

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390063

研究課題名（和文）慢性疼痛における反応の場脊髄での細胞内情報伝達と細胞間生理活性物質の時空間的解析

研究課題名（英文） Intracellular signal transduction of chronic pain in the spinal cord and tempospatial analysis of intercellular bioactive substances

研究代表者

伊藤 誠二（ITO SEIJI）

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：80201325

研究成果の概要（和文）：神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、末梢神経再生動物モデルでグルタミン酸受容体 NR2B サブユニットの Tyr1472 のリン酸化が慢性疼痛の維持に必須であることや神経損傷を増悪させること、リン酸化カスケード、PGE<sub>2</sub> と NO が脊髄後角の活性化ミクログリアの遊走を阻害することを明らかにした。多光子励起顕微鏡や質量顕微鏡を用いて脊髄後角での神経回路網の時空間的解析を行った。さらに臨床応用をめざして、徐放剤による術後鎮痛法の開発や帯状疱疹後神経痛患者の脳脊髄液のプロテオミクス解析を行った。

研究成果の概要（英文）：We clarified 1) essential roles of Tyr1472 phosphorylation of the NR2B subunit of NMDA glutamate receptors in maintenance of chronic pain and augmentation of nerve injury, 2) phosphorylation cascade, and 3) blockade of migration of activated microglia by prostaglandin E<sub>2</sub> and nitric oxide by using animal models of neuropathic pain, postherpetic neuralgia, and peripheral nerve regeneration. We analyzed neural network in the spinal cord with imaging mass spectrometry and two-photon microscopy. Further, we developed a novel strategy of the control of postoperative pain by biodegradable hydrogel and searched biomarkers of postherpetic pain in the cerebrospinal fluid of the patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
2011 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2012 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：慢性疼痛、疼痛の神経機構、NMDA 受容体、リン酸化カスケード、ミクログリア、プロスタグランジン、術後鎮痛

## 1. 研究開始当初の背景

神経可塑性は、一次求心性線維から遊離されるグルタミン酸が脊髄の二次ニューロンのグルタミン酸受容体のチャネル活性を変化させることにより生じると考えられ、グル

タミン酸遊離が関与する presynaptic 因子と二次ニューロンの AMPA 受容体、NMDA 受容体のチャネル活性の修飾が関与する postsynaptic 因子、神経障害性疼痛ではミクログリアの活性化などニューロン-グリア

相互作用が加わり、複雑である。これまで生化学的見地から細胞内伝達カスケードに関与するさまざまなノックアウトマウスで神経障害性疼痛モデルを作製し、体系的に疼痛反応との関連を明らかにしてきた。その結果、膜型 PGE 合成酵素 (mPGES)-1 により産生された PGE<sub>2</sub> がシナプス終末の PGE 受容体 EP1 に作用してグルタミン酸遊離を促進すること、グルタミン酸 NMDA 受容体 NR2B サブユニットの Tyr1472 が Src キナーゼファミリーの 1 種 Fyn によりリン酸化され、NMDA 受容体が活性化され、神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) の活性化が持続することを明らかにした。その結果、神経障害性疼痛の維持には、シナプスの可塑性が重要で、記憶・学習等の長期増強同様の機能的変化が関与すると考えられた。疼痛刺激の入力応答反応に伴う可塑性変化を分子レベルから疼痛行動まで 1 ヶ月以上の長期にわたり、*in vitro*、*in vivo* で解析できる脊髄の利点を利用して、質量顕微鏡や二光子励起顕微鏡などの新規の技法を導入して得られる研究成果を疼痛研究から脳科学の最重要課題の 1 つ神経可塑性の基礎研究の進展にフィードバックさせる一方、疼痛治療への臨床応用をめざした。

## 2. 研究の目的

本研究は末梢組織からの侵害刺激入力の第一中継地である脊髄後角を反応の場として捉え、(1) 神経可塑性と慢性疼痛におけるシナプス伝達の効率化におけるニューロンの細胞内情報伝達、(2) ニューロン-グリア相互作用における細胞間情報伝達物質の役割、(3) 疼痛反応の末梢神経再生に及ぼす役割に焦点を当てた。

