

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32645
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K08932
研究課題名（和文）がん関連血栓症に対するニューロキニン1受容体スプライスバリエント発現の影響の検討

研究課題名（英文）Examination of the effect of neurokinin 1 receptor splicing variant expression on cancer-related thrombosis

研究代表者
濱田 宏（Hamada, Hiroshi）

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：10218539
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）：ヒト単球系細胞THP-1が組織因子TFを産生する分子機構を解析し、トロンビン受容体PAR1の活性化がTF放出に寄与していることを確認した。ニューロキニン1受容体（NK1R）阻害薬はTHP-1のTF放出を抑制したが、同阻害薬はPAR1に対する競合阻害薬として作用しておらず、NK1Rはautocrine/paracrineの様式によってTF放出に関与し、完全長NK1Rではなく、short form NK1Rが関与した。臨床使用が可能なNK1R阻害薬であるアプレピタントはTHP-1のTF放出を抑制可能であったため、白血球による血栓強化に関連する病態への治療効果が期待できると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、臨床使用が可能なNK1R阻害薬であるアプレピタントはヒト単球系細胞の組織因子放出を抑制可能であったため、白血球による血栓強化に関連する病態への治療効果が期待できると考えられた。がん患者数は増加する一方、医療の進歩によりがん患者の生存率は向上している。がん患者の死因のうち、がんの進展に次いで多いのが血栓塞栓症と言われており、治療が順調に進んでいたとしても、血栓塞栓症の併発による活動度の低下は予後に大きく影響する。薬剤による予防戦略の提案を行うことで、がん患者の予後改善に大きな貢献ができると期待される。

研究成果の概要（英文）：The molecular mechanisms of tissue factor release from human monocytic cells were analyzed. We confirmed that activation of the thrombin receptor PAR1 contributes to tissue factor release. Inhibitors for neurokinin-1 receptor (NK1R) suppressed tissue factor release from human monocytic cells; however, these inhibitors did not act as competitive inhibitors for PAR1, implicating that NK1R is involved in tissue factor release through an autocrine/paracrine mechanism. It was confirmed that not the full-length NK1R expressed in activated cells, but the short form NK1R expressed in resting (non-activated) human monocytic cells, is involved in this process. Aprepitant, a clinically available NK1R inhibitor, was able to suppress tissue factor release from human monocytic cells, suggesting its potential therapeutic effect in conditions related to thrombosis enhancement by leukocytes.

研究分野：麻酔学

キーワード：単球 組織因子 アポトーシス 凝固活性小胞

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の中でがん患者数は増加する一方であるが、医療の進歩によりがん患者の生存率は向上している。化学療法を受けながら仕事を続けている患者は着実に増えており、2016年に成立した改正がん対策基本法ではがん患者の雇用継続等に配慮するよう事業主に努力を強く求める内容になっている。がん患者の死因のうち、がんの進展に次いで多いのが血栓塞栓症と言われている [1]。がんに伴う血液凝固能亢進によって発生する血栓塞栓症はトルソー症候群として知られている。治療が順調に進んでいたとしても、血栓塞栓症の併発による活動度の低下は予後に大きく影響する。がん症例における病的血栓形成には、単なる凝固系の異常だけでなく、がん細胞が産生する組織因子、サイトカイン、ムチンなど様々な物質に加え、血小板、白血球、血管内皮細胞を巻き込んだ複合的な分子機構が存在すると考えられている [2]。われわれは白血球が関与する静脈血栓症の発生・強化の分子機構に注目し研究を継続している。血液粘弾性変化など全血を試料とした止血機能評価により、血液凝固に必要な基本コンポーネントである凝固因子と血小板に加えて白血球が凝固亢進や血栓強化に重要な役割を持つことが明らかになっている [3,4]。特に血流速度の遅い静脈系に発生する赤色血栓の形成には白血球の関与が大きい。なかでも単球は、循環する白血球の3 - 8%を占めており、貪食とそれにとまなう抗原提示細胞としての機能を有する自然免疫細胞であるが、他の白血球を集簇するためのケモカイン産生のほか、外因系凝固の開始機転となる組織因子を発現する機能を有している。

