 阻害薬 chelerythrine を脳室内投与しても、その後に脳室内投与した gabapentin の神経因性疼痛緩解作用は影響を受けなかった。この点も *in vitro* 電気生理実験で gabapentin の GABA 性抑制性シナプス電流が PKC に依存しなかったことと一致した。これらの結果は、本研究課題代表者の研究グループが示してきた gabapentin の作用メカニズムが、行動実験とシナプス伝達レベルで相互に互換性を持つ信頼性の高いものであることを裏付けるものである。(発表論文③④)

(3) 神経障害後の認知機能障害と海馬におけるグリシン取り込みとの関連について

慢性疼痛患者には痛みだけではなく、不安やうつ、不眠、認知機能障害など様々な神経症状が現れる。特に認知機能障害は日常生活に支障をきたすのに加え、障害を自覚することは慢性疼痛患者の心的負担にもつながっている。慢性疼痛患者における認知機能障害について臨床における報告は多く見られる一方、動物モデルにおける報告は少なく、認知機能障害の発症メカニズムは未だ不明な点が多い。そこで、神経因性疼痛モデルマウス (Seltzer モデル)を用い、新規物体認識試験を行った。Sham 手術群のマウスでは、1 日目の獲得試行では左右の物体について同じだけの探索行動を示したが、2 日目の認識試行では新規物体に対する探索行動時間が有意に増加した。一方、神経障害後のマウスは、獲得試行でも認識試行でも左右の物体に同程度の探索時間を示し、認知機能の低下を示した。獲得試行前にグリシントランスポーター-1(GlyT1)阻害薬 NFPS を全身投与しておくと、神経障害後のマウスは認識試行で新規物体への探索時間を有意に増加させ、認知機能の低下が改善された。平成 18 年度と 19 年度の基盤研究 (C) 一般の研究課題において、Seltzer モデルマウスから作製した海馬スライスの CA1 領域で誘発した興奮性シナプス伝達の長期増強現象(LTP)が障害を受けていること、またスライスを NFPS で前処理すると sham 動物同様の正常な LTP が得られることを示しており、行動学習実験でも裏付けたことになる。

次に、Seltzer モデルマウスの海馬スライ

スの CA1 錐体細胞からホールセル記録し、NMDA 受容体を介する NMDA 性 EPSCs を誘発し、グリシン感受性を比較した。その結果、sham 手術群のマウスから作製したスライス標本で記録した NMDA 性 EPSCs に比べ、灌流適用したグリシンによる EPSCs 増強効果が弱く、一方、NMDA 受容体グリシン部位のアゴニストである D-セリンに対する感受性は sham 手術群と Seltzer 群共に同じであった。また NFPS を適用すると、Seltzer モデル群のスライスでは EPSCs がより増強されたことから、グリシン取り込みが神経障害後に亢進している可能性が示唆された。さらに、グリア細胞の代謝阻害剤である fluoroacetate でスライスを前処置すると、Seltzer 群での EPSCs のグリシン感受性が sham 手術群同様に向上したことから、グリア細胞の GlyT1 のグリシン取り込み機能が神経障害後に増加していると考えられた。そのため、NMDA 受容体機能が十分に発揮されずに LTP の障害や認知機能低下となって現れる可能性が高い。平成 18 年度と 19 年度の基盤研究 (C) 一般の研究課題からの連続した研究において、GlyT1 阻害薬は脊髄では神経因性疼痛緩解作用を示すと同時に上位中枢では認知機能低下を改善することを、行動実験からシナプス伝達のレベルの範囲で明確に提示できたと考えている。神経障害後の海馬で GlyT1 のグリシン取り込み能力がタンパク当たりで増加しているのか、タンパクそのものが増加しているのかは、今後の課題である。(発表論文⑦)

(4) NO と神経因性疼痛について

①脊髄の NO と神経因性疼痛

NOS 阻害剤を脊髄内投与すると神経因性疼痛が緩解する(Seltzer モデル)ことに基づき、疼痛維持における NO 合成に関わる NO 合成酵素(NOS)アイソフォームと NO 下流シグナルについて論文化した。(発表論文①)

②上位中枢の NO と神経因性疼痛

NOS阻害剤L-NAMEを脳室内投与すると疼痛症状が緩解することを我々は既に明らかにしている。この緩解メカニズムをさらに解明するため、下行性ノルアドレナリン神経の関与とその下流の脊髄内疼痛抑制機構を検討した。特に、L-NAMEの脳室内投与後の機械アロディニア緩解作用に対し、脊髄内に前投与した α_2 -アドレナリン受容体阻害薬、ムスカリン受容体阻害薬、さらにNOS阻害薬が阻害作用を示した。すなわち、下行性NA神経活性化後に、脊髄内下流シグナルとして α_2 -アドレナリン受容体-ムスカリン受容体-NO産生カスケードが鎮痛に関与することが明らかとなった。

