

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06574

研究課題名（和文）新規Nr4a1小分子拮抗薬の創薬～癌も痛みも抑える新しい薬となるか？

研究課題名（英文）Drug Discovery of Novel Small-Molecule Antagonists for Nr4a1

研究代表者

高崎 一郎（Takasaki, Ichiro）

富山大学・学術研究部工学系・准教授

研究者番号：00397176

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、申請者らが開発したNr4a1小分子拮抗薬（化合物A）が抗がん作用および鎮痛作用を併せ持つかどうかを検討するため、マウスの大腿骨への癌細胞の移植による癌性疼痛モデルを用いた評価を行った。当該モデルマウスに化合物Aを投与したところ、抗腫瘍作用および鎮痛作用が認められた。一方でその作用は部分的であったため、さらに強力なNr4a1小分子拮抗薬の合成研究を行い、新たに化合物A-15の獲得に成功した。癌性疼痛モデルマウスを用いて評価したところ、化合物A-15は化合物Aを上回る抗腫瘍作用と鎮痛作用を示した。Nr4a1拮抗薬は抗癌作用と鎮痛作用を併せ持つ化合物となり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存の抗癌薬には骨髄抑制や嘔吐、下痢などの強い副作用が伴う。また癌患者の70%近くが経験する癌性疼痛に対して使用されるオピオイド鎮痛薬にも、呼吸抑制や嘔吐、便秘など副作用が伴う。したがって、一つの薬で癌も痛みも抑え、かつ従来の抗癌薬・鎮痛薬の副作用を回避できる薬が開発できれば、癌や癌性疼痛、薬の副作用に苦しむ患者を救う画期的な治療薬となる可能性がある。本研究で開発した新規Nr4a1拮抗薬は、骨癌性疼痛モデルマウスにおいて抗癌作用と鎮痛作用を併せ持つことが明らかとなった。癌と癌の痛み苦しむ患者にとって新たな治療の選択肢となるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：In this study, to investigate whether the Nr4a1 small-molecule antagonist (Compound A) has both anticancer and analgesic effects, we evaluated it in a mouse model of cancer pain induced by transplantation of cancer cells into the femur. When Compound A was administered to this mouse model, both antitumor and analgesic effects were observed. However, the effects were partial, so we conducted synthetic research on more potent Nr4a1 small-molecule antagonists and succeeded in obtaining a new compound, A-15. Compound A-15 showed better antitumor and analgesic activity than compound A in a mouse model of cancer pain, suggesting that Nr4a1 antagonists may be compounds with both antitumor and analgesic activities.

研究分野：薬理学

キーワード：Nr4a1 低分子拮抗薬 癌性疼痛 抗癌作用 アロディニア

1. 研究開始当初の背景

1) 癌と抗癌薬、癌性疼痛と鎮痛薬、その副作用

癌は1981年以来、日本人の死亡原因の第1位を占める。癌患者は年齢とともに増加し、70歳以上では3~4人に1人は癌患者であると言われている。癌に対する既存の化学療法薬は正常細胞にも傷害を与えてしてしまうため、骨髄抑制や嘔吐・悪心、脱毛、下痢などの共通の副作用は癌患者を苦しめる結果となっている。

さらに、癌患者は自身が癌であるという精神的や社会的な苦痛に加えて、身体的痛み、いわゆる癌性疼痛を経験する。癌性疼痛に対してはWHOが定める3段階除痛ラダーにしたがい、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)やアセトアミノフェンのような非オピオイド鎮痛薬と、コデイン、モルヒネ、フェンタニルなどのオピオイド鎮痛薬を組み合わせ治療が行われる。このような鎮痛薬の適切な使用により、80%近くの患者で除痛効果が得られている。一方で、癌細胞の神経への浸潤による神経障害性疼痛、癌細胞の骨転移に伴う骨破壊痛、消化管閉塞による痛みに対してオピオイド鎮痛薬は効きにくいとされる。また、オピオイド鎮痛薬による呼吸抑制や便秘、嘔吐・悪心などの副作用はさらに患者を苦しめる結果となっている。

