

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05743

研究課題名(和文)オレキシン1受容体を標的としたPETプローブの開発

研究課題名(英文)Development of novel PET probes targeting orexin 1 receptor

研究代表者

斉藤 毅 (Saitoh, Tsuyoshi)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授

研究者番号：80609933

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)：オレキシン1受容体(OX1R)の機能を可視化するOX1R選択的PETプローブの開発を目指し、高い脳移行性を有する新たなOX1R選択的拮抗薬の創出研究を行った。脳移行性の高いオピオイド受容体作動薬ナルフラフィンと脳移行性の低いOX1R選択的拮抗薬の構造活性比較から、17位窒素上の電子密度に注目し、電子吸引性アルキル基であるフルオロアルキルを導入した誘導体の合成と評価を行った。その結果、17-アルキル基上のフッ素原子数に応じてOX1R活性は増強し、オピオイド受容体活性は減弱することを明らかとし、1強かつ脳移行性を示すOX1R拮抗薬7-トリフルオロエチル誘導体を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

覚醒、情動、意志の連関を解明するためには、高度に発達した脳を有するヒトやサルにおけるOX1Rの機能解明が必須であるが、それを可能とする分子ツールは未だ存在しない。本研究成果は、これら高次脳機能の調査に応用可能な新たなOX1R選択的PETプローブの開発に重要な情報提示となる。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a novel orexin 1 receptor (OX1R)-selective PET probe to visualize the function of OX1R, we conducted medicinal chemistry research to create an OX1R-selective antagonist with high brain permeability. Based on the structure-activity comparison between nalfurafine, a kappa opioid receptor agonist with high brain transferability, and YNT-707, an OX1R-selective antagonist with low brain transferability, we focused on the electron density on the 17-nitrogen position and designed and synthesized 17-fluoroalkyl derivatives and evaluated these biological activities. As a result, the OX1R activity was significantly enhanced depending on the number of fluorine atoms in the 17-alkyl group, while opioid receptor activity was attenuated. Especially, 7-trifluoroethyl derivative showed a potent OX1R-selective antagonistic activity and reasonable brain permeability.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：オレキシン1受容体 拮抗薬 オレキシン 分子設計 フルオロアルキル オピオイド受容体

## 1. 研究開始当初の背景

オレキシシン (OX) は、視床下部外側野で特異的に産生される神経ペプチドであり、2つの受容体 (OX1R, OX2R) に作用することで覚醒を始めとする多様な生理機能を制御する (Cell, 1998, 92, 573)。OX1R は情動機能に対し重要な役割を果たし、OX1R の活性化は報酬やうつや不安、注意力障害、社会性行動の破綻などに深く関与する (Nat. Rev. Neurosci. 2014, 15, 719)。一方、OX2R は睡眠から覚醒への遷移に重要であり、その機能の欠落は睡眠覚醒障害のナルコレプシーを引き起こす (Ann NY Acad Sci. 2010, 1200, 149)。覚醒の維持 (PNAS 2017, 114, E3526) や意志の発現 (Nat. Rev. Neurosci. 2014, 15, 719) には両受容体が関与していることが知られ、OX1R は視床下部で産生される OX を受けることで覚醒、情動、意志を横断的に制御していることが示唆されている。しかし、覚醒、情動、意志の連関を解明するためには、高度に発達した脳を有するヒトやサルにおける OX1R の機能解明が必須であるが、それを可能とする分子ツールは未だ存在しない。

生体における受容体機能の可視化には陽電子放射断層撮像 (PET) が用いられ、放射性同位体標識した PET プローブを薬効が出ない微量投与して放射線量を検出することでプローブの標識分子の可視化が可能となる (JSLMS. 2017, 37, 465)。樋口らは OX1/2R dual 拮抗薬 Lemborexant を元に [11C]-標識体を (J Med Chem. 2013, 56, 6371)、また小野らは OX1R 拮抗薬 THIQ を元に [18F]-標識体を報告しているが (BMCL. 2019, 29, 1620)、いずれの標識化合物も受容体選択性および脳移行性は十分ではなく、PET プローブとしての利用は困難であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、OX1R の活性化状況を低侵襲的に可視化することができれば、「覚醒、情動、意志」を視覚的に理解可能になるとの考えの下、これら機能の可視化を可能とする実用的な OX1R 選択的 PET プローブの開発を目指し、新たな OX1R 選択的拮抗薬の創出と放射性標識体の合成を行うこととした。

