

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06584

研究課題名(和文) 副作用の起きにくいオピオイド受容体シグナルのみを活性化できる化合物の創薬開発

研究課題名(英文) Development of novel mu-opioid receptor-selective opioids with less adverse 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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：耐性、副作用を生じにくい新規オピオイド鎮痛薬は、1)オピオイド μ /二量体化受容体選択的アゴニスト、ならびに2)鎮痛に關与するG蛋白経路のみを活性化し副作用を惹起する アレスチン経路に影響を与えないバイアスド化合物の開発が潮流である。

私たちは上記両者の特徴を有する化合物 SYK-Xを同定し、モルヒネと同等の鎮痛効果を示し、かつモルヒネ耐性動物でも奏効することを動物実験で明らかにした。SYK-Xをシーズとしさらに開発をめざす。

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鎮痛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。今回同定した μ /二量体化受容体アゴニストかつG蛋白バイアスドアゴニストSYK-Xは、動物実験においてもモルヒネに匹敵する鎮痛効果を有し、かつモルヒネ耐性は認められなかった。同化合物をシーズとして実装可能なオピオイド創薬が進められ得ると考える。

研究成果の概要(英文)：The current trend in the development of novel opioid analgesics, which are less likely to cause tolerance or side effects is 1) selective agonists of opioid μ / dimerized receptors, and 2) biased compounds that activate only G protein pathways mainly involved in analgesia and do not affect β -arrestin pathways that cause side effects.

We have identified the compound SYK-X, that possesses both above characteristics, and have demonstrated in animal experiments that it exhibits analgesic effects equivalent to morphine and is also effective even in morphine-resistant animals. We aim to develop SYK-X as an attractive seed for further drug discovery.

研究分野：分子神経薬理学、疼痛学、支持・緩和医療学

キーワード：バイアスドリガンド 二量体化受容体 GPCR オピオイド受容体 新規オピオイド化合物 アレスチン 副作用 オピオイドクライシス

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

オピオイド鎮痛薬は長期使用により副作用および耐性を生じ、また米国、カナダではオピオイド過量摂取によるオピオイドクライシスが問題となっており、副作用のないオピオイド製剤の開発が喫緊となっている。現在オピオイド耐性、副作用を生じにくいアゴニストの開発として、1) オピオイド受容体活性化シグナル (G 蛋白シグナルおよび β アレスチンシグナル) のうち、G 蛋白シグナルのみを活性化するバイアスアゴニスト (J Med Chem, 56: 8019, 2013) の開発、ならびに 2) 副作用、耐性を起こしにくいとされるオピオイド μ/δ 二量体化受容体に選択的なアゴニスト (PNAS, 110: 12072, 2013) の開発が行われている。

医療用麻薬のターゲットであるオピオイド受容体は G 蛋白共役型受容体 (GPCR) ファミリーに属する。近年、オピオイド受容体の活性化状態を分子レベルで解析することで詳細な鎮痛メカニズムが解析できるようになってきた。その結果、上記にあるような 1) 鎮痛に關する G 蛋白を介するシグナルのみを活性化し、副作用、耐性に關与すると考えられる β アレスチンシグナルは活性化しないバイアスアゴニスト開発を行うことで副作用・耐性の少ないオピオイド製剤の開発が行われてきている (J Med Chem, 56:8019, 2013)。また、2) μ および δ で構成される μ/δ 二量体化受容体を選択的に活性化するアゴニストは副作用のない鎮痛効果を示すことから、 μ/δ 二量体選択的アゴニストが副作用の少ないオピオイド製剤候補となることがわかってきた (PNAS, 110: 12072, 2013、Br J Pharmacol, 171: 4155, 2014)。R2 年には、便秘、呼吸抑制などの副作用の少ない新規オピオイド製剤として G 蛋白シグナルのみを活性化する Oliceridine (TRV130) が米国食品医薬品局 (FDA) より臨床薬としての承認を受けた (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-opioid-intravenous-use-hospitals-other-controlled-clinical-settings>)。一方で、 μ/δ 二量体選択的アゴニストについては未だ臨床研究開始の報告がなく開発は進んでいない。

2. 研究の目的

本研究では「オピオイド製剤の耐性、副作用発現を克服する新規 μ/δ 二量体選択的アゴニストであり、かつ G 蛋白シグナルバイアスアゴニストであるオピオイド化合物の創製」を行う。