血液凝固カスケードの最終ステップはフィブリノーゲンをフィブリンへと限定分解するトロンピンを生成する酵素複合体 prothrombinase complex の活性化である。酵素活性を持つ第10因子とその補酵素である第5因子は陰性荷電リン脂質を足場として結合しリン脂質の共在により酵素活性が爆発的に増加する [5]。リン脂質に含まれるホスファチジルセリンは不可逆的に活性化した血小板表面にあることがよく知られており、凝集した血小板の表面は凝固因子が濃縮した状態で活性化される場であるため血栓形成の足場として重要であることは広く認知されている。血流速度の速い動脈系では血管壁プラークに血小板が粘着した後、血液成分のすべてが血栓に巻き込まれることなく凝固塊が成長するため白色血栓が形成される。一方、血流速度の遅い静脈系で血栓が発生する場合、血栓周囲に血液成分のすべてが停留するため、赤血球や白血球が巻き込まれた赤色血栓となる。左房内血栓や深部静脈血栓などはこれにあたる。ホスファチジルセリンは凝集した血小板の表面に存在するほか、アポトーシスの状態となった細胞の表面にも発生する。このことから血液中に循環する白血球のアポトーシス誘導の分子機構は静脈系血栓の発生に強く関与する。一方、組織因子は循環血液中の凝固第7因子と結合した状態で第10因子と結合可能となり、後者の凝固活性を亢進する。組織因子は通常血管外マトリックスに存在するため、この経路による第10因子活性化は血管外で起こるとされ、外因系凝固と呼ばれている [5]。しかし循環血液中の単球は特定の刺激に応じて血管内でも組織因子を発生しうる。

これらのことから、赤色血栓に偶然巻き込まれてしまった単球は血栓を強化する機能を有すると考えられるため、その分子機構を解析し、制御する方法を確立すれば静脈血栓症の薬理的予防が可能であると考えられる。また、われわれは単球が構成的に発現しているニューロキニン1受容体(NK1R)が血液凝固活性の亢進に重要な役割を演じていることを報告している。さらにそのmRNAのスプライスバリエーションのひとつである完全長NK1Rの全血中での発現を血栓塞栓症の周術期バイオマーカーとして提唱している。しかしがん患者の血栓性素因とNK1Rとの関連については明らかになっていない。

2. 研究の目的

がん患者における血栓塞栓症発症の病態解明と、薬剤による予防戦略の提案を行うことで、がん患者の予後改善に大きな貢献ができると期待される。そこで本研究課題は、赤色血栓に偶然巻き込まれてしまった単球が血栓を強化する機能を有すると仮定し、そこで想定される分子機構を解析することを目的として立案された。また「完全長NK1R遺伝子発現は緩和ケア治療の対象となるがん性痛患者において血液凝固亢進さらには血栓性イベント発生のバイオマーカーとなりうるか?」という臨床的疑問についても検討をこころみた。

3. 研究の方法

ヒト単球系細胞として樹立細胞株 THP-1 を使用した [6]。THP-1 細胞浮遊液を試料としたアポトーシス発生や凝固活性小胞発生に関する評価はフローサイトメトリーを利用した [6]。細胞浮遊液上清中の組織因子活性測定は Human Tissue Factor Chromogenic Activity Kit (AssayPro, MO, USA) を使用し施行した。

4. 研究成果

【試験管内血栓モデルにおける血栓サイズの定量化】

血液成分を模した培養液 (25-mM HEPES 混合 RPMI1640 に終濃度 2-mM の塩化カルシウムを加えたもの) にヒト単球系細胞 THP-1 を浮遊させ、96 穴培養用プレートに分注した。そこに新鮮凍結血漿 (FFP) を加えた後 37 °C で加温した。THP-1 が存在しない状態でも FFP 終濃度が 3% を超えると培養液は 1 時間以内にゲル化した。そこで FFP 終濃度を 1% とし蛍光標識したフィブリノーゲン (FITC-フィブリノーゲン、終濃度 1%) を加えたところ培養液はゲル化せず液体の状態が保たれていた。プレート内の培養液をすべて取り出し、新しい培養液を分注し蛍光顕微鏡で観察したところ、蛍光をともなう血栓が認められた。これを蛍光プレートリーダーで観察したところ、培養皿底面に付着する血栓の面積を定量可能であった。THP-1 の存在は血栓を有意に増大した。培養液にヘパリンを加えると血栓形成は協力的に抑制された。このことから、この実験系は単球依存性の血栓形成を定量可能な実験モデルとして利用可能と考えられた。