## 3. 研究の方法

研究代表者らのグループは、オピオイド受容体 (KOR) 作動薬 nalfurafine が OX1R に拮抗作用を示すことを見出し、構造最適化により OX2R に 7,000 倍以上の選択性を持つ OX1R 選択的拮抗薬 YNT-1310 の創製に成功した (JMC, 2017, 60, 1018)。YNT-1310 は各種オピオイド受容体や OX2R には親和性を示さず、全身投与で薬物依存症治療効果を示す。また、YNT-1310 の構造活性相関研究も実施し、OX1R 拮抗活性に必須なファーマコフォアを同定している (BMCL. 2017, 27, 4176; BMCL. 2018, 28, 774; BMC. 2019, 27, 1747; BMCL. 2019, 29, 2655)。しかしながら、その脳移行性は低く、P 糖タンパク質 (P-gp) の基質となっていることが明らかとなった。そこで本研究では、YNT-1310 の P-gp 基質性の改善に主眼を置いた構造展開アプローチにより、高い脳移行性を示す OX1R 選択的拮抗薬を創出し、PET プローブの開発へと繋げることを目標とした。

### 分子設計

YNT-1310 の開発起点である nalfurafine や nalfurafine の 3 位フェノール性水酸基をメチル化した誘導体 **1** は高い血液脳関門透過性を有する一方で、YNT-1310 やフラン誘導体 YNT-707 は相反する特性を有する。これら構造を比較すると、17 位窒素上のスルホンアミドが P-gp 基質性に影響していることを示唆していた。そのため、17 位窒素上の置換基を変換した誘導体について構造活性相関を検討することとした。

### 活性評価

17 位窒素上置換基の変換は、OX1R 拮抗活性とオピオイド受容体結合親和性の双方に影響し、YNT-707 は OX1R に選択性を示す一方、**1** はオピオイド受容体にも親和性を示すことが分かっている。そのため、構造活性相関においては OX1R 活性とオピオイド受容体活性の分離を考慮した活性評価を行うこととした。OXRs 拮抗活性は  $\text{Ca}^{2+}$  アッセイ試験、オピオイド受容体親和性は放射性リガンド結合試験により評価することとした。

## 4. 研究成果

過去の nalfurafine の誘導化研究において、オピオイド受容体に対してイオン性相互作用を示す 17 位アミノ基をフルオロアルキル化することにより、オピオイド作動活性が減弱することが明らかになっている。また、YNT-707 の誘導化研究では、3 位メトキシ基および 17 位の電子吸引性のアミド、スルホンアミド基はオピオイド活性の減弱とオレキシシン活性の増強に効果があることが明らかとなっている。これら 2 つの知見から、nalfurafine および YNT-707 の 17 位窒素上に極性表面積が小さく、電子吸引力を持つフルオロアルキル基を置換することでオレキシシン受容体拮抗活性が発現するのではないかと着想し、17 位に各種フルオロアルキル基を導入した誘導体を分子設計した (Figure 1)。