申請者は、それぞれの μ 、 δ 選択的アゴニストで活性化される μ/δ 二量体発現受容体を新たに樹立し、既存の μ/δ 二量体化受容体アゴニスト、ML335 の活性を指標に ML335 の efficacy および potency を上回る化合物の同定をめざした。その結果、ML335 の μ/δ 二量体への親和性を遙かに上回る μ/δ 受容体選択的アゴニストを複数見出すことができた。同化合物をシーズとすることで、ML335 を上回る耐性、副作用の少ない μ/δ アゴニストの創製を行った。一方申請者は、G 蛋白バイアスアゴニストを評価できる Flex Station によるアッセイ系を構築した。したがって、同定した μ/δ 二量体アゴニストの中で、G 蛋白シグナルバイアス活性を併せ持つアゴニストの同定をめざした。同化合物をシーズとした創薬は、G 蛋白バイアスの特性を有する μ/δ 二量体選択的アゴニストという新たなジャンルのオピオイド創薬の可能性を秘める。

また、オピオイド骨格に基づく新規概念にも基づいて新規化合物を合成し、当研究室で構築したアッセイ系を用い、新規 μ/δ 二量体選択的かつ G 蛋白バイアスの特性を有するアゴニストの同定をめざした。

3. 研究の方法

(1) これまでに見出した μ/δ 二量体高親和性化合物を中心に、これまでに報告のある、G 蛋白シグナルを特異的に活性化し β アレスチンシグナルを活性化しないリガンドの 3D シミュレーション結果に基づいて候補化合物を設計し、複数の誘導体の作製を行った。特に、これまでに得られた μ/δ 二量体高親和性化合物の構造を中心に G 蛋白バイアス活性を併せ持つ化合物の設計、開発を中心に進めた。 μ/δ 二量体活性は CellKey アッセイシステムを用いて、また G 蛋白バイアス活性は Flex Station アッセイシステムを用いて、G 蛋白シグナルのみを活性化し β アレスチンシグナルは活性化しない化合物の同定を行った。

(2) 上記の in vitro アッセイで選択した化合物「SYK-X」を動物を用いた鎮痛実験を行い、鎮痛効果をモルヒネのそれと比較評価した。鎮痛効果の評価はホルマリン試験を用いた。マウス左後肢の足底部に 1.5%ホルマリンを皮下投与 (50 μ L) し、投与直後からマウスに認められる疼痛関連行動 (flinching, licking) を 50 分間計測した。モルヒネとの交差耐性の評価は complete Freund's adjuvant (CFA) 誘発疼痛モデルを用い、マウス右後肢の足底部に CFA を皮下投与 (5 μ L) することで形成させた。鎮痛耐性は、モルヒネ (10 mg/kg) を CFA 投与 5 日目から 6 日間慢性皮下投与することで作製した。疼痛閾値は von Frey 試験により評価し、複数のフィラメントを右後肢足底部にあてた時の逃避反応を指標に測定した。なお、各試験は薬物皮下投与 30 分後に実施した。薬物はすべて 6.25% 2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HBC) を溶媒として溶解した。痙攣の評価は薬物皮下投与直後から 40 分間までのマウスの行動を評価した。

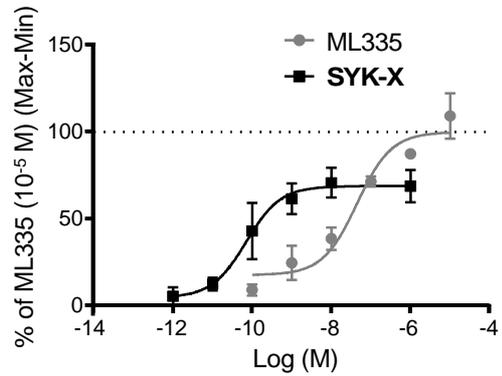
4. 研究成果

(1) In vitro assay (細胞実験) を用いた研究結果

がん患者の疼痛管理にはゴールドスタンダードとしてオピオイド鎮痛薬が用いられるが、これらは長期使用により副作用および耐性を生じるため、副作用の少ない新規オピオイド鎮痛薬の開発が喫緊の課題となっている。現在オピオイド耐性、副作用を生じにくいアゴニストの開発として、オピオイド μ/δ 二量体化受容体を選択的なアゴニスト、ならびに鎮痛を荷う G 蛋白シグナルおよび副作用を惹起するとされる アレスチンシグナルのうち、G 蛋白シグナルのみを活性化するバイアスアゴニストが有力な候補としてその開発が世界中で行われている。