われわれは以前から単球を autocrine/paracrine の分子機構で活性化するアゴニストとしてヘモキニンに注目してきた。ヘモキニンは神経伝達物質のひとつとして作用するサブスタンス P の受容体であるニューロキニン 1 受容体 (NK1R) のアゴニストであり、THP-1 を含むヒト単球系細胞が産生する。そこで培養液にサブスタンス P の阻害薬である Spantide を加えたところ、単球により増大した血栓が有意に縮小した。また Spantide と同様 NK1R 阻害薬として作用するアプレピタントを培養液に加えたところ、血栓サイズはやはり有意に縮小した。アプレピタントは抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐などの消化器症状に保険適応がある医薬品である。このことから、アプレピタントは静脈系血栓の増大を抑制するための臨床応用が可能な医薬品として有望であることが示唆された。

【血栓に巻き込まれた単球が血栓を増強する分子機構】

THP-1 の細胞浮遊液に蛍光標識した組織因子の特異的抗体 (CD142 抗体) を加えフローサイトメトリーを行った。THP-1 の細胞そのものは CD142 抗体に染色されなかったが、正常細胞より有意に小さい THP-1 細胞由来と考えられる小胞が CD142 抗体で染色された。この小胞のほとんどは直径 1 μm の蛍光サイズマーカーより大きかった。この組織因子を発現した小胞がアポトーシス発生にともなって発生するアポトーシス小胞と同一のものであるかどうかを確認するため、アポトーシスにともない細胞膜上に表出するホスファチジルセリンと特異的に結合する Annexin V を蛍光標識し CD142 抗体とともに細胞浮遊液に加えた。その結果、組織因子を表出した小胞はアポトーシス小胞とは独立した小胞であることが明らかとなった (図 1)。

組織因子活性が THP-1 の正常細胞表面には存在せず、そこから切り出された小胞上にあることが確認されたため、処理を行った細胞を遠心 (5000 rpm, 1 分) して得られた細胞上清を凍結保存し、解凍後に市販の組織因子活性測定キットを利用して組織因子を定量した。血栓に巻き込まれた状態で単球を活性化する分子機構として血液凝固カスケードの進行にともなって発生する物質に着目した。プロトロンビナーゼ複合体が触媒する酵素反応の産物としてトロンピンが発生する。トロンピンはフィブリン形成のほか、血小板や単球表面の受容体に結合しこれらの細胞を活性化するため、血栓内部で巻き込まれた単球を刺激する物質の候補のひとつであると考えられる。トロンピン受容体は protease activated receptor 1 (PAR1) として分子構造が特定された G 蛋白共益型受容体である。リガンドであるトロンピンは蛋白分解酵素であることから、PAR1 の活性化も受容体の特定のアミノ酸配列を切断することで達成される。しかしトロンピンを含む新鮮凍結血漿やトロンピン末の溶解液を一定以上の濃度で細胞浮遊液に混合すると細胞浮遊液はゲル化し液相の物質濃度を測定することは困難となる。そこで PAR1 を活性化することができるアミノ酸配列 (SFLLRN) を持った試薬 Trap-6 を細胞浮遊液に加え一定時間加温した後に細胞上清を採取した。

THP-1 細胞浮遊液に Trap-6 を加え濃度展開を行ったが、少なくとも 1-2 時間程度の刺激時間

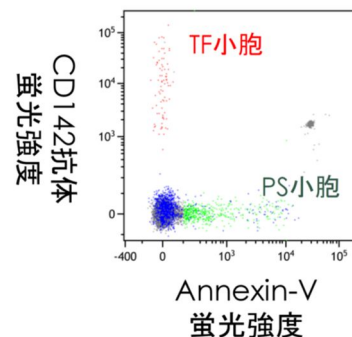


図 1 THP-1 細胞浮遊液をフローサイトメトリーにより解析した。APC で蛍光標識された CD142 抗体と FITC で標識された Annexin V (それぞれ終濃度 1%) を細胞浮遊液に添加し 10 分後に解析を行った。