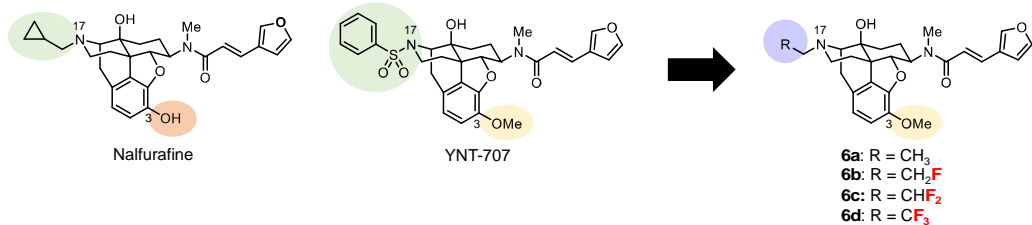
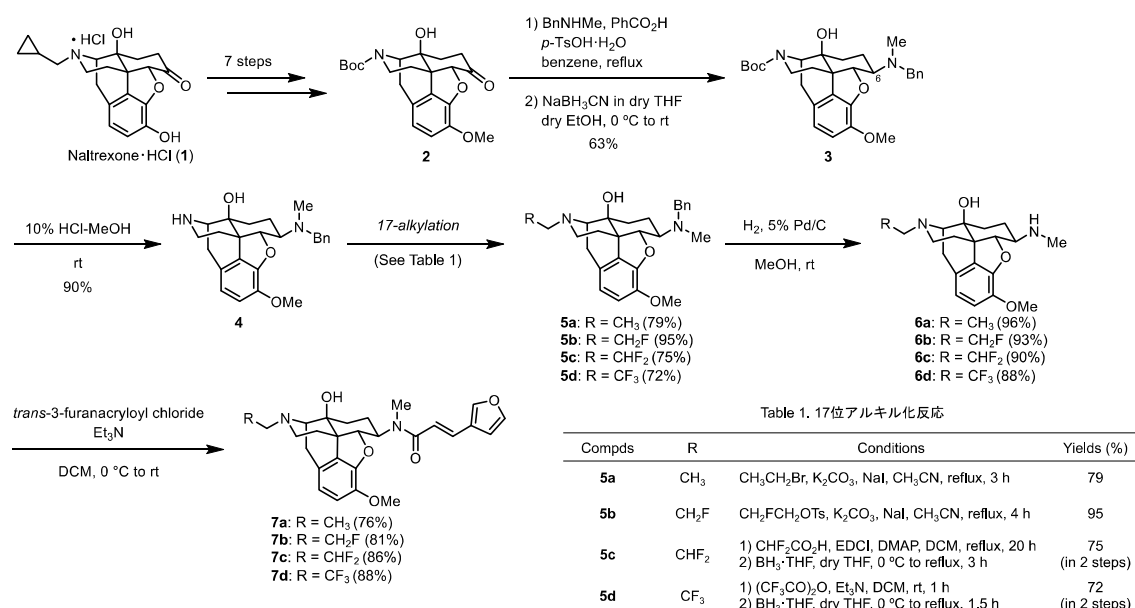


Figure 1. 分子設計

誘導体の合成は、ナルトレキソン塩酸塩 (1) を出発物質として既知の 7 工程により合成した中間体 2 より行った (Scheme 1)。2 のケトンに対し *N*-メチルベンジルアミン存在下、還元的アミノ化反応をおこなうことで 6β-アミノ化体 3 を得た後、10% HCl 含有 MeOH 溶液を作用させることで Boc 基を脱保護し、アミン 4 を合成した。続いて、4 に対して各種アルキル化反応を行った (Table 1)。エチル体 5a、モノフルオロエチル体 5b は、塩基性条件下で臭化エチル、2-フルオロエチルトシラートを作用させることで誘導し、ジフルオロエチル体 5c、トリフルオロエチル体 5d はアミド化の後、ボラン還元することで合成した。得られた 17 位アルキル化体 5a-d に対し、Pd 触媒存在下、加水素分解反応により Bn 基を除去してアミン 6a-d とした後、生じたアミンに対してトリエチルアミン存在下、*trans*-3-furanacryloyl chloride を縮合することで目的とする 3 位メトキシ誘導体 7a-d を得た。