私たちは、 μ/δ 二量体化選択的かつ G 蛋白シグナルバイアスシグナル特性を有する新規オピオイド化合物として最終的に「SYK-X」を同定した(図1)。

SYK-X はこれまでに知られている μ/δ 二量体化受容体アゴニストである ML-335 に比べ Emax 値は 70%にとどまるも、 μ/δ 受容体への親和性は 630 倍高い。この SYK-X をシーズとして化合物展開を行うことで、ML-335 の特長をさらに上回る化合物を得られる可能性が高い。SYK-X の特性評価を行いながら、さらに工夫を加え、特に Emax を増大させる改良を並行して行っているところである。



	ML335	SYK-X
Bottom	17.50	4.43
Top	100.00	68.84
LogEC ₅₀	-7.35	-10.15

図1 μ/δ 発現細胞における ML335 および SYK-X の効果 (SYK-X は 630 倍高親和性)

(2) In vivo assay (動物実験) を用いた研究結果

SYK-X が鎮痛効果を有するか否かについて、ポジティブコントロールとしてモルヒネを用い、マウスを用いて鎮痛実験を行った。マウスホルマリン試験において、SYK-X は用量依存的かつ有意な鎮痛効果を示し、モルヒネの有する鎮痛効果に比しやや弱いもののその活性に遜色はなかった(図2)。CFA で誘発させた疼痛マウスにおいて、実験的モルヒネ鎮痛耐性を形成させたマウスにおいて、モルヒネ 10 mg/kg では鎮痛効果を示さない条件の下で SYK-X は 10 mg/kg で鎮痛効果を示した (Data not shown)。この結果は SYK-X が耐性を生じにくいことを示し、モルヒネ鎮痛耐性を形成した個体においても SYK-X は鎮痛効果を示すことが示唆される。また、副作用としてのオピオイド鎮痛薬中枢神経興奮作用の有無を解析する目的で、モルヒネならびに SYK-X の薬効発現量の 3 倍以上 (モルヒネ (30 mg/kg)、SYK-X (100 mg/kg)) を用いて痙攣症状の有無を解析した。モルヒネ (30 mg/kg) では投与 30 分で著明な痙攣症状が見られたが、SYK-X (100 mg/kg) は 2 時間にわたって痙攣症状は認められなかった (Data not shown)。これらの結果より、SYK-X はより安全性の高いオピオイド化合物であることが示唆された。

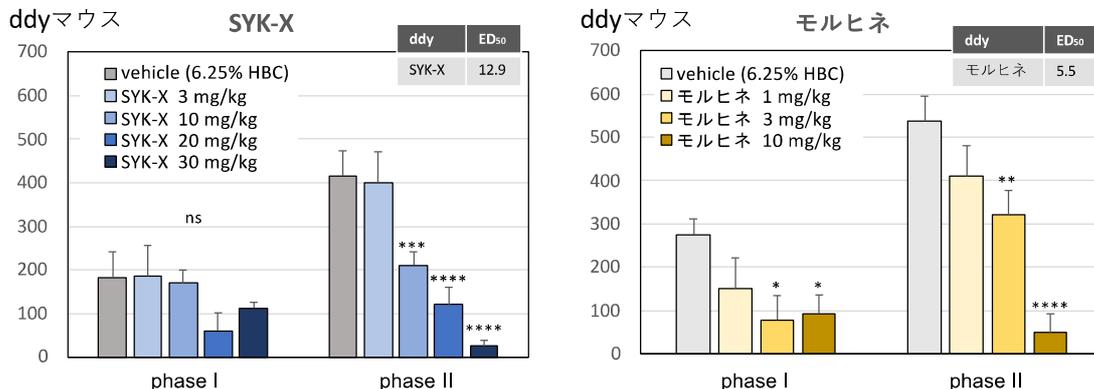


図2 ddy マウスにおけるホルマリン鎮痛試験 疼痛 phase I および phase II における SYK-X ならびにモルヒネの鎮痛効果

(3) 3D シミュレーションによる SYK-X 構造のさらなる改良

この数年で、1) G 蛋白シグナルを特異的に引き起こす化合物構造特性ならびに 2) μ/δ 受容体模擬 3D 構造を用いたリガンドの予想が in silico で行われつつある。これらの情報をその専門家と共有し、コンピュータ上でリガンドの創製を行っている。新たな信頼性のある化合物が設計できたら、その情報のもと新規化合物を合成し、in vitro、in vivo 実験を進めていく。