では明確なアポトーシス発生は認められなかったため、反応産物として組織因子の発生を定性的・定量的に解析した。その結果、Trap-6 濃度依存性に組織因子放出量は増加した。ここでアプレピタントは検討したあらゆる濃度のトロンビン刺激による組織因子放出を抑制したが、トロンビンを添加していない細胞浮遊液においても組織因子放出を抑制していた(図2)。このことは、アプレピタントが PAR1 に対して競合阻害薬として作用していないことを示唆している。NK1R は可逆的に結合するリガンドにより活性化される受容体であり、PAR1 とは異なる受容体であることが知られている。これらの知見もアプレピタントがトロンビン受容体の特異的な競合阻害薬ではない事を支持している。

【ヒト単球系細胞の組織因子放出を制御する NK1R アイソフォームの同定】

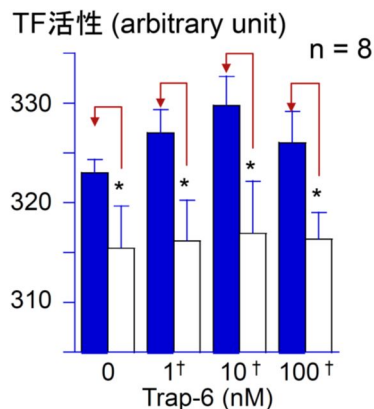
NK1R は五つのエクソンによってコードされる受容体であるが、すべてのエクソンの配列情報を発現した完全長 NK1R のほか、ひとつのエクソン上の配列情報が欠落した short form (truncated) NK1R のふたつのアイソフォームの存在が知られている。ヒト単球系細胞の定常状態では short form NK1R が発現しているとされる。THP-1 のトロンビン刺激による組織因子放出を修飾する NK1R アイソフォームを特定するため同細胞の total RNA を抽出しリアルタイム PCR を行い THP-1 に発現しているアイソフォームの特定を行った。THP-1 をリポポリ多糖 (LPS) で長時間刺激すると THP-1 は活性型に変化し貪食作用を獲得する。LPS で 4 日以上刺激した THP-1 は完全長 NK1R に特有の配列をコードした mRNA を発現していた。一方、LPS 刺激を行っていない THP-1 は完全長 NK1R の mRNA を発現していなかった。short form NK1R の mRNA は LPS 刺激の有無に関わりなく高レベルに発現していた。これらのことからヒト単球系細胞の組織因子放出を修飾する NK1R は完全長 NK1R ではなく short form NK1R だと考えられた。

【ヒト全血凝固への完全長 NK1R の影響】

以前われわれは周術期患者を対象とした全血 total RNA 中の完全長 NK1R の発現が血栓強化に関連することを報告している。今回の研究課題はこの知見を背景として白血球による血栓強化の分子機構に完全長 NK1R が関与しているかどうかを評価することを目的として立案された。周術期患者で得られた知見である「完全長 NK1R の mRNA の全血中での検出が凝固活性を強化すること」ががん患者やその他の患者群でもみとめられるかを検討するため、手術室を利用して処置を受ける非周術期患者を対象として全血試料を得た。われわれは完全長 NK1R が発現した周術期患者の全血凝固は NK1R の阻害薬を加えると抑制されることを報告している。今回、アプレピタントの有無で全血凝固を計測したところ、一部の症例で NK1R 依存性の全血凝固亢進が認められたが、すべての症例の全血中に完全長 NK1R の mRNA は検出されなかった。この取り組みは倫理審査を取得した後、100 例の症例規模で計画された前向き臨床観察研究であったが、事前の仮説に反して完全長 NK1R の遺伝子発現と無関係に NK1R 依存性の全血凝固亢進が複数の症例で認められたため、研究の早期終了が決定された。本研究課題は 2020 年度から 2023 年度にかけて遂行されたが、そのすべての期間において新型コロナウイルス感染流行による行動制限が想定以上に継続していた。手術室利用患者を対象とした観察研究に続いて担がん患者の全血試料で同様な測定を行う予定であったが、研究期間中に日本全国を覆う行動制限による抑うつが晴れることがなく、倫理的な配慮から、担がん患者を対象とした臨床研究の実施は見送られた。