Scheme 1. 17-フルオロアルキル誘導体 7a-d の合成

合成した各種誘導体 7a-d についてオレキシン受容体拮抗活性評価とオピオイド受容体結合試験の 2 つの薬理評価を行った (Figure 2)。OXR に対する拮抗活性は、ヒトオレキシン受容体 (hOX1R, hOX2R) を過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用い、試験対象化合物の前処理後に OXA を作用させた際の細胞内カルシウム濃度変化により評価した。フッ素原子を含まない 17-エチル誘導体 7a は、IC<sub>50</sub> > 1,000 nM とほとんど OX<sub>1</sub>R 拮抗活性を示さなかった一方、17-モノフルオロエチル誘導体 7b は、IC<sub>50</sub> = 73.6 nM で拮抗活性を示し、フッ素原子が 1 つ導入されることで大幅に OX<sub>1</sub>R 拮抗活性が向上することが分かった。さらにフッ素原子を増加した 17-ジフルオロエチル誘導体 7c は IC<sub>50</sub> = 34.8 nM を示し、17-トリフルオロエチル誘導体 7d は IC<sub>50</sub> = 13.0 nM と強力な OX<sub>1</sub>R 拮抗活性を示すことがわかった。また、いずれの誘導体も OX<sub>2</sub>R には活性を示さず、OX<sub>1</sub>R 特異性を保持していた。オピオイド受容体結合試験は、各種オピオイド受容体 (μ, δ, κ) に選択的に結合する放射性リガンドを用い、試験対象化合物による競合的置換反応後の放射活性の変化により評価した。17-エチル誘導体 7a は KOR に対して K<sub>i</sub> = 127 nM で親和性を示したのに対し、17-モノフルオロエチル誘導体 7b では K<sub>i</sub> = 36.2 nM と親和性が増強した。一方、17-ジフルオロエチル誘導体 7c では、K<sub>i</sub> = 411 nM と KOR 親和性が減弱し、17-トリフルオロエチル誘導体 7d においては、K<sub>i</sub> > 1,000 nM とほとんどオピオイド受容体結合親和性を示さないことが分かった。また、7a-d はいずれも μ, δ オピオイド受容体に対しては親和性を示さなかった。これら活性とフッ素原子数の相関を考察するために、17 位窒素の共役酸の pK<sub>a</sub> を算出したところ、17 位窒素上のフッ素原子数が増加するに従って pK<sub>a</sub> が減少し、窒素原子の塩基性が低下していることが示唆された。

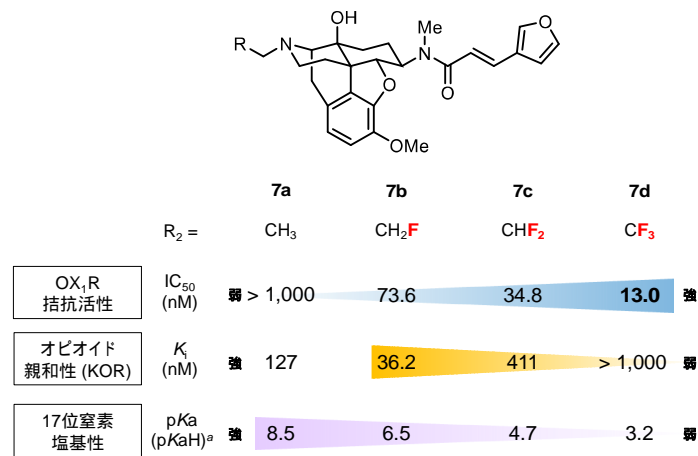


Figure 2. 7a-d のオレキシン受容体とオピオイド受容体に対する活性

以上の結果から、17位窒素の塩基性の抑制がオピオイド活性から OX<sub>1</sub>R 選択的拮抗活性へと転換するために重要であり、17位窒素上置換基としては脳移行性低下の原因となるスルホンアミド基のような極性官能基を低極性のフルオロアルキル基へと置換可能であることを明らかにすることができた。また、17-トリフルオロエチル誘導体 7d (IC<sub>50</sub> = 13.0 nM) の脳移行性を評価したところ、有意に脳移行性が改善することがわかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7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 1件）