また、上位中枢で神経因性疼痛維持に関わる NOS アイソフォームと、NO 下流シグナルも検討し、iNOS (誘導型)が関与すること、

さらに NO-cGMP-PKG 経路の重要性を明らかにした。

(5) C-線維誘発フィールド電位とその LTP を指標にした薬効評価

①中枢性感作と Ca^{2+} チャネルサブタイプについて

ラットの脊髄後角から記録するC-線維性フィールド電位とその長期増強現象(LTP)に対して、N型 Ca^{2+} チャネル阻害薬の ω -CgTxは抑制作用を示したが、LTPに対する抑制作用の方が低濃度から現われた。また、神経因性疼痛モデル(Chungモデルを一部変更したもの:研究の方法の項を参照)ラットのような既に感作が生じていると考えられる状態ではbasalレベルのC-線維性フィールド電位が低濃度からの ω -CgTxに抑制された。また、P/Q型 Ca^{2+} チャネル阻害薬 ω -Aga-IVAは誘発後のLTPに対しては非常に弱い抑制作用を示したのみであったが、 ω -Aga-IVAを前処置するとLTPの誘発が大きく抑制されることが明らかとなった。すなわち、中枢性感作後の脊髄への疼痛シグナル伝達においてN型 Ca^{2+} チャネルの寄与が増大し、慢性疼痛発症後の治療におけるN型 Ca^{2+} チャネル阻害薬の有用性を示している。その一方、P/Q型N型 Ca^{2+} チャネル阻害薬は先制鎮痛を行う上で有用であることを示唆している。(発表論文⑥)

②Milnacipran の作用について

選択的ノルアドレナリン・セロトニン取り込み阻害薬 milnacipran は LTP 維持期においてのみフィールド電位を抑制し、basal レベルには作用しなかった。また、神経因性疼痛モデル(上記のモデル)ラットを用いたフィールド電位記録では、basal レベルのフィールド電位を強く抑制した。すなわち、中枢性感作後にのみ milnacipran はフィールド電位を抑制することが明らかとなった。行動薬理的には既に示されている神経障害依存的な milnacipran の鎮痛作用をシナプスレベルで補完する結果を得たと考えている。

(6) 脊髄スライス標本を用いた fluvoxamine の鎮痛作用メカニズムの研究

選択的セロトニン取り込み阻害薬 fluvoxamine の鎮痛作用メカニズム解明の目的で、マウスの根付き脊髄スライス標本において A-線維誘発性および C-線維誘発性 EPSCs、自発性あるいは微小興奮性シナプス後電流 (sEPSCs や mEPSCs) に対する作用を検討した。Fluvoxamine は A-線維や C-線維性の EPSCs を抑制したが、sEPSCs や mEPSCs の頻度を増強させた。一方、ストロンチウムを適用すると A-線維刺激において同期性の興奮性シナプス後電流(eEPSCs)とそれに続く非同期性の微小興奮性シナプス後電流(mEPSCs)が記録され、fluvoxamine は eEPSCs の振幅を抑制すると共に、mEPSCs の頻度を低下させたことから、一次

求心性神経終末の興奮性伝達を抑制することが示された。すなわち、fluvoxamineは脊髄後角において一次求心性終末からの興奮性シナプス伝達に対しては抑制を、興奮性介在ニューロン終末からの放出に対しては促進をする可能性が示された。さらなる検討については、平成23年～平成25年の基盤研究(C)一般の研究課題で継続する。

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7件)

- ①田辺光男、長谷吉紀、斎藤一也、高須景子、小野秀樹、Pharmacological assessments of nitric oxide synthase isoforms and downstream diversity of NO signaling in the maintenance of thermal and mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury in mice. *Neuropharmacology* 査読有, Vol. 56, No. 3, 2009, 702-708
- ②田辺光男、大野 琴、本多基子、小野秀樹、Gabapentin and pregabalin ameliorate mechanical hypersensitivity developing after spinal cord injury in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 査読有, Vol. 609, No. 1-3, 2009, 65-68
- ③高須景子、木下 優、小野秀樹、田辺光男、PKA-dependence of the supraspinally mediated analgesic effects of gabapentin on thermal and mechanical hypersensitivity. *J. Pharmacol. Sci.*, 査読有, Vol. 110, No. 2, 2009, 223-226
- ④田辺光男、高須景子、小野秀樹、総説「上位中枢を介するgabapentinの神経因性疼痛緩解作用」. *日本薬理学雑誌*、査読有, Vol. 134, No. 6, 2009, 299-303
- ⑤高須景子、小野秀樹、田辺光男、Spinal hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels at primary afferent terminals contribute to chronic pain. *Pain*, 査読有, Vol. 151, No. 1, 2010, 87-96
- ⑥大波壮一郎、田辺光男、篠原俊次、高須景子、加藤 晃、小野秀樹、Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in spinal long-term potentiation of C-fiber-evoked field potentials. *Pain*, 査読有, Vol. 152, No. 3, 2011, 623-631
- ⑦兒玉大介、小野秀樹、田辺光男、Increased hippocampal glycine uptake and cognitive dysfunction after peripheral nerve injury. *Pain*, 査読有, Vol. 152, No. 4, 2011, 809-817