【本研究課題で得られた知見と課題】

ヒト単球系細胞が組織因子を産生することは以前から知られていた。本研究では、その分子機構について詳細に解析し、トロンビン受容体 PAR1 の活性化が組織因子放出に寄与していることを確認した。NK1R の阻害薬はヒト単球系細胞の組織因子放出を抑制したが、同阻害薬は PAR1 に対する競合阻害薬として作用しておらず、NK1R は autocrine/paracrine の様式によって組織因子放出に関与していることが示唆された。そこへは活性化した細胞に発現する完全長 NK1R ではなく、静止(非活性化)状態のヒト単球系細胞が発現している short form NK1R が関与していることが確認された。臨床使用が可能な NK1R 阻害薬であるアプレピタントはヒト単球系細胞の組織因子放出を抑制可能であったため、白血球による血栓強化に関連する病態への治療効果が期待できると考えられた。一方、本研究で使用されたヒト単球系細胞 THP-1 は白血病患者から得られた単球由来の樹立細胞株である。それゆえ本研究課題で得られた知見は健常ヒトあるいはがん患者から得られた単球にも適応可能か研究を継続する必要がある。



アプレピタント (10 μM) ■なし □あり

図2. Trap-6 による THP-1 細胞上清中組織因子 (TF) 放出に対するアプレピタントの効果。アプレピタントなしに対して有意差。†Trap-6 なしに対して有意差。(分散分析, $P < 0.05$)