このように、現状において、癌および癌性疼痛に対する抗癌薬とオピオイド鎮痛薬の複数の薬の投与とそれらに伴う強い副作用は、癌患者を身体的にも経済的にも苦しめる結果となっている。したがって、1つの薬で抗癌作用と鎮痛作用を併せ持ち、かつ従来の抗癌薬・鎮痛薬と比較して副作用の小さい薬が開発できれば、癌患者、特にオピオイドが効きにくい骨転移癌患者のQOLを多いに高める画期的な治療薬になる可能性がある。しかしながら現在のところそのような薬は存在しない。

2) 疼痛と癌に共通する分子 核内受容体 Nr4a1

前述したように、疼痛と癌に共通する標的分子を阻害できる化合物を獲得できれば、一つの薬で鎮痛作用と抗癌作用を併せ持ち、これまでにない新しい薬となると考えた。そこで、慢性疼痛モデルマウスの脊髄後角で発現が上昇し、癌細胞で高発現し増殖・遊走等に関与する分子について探求し、共通する分子の一つとして核内受容体である Nuclear receptor subfamily 4, group A member 1 (Nr4a1) を同定した。

3) Nr4a1 小分子拮抗薬の開発

次に、申請者らは新規 Nr4a1 小分子拮抗薬の創薬研究を開始した。Nr4a1 タンパク(PDB; 3V3Q)の構造を基に、ドッキングベースの in silico スクリーニング、レポーターアッセイなどの各種薬理学的検討を行い、新規 Nr4a1 小分子拮抗薬として化合物 A の獲得に成功した(構造は非公開)。

化合物 A が、神経障害性疼痛モデルマウスにおいては鎮痛作用を、各種癌細胞株においては細胞増殖・遊走の抑制と細胞死の誘導を、Xenograft モデル(ヌードマウスへの癌細胞の皮下移植モデル)においては腫瘍組織の退縮効果を示すことを明らかにしている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、一つの薬で抗癌作用と鎮痛作用を発揮し、かつ従来の抗癌薬・鎮痛薬による副作用を回避できるような薬の開発である。本研究では、癌性疼痛モデルマウス(癌細胞の骨移植による骨破壊痛モデルなど)を用いて、申請者らが新規に開発した Nr4a1 小分子拮抗薬(化合物 A)が抗癌作用と鎮痛作用を同時に示すかどうかを検討する。また、既存薬との比較を行い、主作用・副作用における優位性を示すとともに、当化合物の抗癌作用および鎮痛作用メカニズムについて明らかにする。

3. 研究の方法

1) 癌性疼痛モデルマウスの作製

マウス骨肉腫細胞 NCTC2472 の大腿骨髄への移植による骨破壊痛モデルマウス(Honore et al., Nat Med, 2000)を作製した。本モデルはオピオイド鎮痛薬が効きにくい疼痛モデルである(Minami et al., J Pharmacol Sci., 2009)。マウスをペントバルビタール麻酔下、右ひざ関節部位の皮膚を切開し、小型電気ドリルを用いて大腿骨顆部に穴をあけ、注射筒を用いて 1×10^6 個の細胞を注入した。注入後は骨穴を歯科用セメントで包埋し、切開した皮膚は縫合糸で縫合した。In vivo イメージングを行うために、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を導入した NCTC2472 細胞も実験に用いた。

2) 腫瘍の評価

マウスをペントバルビタール麻酔下、生理食塩水の心灌流により失血死させ、大腿骨を摘出した。大腿骨は脱灰化処理後、パラフィン包埋し、薄切したのち、HE染色等を行い、骨破壊の評価を行った。

またルシフェラーゼ遺伝子を導入した NCTC2472 細胞を移植した実験においては, *in vivo* イメージングシステム (Clairvivo OPT) を利用した発光イメージングにより評価した。

3) 疼痛反応の測定

マウスの後肢における疼痛反応の測定には von Frey filament を用い, up-down 法により機械的アロディニアを評価した。

4) Nr4a1 阻害活性の測定

Nr4a1 タンパクを発現させるために Nr4a1 全長 cDNA を組み込んだプラスミドベクターと, Nr4a1 が結合する DNA ドメインである NBRE (NGF1-B response element) をタンデムに 3 つ繋げた下流にルシフェラーゼを発現するレポーターベクターを CHO 細胞にトランスフェクションし, 発光強度を発光マルチプレートリーダーにより測定した。