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Iio Keita, Saitoh Tsuyoshi, Ohshita Ryuichiro, Hino Tsubasa, Amezawa Mao, Takayama Yoshiaki, Nagumo Yasuyuki, Yamamoto Naoshi, Kutsumura Noriki, Irukayama-Tomobe Yoko, Ishikawa Yukiko, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi | 4. 巻<br>60                    |
| 2. 論文標題<br>Discovery of orexin 2 receptor selective and dual orexin receptor agonists based on the tetralin structure: Switching of receptor selectivity by chirality on the tetralin ring  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters  | 6. 最初と最後の頁<br>128555 ~ 128555 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bmcl.2022.128555  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Kato Koki, Kutsumura Noriki, Yamamoto Naoshi, Nagumo Yasuyuki, Saitoh Tsuyoshi, Ishikawa Yukiko, Irukayama-Tomobe Yoko, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi  | 4. 巻<br>59                    |
| 2. 論文標題<br>Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707: Conversion of the 16-cyclopropylmethyl group to the 16-sulfonamide group in d-nor-nalfurafine derivatives   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters  | 6. 最初と最後の頁<br>128550 ~ 128550 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bmcl.2022.128550  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Hino Tsubasa, Saitoh Tsuyoshi, Nagumo Yasuyuki, Yamamoto Naoshi, Kutsumura Noriki, Irukayama-Tomobe Yoko, Ishikawa Yukiko, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi   | 4. 巻<br>59                    |
| 2. 論文標題<br>Design and synthesis of novel orexin 2 receptor agonists based on naphthalene skeleton   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters  | 6. 最初と最後の頁<br>128530 ~ 128530 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bmcl.2022.128530  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Kato Koki, Yamamoto Naoshi, Ishikawa Yukiko, Irukayama-Tomobe Yoko, Tanimura Ryuji, Saitoh Tsuyoshi, Nagumo Yasuyuki, Kutsumura Noriki, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi  | 4. 巻<br>59                    |
| 2. 論文標題<br>Effect of removal of the 14-hydroxy group on the affinity of the 4,5-epoxymorphinan derivatives for orexin and opioid receptors  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters  | 6. 最初と最後の頁<br>128527 ~ 128527 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bmcl.2022.128527  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Iio Keita, Hashimoto Kao, Nagumo Yasuyuki, Amezawa Mao, Hasegawa Taisei, Yamamoto Naoshi, Kutsumura Noriki, Takeuchi Katsuhiko, Ishikawa Yukiko, Yamamoto Hikari, Tokuda Akihisa, Sato Tetsu, Uchida Yasuo, Inoue Asuka, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi, Saitoh Tsuyoshi | 4. 巻<br>66                |
| 2. 論文標題<br>Design and Synthesis of Orexin 1 Receptor-Selective Agonists  | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Medicinal Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>5453 ~ 5464 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.jmedchem.2c01773   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Saitoh Tsuyoshi, Amezawa Mao, Horiuchi Jumpei, Nagumo Yasuyuki, Yamamoto Naoshi, Kutsumura Noriki, Ohshita Ryuichiro, Tokuda Akihisa, Irukayama-Tomobe Yoko, Ogawa Yasuhiro, Ishikawa Yukiko, Hasegawa Emi, Sakurai Takeshi, Uchida Yasuo, Sato Tetsu, Gouda Hiroaki, Tanimura Ryuji, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi | 4. 巻<br>240                   |
| 2. 論文標題<br>Discovery of novel orexin receptor antagonists using a 1,3,5-trioxazatriquinane bearing multiple effective residues (TriMER) library  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Medicinal Chemistry  | 6. 最初と最後の頁<br>114505 ~ 114505 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejmech.2022.114505   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>斉藤 毅                         | 4. 巻<br>2            |
| 2. 論文標題<br>モルヒナン型オレキシン受容体拮抗薬の発見        | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>THE CHEMICAL TIMES           | 6. 最初と最後の頁<br>9 ~ 15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>坂本奈津美、斉藤毅、石川有紀子、徳田明久、日野翼、山本直司、南雲康行、沓村憲樹、柳沢正史、長瀬博 |
| 2. 発表標題<br>17-N-フルオロアルキルナルフラフィン誘導体の合成と薬理評価                  |
| 3. 学会等名<br>第65回日本薬学会関東支部大会                                  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>斉藤毅               |
| 2. 発表標題<br>分子の形に注目した創薬研究     |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Natsumi Sakamoto; Tsuyoshi Saitoh; Yukiko Ishikawa; Akihisa Tokuda; Tsubasa Hino; Naoshi Yamamoto; Yasuyuki Nagumo; Noriki Kutsumura; Masashi Yanagisawa; Hiroshi Nagase |
| 2. 発表標題<br>Design and synthesis of 17-N-fluoroalkyl nalfurafine derivatives to improve pharmacological properties   |
| 3. 学会等名<br>The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mao Amezawa; Tsuyoshi Saitoh; Yukiko Ishikawa; Yoko Irukayama; Emi Hasegawa; Hiroaki Gouda; Naoshi Yamamoto; Noriki Kutsumura; Yasuyuki Nagumo; Sakurai Takeshi; Masashi Yanagisawa; Hiroshi Nagase |
| 2. 発表標題<br>Discovery of novel orexin receptor antagonists with 1,3,5-trioxazatriquinane skeleton   |
| 3. 学会等名<br>The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Mao Amezawa; Jumpei Horiuchi; Tsuyoshi Saitoh; Ryuichiro Ohshita; Naoshi Yamamoto; Yasuyuki Nagumo; Yukiko Ishikawa; Yoko Irukayama; Emi Hasegawa; Noriki Kutsumura; Ryuji Tanimura; Sakurai Takeshi; Masashi Yanagisawa; Hiroshi Nagase |
| 2. 発表標題<br>Design and Synthesis of Novel Orexin Receptor Antagonists with 1,3,5-Trioxazatriquinane skeleton   |
| 3. 学会等名<br>AIMECS2021 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Keita Iio, Tsuyoshi Saitoh, Ryuichiro Ohshita, Tsubasa Hino, Mao Amezawa, Sayaka Ohrui, Takahiro Okada, Yasuyuki Nagumo, Naoshi Yamamoto, Yukiko Ishikawa, Yoko Irukayama-Tomobe, Noriki Kutsumura, Masashi Yanagisawa, Hiroshi Nagase |
| 2. 発表標題 | Design and Synthesis of Novel Orexin Receptor Dual Agonists with Tetralin Skeleton   |
| 3. 学会等名 | AIMECS2021 (国際学会)  |
| 4. 発表年  | 2021年  |