引用文献

1. Khorana AA, Venous thromboembolism and prognosis in cancer, *Thromb Res* (2010) 490-3. doi: 10.1016/j.thromres.2009.12.023.
2. Varki A, Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms, *Blood* (2007) 1723-9. doi: 10.1182/blood-2006-10-053736.
3. K.A. Thomas, S.M. Shea, M.H. Yazer, P.C. Spinella, Effect of leukoreduction and pathogen reduction on the hemostatic function of whole blood, *Transfusion (Paris)*. 59 (2019) 1539–1548. <https://doi.org/10.1111/trf.15175>.
4. K.E. Remy, M.H. Yazer, A. Saini, A. Mehanovic-Varmaz, S.R. Rogers, A.P. Cap, P.C. Spinella, Effects of platelet-sparing leukocyte reduction and agitation methods on in vitro measures of hemostatic function in cold-stored whole blood, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 84 (2018) S104–S114. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001870>.
5. Azma T, Tuluc F, Ito T, Aoyama-Mani C, Kawahito S, Kinoshita H. Mechanisms of action of anesthetics for the modulation of perioperative thrombosis: evidence for immune mechanisms from basic and clinical studies. *Curr Pharm Des*. 2014;20(36):5779-93. doi: 10.2174/1381612820666140204102044. PMID: 24502580.
6. Azma T, Ogawa S, Nishioka A, Kinoshita H, Kawahito S, Nagasaka H, Matsumoto N. Involvement of superoxide generated by NADPH oxidase in the shedding of procoagulant vesicles from human monocytic cells exposed to bupivacaine. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Oct;44(3):341-354. doi: 10.1007/s11239-017-1531-z. PMID: 28819812.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Hamada Hiroshi, Suzuki Eisuke, Endo Mitsufumi, Mihara Yukiko, Iketani Sayaka, Ishida Miki, Miyasato Akime, Miyazaki Kanako	4. 巻 13
2. 論文標題 Opioid-induced respiratory depression suspected of drug interaction in a prostate cancer patient: a case report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 428 ~ 432
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/apm-23-581	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17件（うち招待講演 3件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 東俊晴, 吉田昌弘, 西岡慧, 木村麻衣子
2. 発表標題 電気けいれん療法施行患者の鼻腔ぬぐい液によるSARS-COV-2 に対する目視法loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 判定の偽陽性率 に関する検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69 回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西岡慧, 東俊晴, 三尾寧
2. 発表標題 ヒト単球系細胞の低温曝露がNADPH オキシダーゼ活性と凝固活性小胞発生に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69 回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Azma T*, Nishioka A, Kimura M
2. 発表標題 Multiplex assay for the production of cytokine/chemokine from human monocytic cells exposed to the pulsed radiofrequency electric field
3. 学会等名 The 39th Annual European Society of Regional Anesthesia Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東俊晴, 西岡慧, 木村麻衣子
2. 発表標題 パルスラジオ波に関連する温熱効果の エンドルフィン前駆物質発現に及ぼす影響
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第56回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東俊晴
2. 発表標題 ペインクリニック専門医による内服処方の方考え方
3. 学会等名 Pain Management Forum (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東俊晴
2. 発表標題 良い症例報告を書こう 査読者の立場からの提言 :新規性と独立した文献的価値の構築
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第27 回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Azma T, Nishioka A, Kimura M, Nagasaka H
2. 発表標題 Effects of pulsed radiofrequency current and thermal condition on the expressionof precursor for β -endorphin in human monocytic cells
3. 学会等名 International Association for the Study of Pain World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 宏、倉地聡子、内野博之
2. 発表標題 コロナ禍における当院緩和ケア外来診療の実態調査
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第56回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 宏
2. 発表標題 がん疼痛緩和の薬物療法 - 在宅移行を見据えて -
3. 学会等名 広島大学病院在宅緩和ケア事業研修会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西岡 慧, 東 俊晴, 三尾 寧
2. 発表標題 ヒト単球系細胞の低温曝露がNADPHオキシダーゼ活性と凝固活性小胞発生に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東 俊晴, 吉田昌弘, 西岡 慧, 木村麻衣子
2. 発表標題 電気けいれん療法施行患者の鼻腔ぬぐい液によるSARS-COV-2に対する目視法loop-mediated isothermal amplification (LAMP)判定の偽陽性率に関する検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東 俊晴, 坂元 枝里子, 西岡 慧, 木村 麻衣子
2. 発表標題 単球由来凝固活性小胞発生はトロンピン受容体活性化により惹起されニューロキニン1受容体経路が修飾する
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 西岡 慧, 東 俊晴, 三尾 寧
2. 発表標題 カルシウムイオノフォアA23187によるヒト単球系細胞のアポトーシス小胞発生に対する細胞外SODの影響の検討
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 濱田 宏, 田上 正, 齋藤 理, 遠藤光史, 池谷清香, 杉森文香, 渡邊千明, 宮崎加奈子 宮里明芽, 倉地聡子, 鈴木瑛介, 荻原幸彦, 内野博之
2. 発表標題 大腸がんに対する化学療法中に発症した皮膚筋炎の1例
3. 学会等名 第26回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東 俊晴, 西岡 慧, 木村 麻衣子, 長坂浩
2. 発表標題 パルスラジオ波治療で設定可能な50℃温熱環境のヒト単球系細胞ミトコンドリア膜電位に及ぼす影響
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第57回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 東 俊晴, 西岡 慧, 三尾 寧
2. 発表標題 ヒト単球系細胞の低温曝露がNADPHオキシダーゼの活性化により組織因子放出を増強するメカニズムはアポトーシス発生とは異なる
3. 学会等名 日本麻酔科学会第71回学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 濱田 宏, 鈴木瑛介, 内野博之
2. 発表標題 オキシコドン投与中にアプレピタントとの相互作用が疑われる過鎮静を生じた一症例
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第57回学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 東 俊晴	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 629
3. 書名 麻酔科トラブルシューティング A to Z 第2版	

1. 著者名 濱田 宏	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 629
3. 書名 麻酔科トラブルシューティング A to Z 第2版	

〔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	東 俊晴 (Azma Toshiharu) (60284197)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・医師 (82610)	

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