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 12件）

1. 著者名 Takemura Yoshinori, Sudo Yuka, Saeki Tomoya, Kurata Shinji, Suzuki Tsutomu, Mori Tomohisa, Uezono Yasuhito	4. 巻 149
2. 論文標題 Involvement of spinal G-protein inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in the enhanced antinociceptive effects of the activation of both μ -opioid and cannabinoid CB1 receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 85 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.04.002	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 Yamaguchi Masahiro, Miyano Kanako, Hirayama Shigeto, Karasawa Yusuke, Ohshima Kaori, Uezono Eiko, Komatsu Akane, Nonaka Miki, Fujii Hideaki, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Hayashida Masakazu, Uezono Yasuhito	4. 巻 27
2. 論文標題 Evaluation of the Intracellular Signaling Activities of μ -Opioid Receptor Agonists, Nalfurafine Analogs; Focusing on the Selectivity of G-Protein- and β -Arrestin-Mediated Pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27207065	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 Mizuguchi Takaaki, Miyano Kanako, Yamauchi Risa, Yoshida Yuki, Takahashi Hideki, Yamazaki Ami, Ono Haruka, Inagaki Miku, Nonaka Miki, Uezono Yasuhito, Fujii Hideaki	4. 巻 159
2. 論文標題 The first structure-activity relationship study of oxytocin as a positive allosteric modulator for the μ opioid receptor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2022.170901	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 Reiko, Ogata Yuichi, Fukui Ryo, Yamazaki Ryo, Moriwaki Kuniaki, Ueno Susumu, Yanagihara Nobuyuki, Uezono Yasuhito, Yokoyama Yuka, Minami Kouichiro, Horishita Takafumi	4. 巻 132
2. 論文標題 Local Anesthetics Inhibit Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 3 Channel Function in <i>Xenopus</i> Oocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 1756 ~ 1767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000000546	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 Kuroda Yui, Nonaka Miki, Kamikubo Yuji, Ogawa Haruo, Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi, Sakairi Hakushun, Miyano Kanako, Komatsu Akane, Dodo Tetsushi, Nakano-Ito Kyoko, Yamaguchi Keisuke, Sakurai Takashi, Iseki Masako, Hayashida Masakazu, Uezono Yasuhito	4. 巻 141
2. 論文標題 Inhibition of endothelin A receptor by a novel, selective receptor antagonist enhances morphine-induced analgesia: Possible functional interaction of dimerized endothelin A and μ -opioid receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 111800 ~ 111800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111800	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., Chihara, S., Hara, S., Uezono, Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 The effect of oral methadone on the QTc interval and pain in Japanese patients with cancer pain.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Pharm Palliat Care Sci	6. 最初と最後の頁 99 ~ 104
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 -