5) 遺伝子発現解析

Nr4a1 拮抗薬の抗癌, および鎮痛作用メカニズムを解析する目的で, 癌細胞あるいはマウス組織より RNA を抽出し, リアルタイム RT-PCR 法および GeneChip マイクロアレイ法による遺伝子発現解析を行った。

4. 研究成果

1) 癌性疼痛モデルマウスを用いた化合物 A の評価

マウスの大腿骨に NCTC2472 細胞を移植したところ, 移植翌日から移植足において触刺激に対する反応閾値の低下 (機械的アロディニア) が観察された。機械的アロディニアは移植後少なくとも 3 週間後まで安定して観察された (図 1)。一方で, 反対足 (非移植足) においては, 疼痛閾値に大きな変化は認められなかった。そこで, 安定して疼痛反応が観察された移植後 7 日目において, 化合物 A の鎮痛効果を評価した。

化合物 A を 10 および 30 mg/kg の用量で経口投与したところ, 10 mg/kg 投与群においては顕著な抑制効果は認められなかったが, 30 mg/kg 投与群において, 投与後 3 時間をピークとする鎮痛効果が認められた (図 2)。

次に化合物 A の抗腫瘍効果を検討する目的で, 移植 7 日目から 1 週間, 10 および 30 mg/kg の用量で経口投与した。大腿骨薄切切片の HE 染色像, および *in vivo* イメージングにより, 抗腫瘍効果を評価したが, 30 mg/kg 投与群においてのみ抗腫瘍効果が観察された。

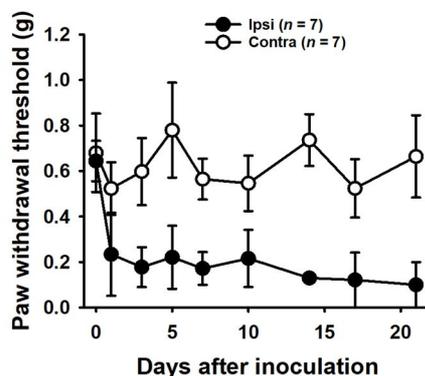


図 1 NCTC2472 移植マウスにおける機械的アロディニアの発症

2) 化合物 A の誘導体化合物の合成と評価

1) に示したように, 化合物 A の癌性疼痛モデルを用いた鎮痛・抗癌評価から, 効果を示すためには 30 mg/kg という高用量を要したため, Nr4a1 をさらに強力に阻害する化合物の獲得を目指し, 化合物 A をシード化合物とした誘導体の合成と評価を行った。

種々の置換基の導入を行い, 全 39 個の誘導体化合物を合成した。化合物 A と Nr4a1 が相互作用 (水素結合) を示す官能基を置換基導入したところ, 活性の低下が認められた。一方で, その他の部位に置換基を導入した化合物においては化合物 A の活性を上回る Nr4a1 阻害活性が認められた。中でも最も強力な阻害作用を示したのは, 化合物 A-15 であり, 以降の研究においては, 化合物 A-15 を用いた鎮痛・抗癌作用を評価した。

3) 化合物 A-15 の鎮痛・抗癌評価

1) と同様に, 癌性疼痛モデルマウスを用いた評価を行った。鎮痛試験においては, A-15 よりも活性は弱い, 化合物 A よりも強力な拮抗作用を示す化合物 A-10 の評価も行った。

化合物 A-10 および A-15 を 10 および 30 mg/kg の用量で経口投与したところ, いずれの用量においても化合物 A を上回る鎮痛効果が認められた (図 2)。特に化合物 A-15 投与群においては, 顕著な鎮痛作用が認められた。一方で, 非移植足 (反対足) の閾値に大きな変化は認められなかった。

抗腫瘍評価は化合物 A-15 のみを用いて行った。1) と同様に大腿骨薄切切片の HE 染色像, および *in vivo* イメージングにより, 抗腫瘍効果を評価したところ, 化合物 A を上回る抗腫瘍効果が観察された (図 3)。*in vivo* イメージングを用いた評価においては, 腫瘍の退縮も認められた。