[学会発表] (計28件)

- ①兒玉大介、小野秀樹、田辺光男、神経因性疼痛モデルマウスにおける海馬CA1領域の長期増強現象の障害と細胞外グリシンによるNMDA電流調節との関連. 第81回日本神経科学大会、2008年7月10日、東京
- ②田辺光男、高須景子、小野秀樹、脊髄後角の一次求心性神経終末のHCNチャンネルが神経因性疼痛維持に関与する. 第30回日本疼痛学会、2008年7月20日、福岡
- ③田辺光男、Gabapentinの鎮痛効果の最前線. 第29回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2008年8月29日、富山
- ④田辺光男、慢性疼痛の病態解明および治療薬の作用機序解明を目指した神経伝達調節レベルの電気生理学的研究. 第3回痛み研究者の集い、2008年10月12日、京都
- ⑤田辺光男、高須景子、小野秀樹、PKA-dependent inhibition of GABAergic synaptic transmission by gabapentin in locus coeruleus neurons in neuropathic conditions and its behavioral evidence. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting 2008、2008年11月15日、Washington, DC
- ⑥兒玉大介、小野秀樹、田辺光男、神経因性疼痛モデルマウスにおけるグリシン取り込みの増加と海馬神経可塑性への影響. 第82回日本薬理学会年会、2009年3月16日、横浜
- ⑦友寄織江、小野秀樹、田辺光男、成熟マウス脊髄後角興奮性シナプス伝達に対するフルボキサミンの作用. 第82回日本薬理学会年会、2009年3月16日、横浜
- ⑧高須景子、小野秀樹、田辺光男、神経因性疼痛モデルマウスにおけるPKAに依存したgabapentinによる青斑核GABA性シナプス伝達の抑制. 第82回日本薬理学会年会、2009年3月17日、横浜
- ⑨田辺光男、グリシントランスポーター阻害による神経因性疼痛治療薬開発の可能性. 生体機能と創薬シンポジウム 2009、2009年8月27日、東京
- ⑩大波壮一郎、田辺光男、篠原俊次、加藤晃、小野秀樹、ラット脊髄後角C-線維誘発性フィールドポテンシャルの長期増強における電位依存性カルシウムチャンネルの役割. 第32回日本神経科学大会、2009年9月18日、名古屋
- ⑪兒玉大介、小野秀樹、田辺光男、神経因性疼痛モデルマウスにおける学習機能の低下と海馬におけるGlyT1機能亢進との関連について. 第32回日本神経科学大会、2009年9月18日、名古屋
- ⑫田辺光男、Gabapentinの神経因性疼痛緩解

作用と下行性ノルアドレナリン神経. 第 37 回薬物活性シンポジウム、2009 年 10 月 10 日、仙台

- ⑬友寄織江、小野秀樹、田辺光男、選択的セロトニン再取り込み阻害薬fluvoxamineの脊髄後角興奮性シナプス伝達レベルにおける疼痛抑制メカニズムの検討. 第 83 回日本薬理学会年会、2010 年 3 月 16 日、横浜
- ⑭田辺光男、阿部聡美、小野秀樹、上位中枢のNO合成阻害による抗アロディニア作用の脊髄内メカニズム. 第 83 回日本薬理学会年会、2010 年 3 月 16 日、横浜
- ⑮大波壮一郎、小川公一、加藤 晃、小野秀樹、田辺光男、脊髄後角での長期増強誘導後および神経障害性疼痛発症後におけるC-線維誘発性集合電位に対する選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬ミルナシプランの作用. 第 31 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2010 年 8 月 27 日、名古屋
- ⑯田辺光男、兒玉大介、小野秀樹、神経因性疼痛モデルマウスにおける学習機能の低下と海馬におけるグリシン取り込みの亢進. 第 33 回日本神経科学大会、2010 年 9 月 3 日、神戸
- ⑰岡本 賢、小野秀樹、田辺光男、神経因性疼痛維持に上位中枢で関与する一酸化窒素(NO)の合成酵素アイソフォームとNOの下流シグナルの薬理的解析. 第 84 回日本薬理学会年会、2011 年 3 月 23 日、横浜
- ⑱友寄織江、小野秀樹、田辺光男、選択的セロトニン再取り込み阻害薬fluvoxamineの脊髄後角一次求心性興奮性シナプス伝達レベルにおける疼痛抑制メカニズム. 第 84 回日本薬理学会年会、2011 年 3 月 23 日、横浜

[図書] (計 1 件)

- ①田辺光男、医学書院、グリシントランスポーター (GlyT)、生体の科学 (増大特集 シナプスをめぐるシグナリング)、Vol. 61, No. 5, 2010, pp408-409

[その他]

ホームページ:

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/pharmacology/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田辺 光男 (TANABE MITSUO)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：20360026

(2) 研究分担者

なし

研究者番号：

(3) 連携研究者

小野 秀樹 (ONO HIDEKI)

名古屋市立大学大学院・薬学研究科・教授

研究者番号：00080200