1. 著者名 Miyano Kanako, Yoshida Yuki, Hirayama Shigeto, Takahashi Hideki, Ono Haruka, Meguro Yoshiyuki, Manabe Sei, Komatsu Akane, Nonaka Miki, Mizuguchi Takaaki, Fujii Hideaki, Higami Yoshikazu, Narita Minoru, Uezono Yasuhito	4. 巻 10
2. 論文標題 Oxytocin Is a Positive Allosteric Modulator of μ -Opioid Receptors but Not δ -Opioid Receptors in the G Protein Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2651 ~ 2651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10102651	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 Karasawa Yusuke, Miyano Kanako, Fujii Hideaki, Mizuguchi Takaaki, Kuroda Yui, Nonaka Miki, Komatsu Akane, Ohshima Kaori, Yamaguchi Masahiro, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Uezono Yasuhito, Hayashida Masakazu	4. 巻 26
2. 論文標題 In Vitro Analyses of Spinach-Derived Opioid Peptides, Rubiscolins: Receptor Selectivity and Intracellular Activities through G Protein- and -Arrestin-Mediated Pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6079 ~ 6079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26196079	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, Ikehata Minori, Ohshima Kaori, Yoshida Yuki, Nose Yasuhiro, Yoshihara Sei-ichi, Oki Katsuyuki, Shiraishi Seiji, Uzu Miaki, Nonaka Miki, Higami Yoshikazu, Uezono Yasuhito	4. 巻 17
2. 論文標題 Intravenous administration of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and umbilical cord improves neuropathic pain via suppression of neuronal damage and anti-inflammatory actions in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0262892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262892	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 Mizobuchi Yusuke, Miyano Kanako, Manabe Sei, Uezono Eiko, Komatsu Akane, Kuroda Yui, Nonaka Miki, Matsuoka Yoshikazu, Sato Tetsufumi, Uezono Yasuhito, Morimatsu Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Ketamine Improves Desensitization of μ -Opioid Receptors Induced by Repeated Treatment with Fentanyl but Not with Morphine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 426 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12030426	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 Murakami Satoshi, Asada Takaaki, Kubota Toru, Kwakami Hiroyuki, Kokubun Hideya, Uezono Yasuhito	4. 巻 25
2. 論文標題 A successful case of switching treatment from ketamine to methadone for complex neuropathic pain.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 586-689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jpm.2021.0056	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 Akane, Miyano Kanako, Nakayama Daisuke, Mizobuchi Yusuke, Uezono Eiko, Ohshima Kaori, Karasawa Yusuke, Kuroda Yui, Nonaka Miki, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Uezono Yasuhito, Hayashida Masakazu	4. 巻 134
2. 論文標題 Novel Opioid Analgesics for the Development of Transdermal Opioid Patches That Possess Morphine-Like Pharmacological Profiles Rather Than Fentanyl: Possible Opioid Switching Alternatives Among Patch Formula	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000005954	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 Uezono Eiko, Mizobuchi Yusuke, Miyano Kanako, Ohbuchi Katsuya, Murata Hiroaki, Komatsu Akane, Manabe Sei, Nonaka Miki, Hirokawa Takatsugu, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Uezono Yasuhito, Hayashida Masakazu, Kawagoe Izumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Distinct Profiles of Desensitization of μ -Opioid Receptors Caused by Remifentanil or Fentanyl: In Vitro Assay with Cells and Three-Dimensional Structural Analyses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8369 ~ 8369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24098369	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 Karasawa Yusuke, Miyano Kanako, Yamaguchi Masahiro, Nonaka Miki, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Kawagoe Izumi, Uezono Yasuhito	4. 巻 24