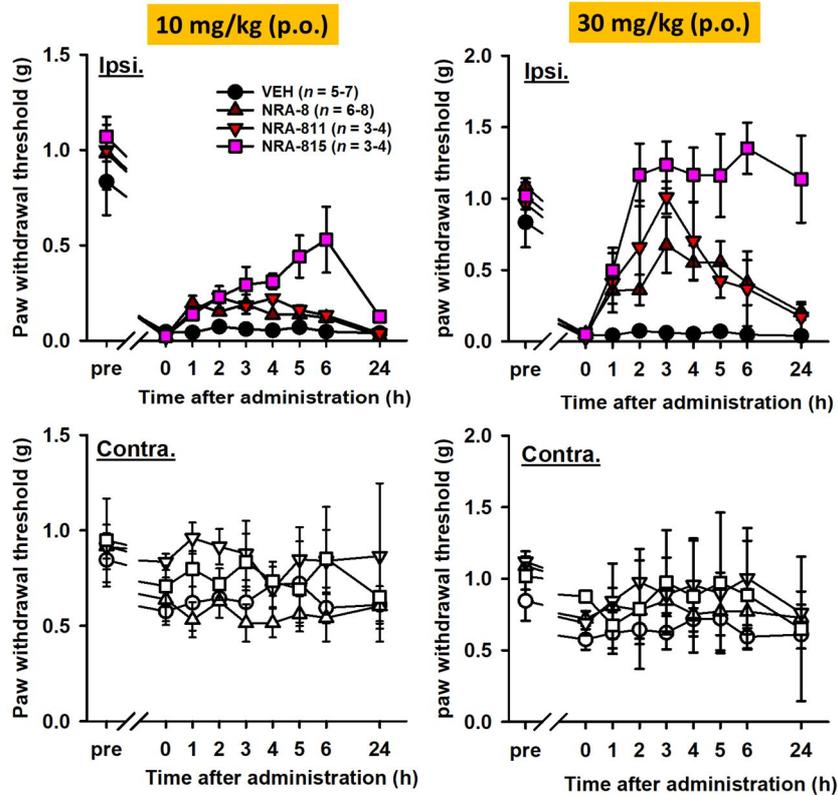


図2 癌性疼痛モデルマウスを用いた化合物 A-10 および A-15 の鎮痛評価

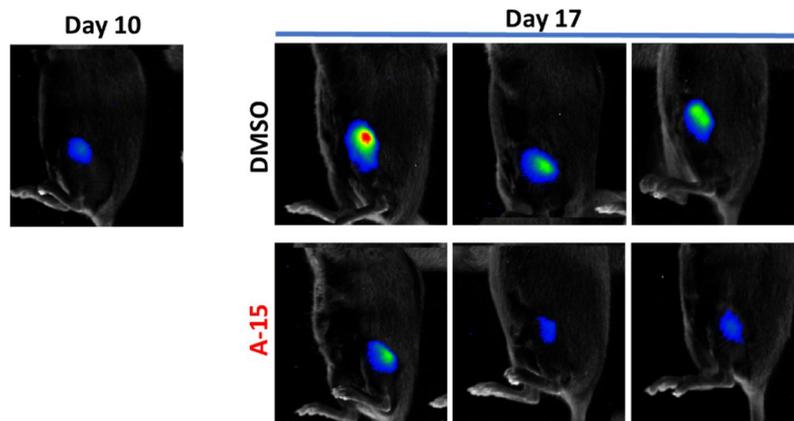


図3 In vivo イメージングによる化合物 A-15 の抗腫瘍評価

4) 化合物 A-15 の抗癌メカニズムの解析

化合物 A-15 が癌性疼痛モデルマウスにおいて鎮痛効果と抗腫瘍効果を示したことから、そのメカニズムの解析を進めた。本研究では、まず A-15 の抗癌作用メカニズムを明らかにするために、ヒト膵癌細胞株である Panc1、肺癌細胞株である A549、乳癌細胞株である MCF7 を用い、A-15 を処理した際の遺伝子発現を、GeneChip マイクロアレイを使用して網羅的に解析した。A-15 の処置により多くの遺伝子発現が変動（増加・減少）した。3 つの癌細胞株において共通して発現が変動する遺伝子を調べたところ、「細胞死・細胞生存」や「代謝系」に關与する遺伝子の発現変動が見られ、A-15 の抗癌メカニズムの一端が明らかとなった。