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 1. 発表者名 | 斉藤毅                     |
| 2. 発表標題 | 意識をハックする分子の創製           |
| 3. 学会等名 | 第9回慶應有機化学若手シンポジウム(招待講演) |
| 4. 発表年  | 2022年                   |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 関谷有希、坂本奈津美、石川有紀子、徳田明久、日野翼、南雲康行、沓村憲樹、柳沢正史、長瀬博、斉藤毅 |
| 2. 発表標題 | 中枢移行性改善に向けた新規モルヒナン型OX1R拮抗薬の設計と合成                 |
| 3. 学会等名 | 日本薬学会第143年会                                      |
| 4. 発表年  | 2023年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 雨澤真櫻、斉藤毅、山本直司、南雲康行、沓村憲樹、石川有紀子、柳沢正史、長瀬博       |
| 2. 発表標題 | 1,3,5-Trioxazatriquinane骨格を用いたオレキシン受容体作動薬の創製 |
| 3. 学会等名 | 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム                       |
| 4. 発表年  | 2022年  |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>雨澤真櫻、斉藤毅、山本直司、南雲康行、沓村憲樹、石川有紀子、柳沢正史、長瀬博 |
| 2. 発表標題<br>TriMER骨格を用いたGPCRリガンド探索ツールの開発           |
| 3. 学会等名<br>第17回GPCR研究会                            |
| 4. 発表年<br>2022年                                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>橋本佳広、南雲康行、飯尾啓太、齊藤夕貴、石川有紀子、沓村憲樹、櫻井武、柳沢正史、斉藤毅、長瀬博 |
| 2. 発表標題<br>オレキシン1受容体を介する疼痛制御メカニズムの解析                       |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第143年会                                     |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>K. Hashimoto, Y. Nagumo, K. Iio, Y. Saito, Y. Ishikawa, N. Kutsumura, T. Sakurai, M. Yanagisawa, T. Saitoh, H. Nagase |
| 2. 発表標題<br>Analysis of orexinergic function in chronic pain-like states  |
| 3. 学会等名<br>The 11th Annual WPI-IIIIS Symposium (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                           | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 南雲 康行<br><br>(Nagumo Yasuyuki)<br><br>(00459661) | 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<br><br><br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|