2. 論文標題 Therapeutic Potential of Orally Administered Rubiscolin-6	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9959 ~ 9959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24129959	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 Karaki Fumika, Takamori Taro, Kawakami Koumei, Sakurai Sae, Hidaka Kyoko, Ishii Kei, Oki Tomoya, Sato Noriko, Atsumi Nao, Ashizawa Karin, Taguchi Ai, Ura Asuka, Naruse Toko, Hirayama Shigeto, Nonaka Miki, Miyano Kanako, Uezono Yasuhito, Fujii Hideaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Discovery of 7-Azanorbornane-Based Dual Agonists for the Delta and Kappa Opioid Receptors through an In Situ Screening Protocol	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6925 ~ 6925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28196925	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21件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉田遥香、山田大航、稲垣美紅、野中美希、宮野加奈子、平山重人、浦明日香、相磯沙耶花、室伏美佳、藤井秀明、上園保仁
2. 発表標題 オピオイド μ / ヘテロダイマーに対する新規モルヒナン誘導体の活性評価 -副作用及び鎮痛耐性の少ない新規鎮痛薬の開発を目指して-
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浦明日香、宮野加奈子、曾友佳、平山重人、唐木文霞、野中美希、相磯沙耶花、室伏美佳、吉田遥香、藤井秀明、上園保仁
2. 発表標題 DuoLink近接ライゲーションアッセイを用いた μ / ORヘテロ二量体の可視化法の確立： μ / ORヘテロ二量体制御による新規鎮痛薬開発を目指して
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022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、山口敬介、井関雅子、上園保仁、林田真和
2. 発表標題 オピオイド受容体作動薬ナルフラフィン誘導体の細胞内シグナル活性の評価；Gタンパク質および アレスチンを介した経路の選択性に着目して
3. 学会等名 第41回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 唐澤佑輔、宮野加奈子、山口政広、野中美希、山口敬介、井関雅子、上園保仁
2. 発表標題 植物由来のG protein-biased opioid agonist ルビスコリンの細胞内活性経路解析および経口ペプチド薬開発の可能性
3. 学会等名 第41回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上園保仁
2. 発表標題 支持療法・緩和医療科学分野での創薬進展：どこを工夫すれば目に見えて進むのか？
3. 学会等名 第14回日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝淵有助、上園瑛子、宮野加奈子、佐藤哲文、森松博史、上園保仁
2. 発表標題 フェンタニルによるオピオイド受容体の脱感作およびケタミン併用による脱感作抑制効果の解析
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒田唯、小松茜、野中美希、宮野加奈子、林田眞和、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: エンドセリンA受容体と μ -オピオイド受容体の二量体化による機能的相互作用の可能性
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松茜、黒田唯、中山大輔、宮野加奈子、林田眞和、上園保仁
2. 発表標題 経皮吸収可能なオピオイド製剤開発に向けた新規鎮痛化合物の薬理学的特性評価
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上園瑛子、溝淵有助、宮野加奈子、村田寛明、山口政広、唐澤祐輔、山口敬介、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：受容体安定発現細胞を用いて
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第55回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝淵有助、上園瑛子、宮野加奈子、黒田唯、佐藤哲文、真鍋星、森松博史、上園保仁
2. 発表標題 ケタミンはオピオイド反復投与による μ オピオイド受容体脱感作を回復させる
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第55回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上園保仁
2. 発表標題 支持・緩和療法研究分野での創薬トランスレーショナルリサーチ：基礎研究のシーズをいかにして患者に届けることができるのか、その工夫は？
3. 学会等名 第40回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳田明久、南雲康行、片山璃沙子、上田壮志、上園保仁、山本直司、斉藤毅、沓村憲樹、長瀬博
2. 発表標題 オピオイド受容体作動薬のストレス誘発うつ様症状の治療効果とその副作用発現機序の解明
3. 学会等名 第40回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上園保仁、野中美希、宮野加奈子
2. 発表標題 難治性疼痛に対する基礎研究からのアプローチ～新規鎮痛薬（創薬）、ドラッグリポジショニング（漢方薬）、再生医療（間葉系幹細胞）を用いた対応～
3. 学会等名 第30回日本形成外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮野加奈子、目黒由行、吉田有輝、水口貴章、平山重人、成田年、樋上賀一、藤井秀明、上園保仁。
2. 発表標題 μオピオイド受容体をアロステリックに修飾する内因性非オピオイドペプチドの解析。
3. 学会等名 第16回日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渥美菜穂、宮野加奈子、唐木文霞、前山千晶、横田純礼、曾友佳、小村京子、野中美希、藤井秀明、上園保仁。
2. 発表標題 立体的かつ構造変化が容易な新規、受容体作動薬の探索～CellKeyアッセイシステムを用いて～。
3. 学会等名 第148回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上園保仁。
2. 発表標題 オピオイド製剤の鎮痛効果を高める投与法の工夫および新規鎮痛補助薬の開発。
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第57回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上園保仁.
2. 発表標題 ホウレン草含有ペプチド、ルビスコリン(アゴニスト)の経口薬剤としての創薬の可能性.
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮野加奈子.
2. 発表標題 オキシトシンは μ -および δ -オピオイド受容体活性を促進させる δ -オキシトシンの μ -および δ -positive allosteric modulator (PAM)としての可能性.
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 妻島日向子、平山重人、宮野加奈子、野中美希、松浦航太、山内つぐみ、藤塚亮次、林侑、白倉慎太郎、大島佳織、山田大輔、藤井秀明、上園保仁、斎藤顕宜.
2. 発表標題 μ / δ 二量体オピオイド受容体作動薬SYK-663の薬効薬理評価.
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 唐木文霞、高森太朗、川上毅明、櫻井沙衣、日高恭子、石井圭、佐藤倫子、渥美菜穂、芦沢夏鈴、田口あい、浦明日香、成瀬瞳子、平山重人、野中美希、宮野加奈子、上園保仁、藤井秀明.
2. 発表標題 7-アザノルボルナンのポリファーマコロジーを利用した安全性が高い鎮痛薬の創製研究.
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田脩馬、渡邊彩花、吉田遙香、稲垣美紅、渥美菜穂、松嶋あおば、高橋直樹、染谷僚人、芦澤夏鈴、田口あい、加賀谷龍、大島佳織、野中美希、宮野加奈子、唐木文霞、平山重人、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アゴニスト創出を志向したCYM51010類縁体の構造活性相関。
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2023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)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	

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