(まとめ)

我々が開発に成功した新規 Nr4a1 低分子拮抗薬（化合物 A-15）が、癌性疼痛モデルマウスにおいて鎮痛効果と抗腫瘍効果を示した。

一方で、化合物 A-15 の in vitro ADMET 試験を BINDS に委託して検討したところ、Caco-2 細胞膜透過性、PBS 溶解性、肝ミクロソーム安定性、タンパク結合性、CYP 阻害等の評価において、ほとんどすべての評価項目において、医薬品としての物性が低く、Undruggable な物性を有する化合物であることが判明した。そこで現在、Druggable な物性を有する化合物 A-15 からの誘導体化合物の合成、化合物 A-15 の低物性を回避するためのドラッグデリバリーシステムの開発を目指した研究を引き続き行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Shintani Yusuke, Hayata-Takano Atsuko, Yamano Yui, Ikuta Mankato, Takeuchi Rei, Takuma Kazuhiro, Okada Takuya, Toyooka Naoki, Takasaki Ichiro, Miyata Atsuro, Kurihara Takashi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 631
2. 論文標題 Small-molecule non-peptide antagonists of the PACAP receptor attenuate acute restraint stress-induced anxiety-like behaviors in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 146 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.079	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 Tsuneki Hiroshi, Maeda Takahiro, Takata Shinjiro, Sugiyama Masanori, Otsuka Koyuki, Ishizuka Hinako, Onogi Yasuhiro, Tokai Emi, Koshida Chiaki, Kon Kanta, Takasaki Ichiro, Hamashima Takeru, Sasahara Masakiyo, Rudich Assaf, Koya Daisuke et al.	4. 巻 41
2. 論文標題 Hypothalamic orexin prevents non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in obesity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111497 ~ 111497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111497	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 Kambe Yuki, Youkai Masafumi, Hashiguchi Kohei, Sameshima Yoshimune, Takasaki Ichiro, Miyata Atsuro, Kurihara Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Spinal Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Contributes to the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide/PAC1 Receptor-Induced Nociceptive Behaviors in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1859 ~ 1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12121859	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 Shibato Junko, Takenoya Fumiko, Yamashita Michio, Gupta Ravi, Min Cheol Woo, Kim Sun Tae, Kimura Ai, Takasaki Ichiro, Horii Motohide, Shioda Seiji, Rakwal Randeep	4. 巻 24
2. 論文標題 OMICS Analyses Unraveling Related Gene and Protein-Driven Molecular Mechanisms Underlying PACAP 38-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4169 ~ 4169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24044169	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 該当する

1. 著者名 Ucche Sisca, Yokoyama Satoru, Mojic Marija, Oki Kohei, Ohshima Chikako, Tsuihiji Haruka, Takasaki Ichiro, Tahara Hideaki, Hayakawa Yoshihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 GSTA4 Governs Melanoma Immune Resistance and Metastasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 76 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-22-0369	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 該当する

1. 著者名 Takasaki Ichiro, Watanabe Ai, Okada Takuya, Kanayama Daisuke, Nagashima Ryota, Shudo Miyu, Shimodaira Ayaka, Nunomura Kazuto, Lin Bangzhong, Watanabe Yurie, Gouda Hiroaki, Miyata Atsuro, Kurihara Takashi, Toyooka Naoki	4. 巻 231
2. 論文標題 Design and synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives for a novel PAC1 receptor antagonist	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 114160 ~ 114160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2022.114160	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 Takasaki Ichiro, Nagashima Ryota, Ueda Takahiro, Ogata Tomoki, Inoue Arata, Shiraki Kimiyasu, Kitada Yoshimi, Arai Saori	4. 巻 45
2. 論文標題 Fosphenytoin Alleviates Herpes Simplex Virus Infection-Induced Provoked and Spontaneous Pain-Like Behaviors in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 360 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00933	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 Yamashita Michio, Takenoya Fumiko, Hirabayashi Takahiro, Shibato Junko, Rakwal Randeep, Takasaki Ichiro, Harvey Brian J., Chiba Yoshihiko, Shioda Seiji	4. 巻 146
2. 論文標題 Effect of PACAP on sweat secretion by immortalized human sweat gland cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170647 ~ 170647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2021.170647	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 Shibato Junko, Takenoya Fumiko, Hirabayashi Takahiro, Kimura Ai, Yamashita Michio, Takasaki Ichiro, Rakwal Randeep, Shioda Seiji	4. 巻 2021
2. 論文標題 Molecular Mechanism for PACAP 38-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neural Plasticity	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/2522454	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13件(うち招待講演 1件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 足原佑弥, 斎藤弘樹, 宮田 篤郎, 栗原 崇, 高崎一朗
2. 発表標題 PAC1受容体拮抗薬PA-81004はOxaliplatin誘発性冷的アロディニアに対し優れた予防効果を示す
3. 学会等名 第73回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Junko Shibato, Fumiko Takenoya, Takahiro Hirabayashi, Ai Kimura, Michio Yamashita, Ichiro Takasaki, Randeep Rakwal, Seiji Shioda
2. 発表標題 Molecular Mechanisms Underlying PACAP 38 Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells: Towards OMICS.
3. 学会等名 VIP ISBAP 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Shintani, Atsuko Hayata-Takano, Yui Yamano, Manato Ikuta, Rei Takeshita, Kenichiro Murata, Ichiro Takasaki, Takashi Kurihara, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Fast and lasting antidepressant-like effect of small molecule PACAP receptor PAC1 antagonist.
3. 学会等名 VIP ISBAP 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Kurihara, Kazuyasu Fujii, Youhei Uchida, Hiroki Saito, Sho Kato, Ryuta Ikeda, Mayuko Mura, Yuki Kambe, Atsuro Miyata, Takuro Kanekura, Ichiro Takasaki
2. 発表標題 Both central and peripheral PACAP-PAC1 receptor signaling pathways contribute to itch sensation in mice.
3. 学会等名 VIP ISBAP 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ichiro Takasaki, Sho Kato, Ryuta Ikeda, Mayuko Murata, Tomohiro Nakayama, Hiroki Saito, Yuki Kambe, Atsuro Miyata, Takashi Kurihara
2. 発表標題 Involvement of Spinal and Peripheral PACAP-PAC1 Receptor Signaling System to Itch Sensation in Mice.
3. 学会等名 VIP ISBAP 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Kawabata, Takashi Kurihara, Ichiro Takasaki
2. 発表標題 Novel small-molecule PAC1 receptor antagonist PA-81004 alleviates fibromyalgia-like pain symptoms in mice.
3. 学会等名 VIP ISBAP 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuya Ashihara, Hiroki Saito, Atsuro Miyata, Takashi Kurihara, Ichiro Takasaki
2. 発表標題 Small-molecule PAC1 receptor antagonist PA-81004 prevents the induction of oxaliplatin-induced cold allodynia in mice.
3. 学会等名 VIP ISBAP 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高崎 一朗
2. 発表標題 PAC1受容体をターゲットとした即効性・持続性のある抗うつ薬の開発戦略
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 足原佑弥, 斎藤弘樹, 宮田 篤郎, 栗原 崇, 高崎一朗
2. 発表標題 PAC1受容体拮抗薬PA-81004はオキサリプラチン誘発性冷的アロディニアに対し優れた予防効果を示す
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高崎 一朗、伊東 樹穂、黒田 翼、磯 芹奈、岡田 卓哉、豊岡 尚樹、合田 浩明、宮田 篤郎、栗原 崇
2. 発表標題 新規Nr4a1拮抗薬は神経障害性および骨がん痛モデルマウスのアロディニア反応を抑制する
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中山 智祐、池田 竜太、加藤 翔、岡田 卓哉、豊岡 尚樹、宮田 篤郎、栗原 崇、高崎 一朗
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎モデルマウスの掻痒反応における末梢PACAP-PAC1受容体情報伝達系の関与
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鮫島 芳宗、神戸 悠輝、高崎 一朗、宮田 篤郎、栗原 崇
2. 発表標題 脳卒中後疼痛におけるPACAP-PAC1受容体シグナルを介した活性化アストロサイトの関与
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新谷 勇介、早田 敦子、山野 結衣、生田 学登、竹下 梨、高崎 一朗、栗原 崇、橋本 均
2. 発表標題 新規PACAP受容体PAC1遮断薬による即効性、持続性の抗うつ作用
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022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

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