## 3. 研究の方法

(1) 野生型マウス (C57Bl/6) に加えて、NR2B の Tyr1472 を Phe に置換してリン酸化できないノックインマウス (Y1472F-KI) や膜型 PGE 合成酵素欠損 (mPGES-1<sup>-/-</sup>) マウスを用いた。

(2) 動物モデルの行動、可塑性機構解析  
炎症性疼痛、神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、末梢神経再生の動物モデルを作製して、1 週間から数ヶ月の長期にわたり、疼痛刺激の入力応答反応に伴う可塑性変化を分子レベルから疼痛行動まで解析を行った。

(3) 脊髄での生理活性物質の時空間的解析  
脊髄後角でのニューロン-ミクログリア間相互作用における生理活性物質 PGE<sub>2</sub> や一酸化窒素 (NO) の役割を免疫染色、培養ミクログリアの遊走能で解析をした。

(4) 末梢神経再生における疼痛反応の関与  
我々が確立した坐骨神経切断の末梢神経再生モデルを Y1472F-KI マウスで作製して NMDA 受容体の役割と機能を解析した。

(5) 脊髄ニューロンの可塑的変化の解析

質量顕微鏡や二光子励起顕微鏡などの新規の技法を用いて、脊髄後角での生理活性物質や神経回路網のイメージングを試みた。

## 4. 研究成果

### (1) 慢性疼痛に伴うニューロンの可塑的変化における情報伝達機構の解析

我々は NR2B の Tyr1472 のリン酸化が神経障害性疼痛の維持に必須であることを以前報告したが、本研究で Y1472F-KI マウスで神経障害性疼痛が生じないことを確認し、神経障害性疼痛に関与する因子の中で、NMDA 受容体の活性化と CaMKII の活性化 (T286 のリン酸化と細胞膜へのトランスロケーション) のみが障害されていることを明らかにした。さらに Tyr1472-NR2B (NMDA 受容体)、Thr286-CaMKII、Ser831-GluR1 (AMPA 受容体) のリン酸化カスケードが関与することを明らかにした。海馬等の記憶・学習では NMDA 受容体-CaMKII の活性化は短期記憶 (数時間) に関与し、長期記憶には関与しないと考えられているが、神経障害性疼痛の 1 週間以上の持続に PGE<sub>2</sub> の産生-NMDA 受容体-CaMKII の活性化が関与しているという学術的にも全く新しい知見を明らかにした。

帯状疱疹後神経痛モデルを Y1472F-KI マウスに適用して、NR2B の Tyr1472 のリン酸化が神経障害性疼痛の発生維持だけでなく、帯状疱疹時の神経損傷に関与することを示した。

### (2) 神経因性疼痛モデルにおけるグルタミン酸受容体-CaMKII の標的機能分子の探索

野生型と Y1472F-KI マウスの無処置群、神経障害性疼痛モデル群の脊髄後角から調製したシナプス膜後肥厚 (PSD) 画分を iTRAQ 法を用いたショットガンプロテオミクスにより比較定量解析を行った。神経可塑性に関与する機能分子として、PSD に局在し、野生型神経障害性疼痛モデルで発現量が上昇し、Y1472F-KI マウスで上昇しない 2 分子を同定した。これら 2 分子の機能は未知であることから、現在、ノックアウトマウスを作製し解析を進めている。

### (3) 反応の場脊髄後角でのニューロン-グリア相互作用における PGE<sub>2</sub>、NO の役割

神経障害性疼痛の維持とニューロン-グリア相互作用における生理活性物質 PGE<sub>2</sub>、NO の役割を明らかにするために、mPGES-1<sup>-/-</sup> マウスで神経障害性疼痛モデルを作製した。その結果、PGE<sub>2</sub> と NO は活性化ミクログリアの遊走を抑制することを明らかにした。mPGES-1 は一次求心性線維の細胞体が局在する後根神経節で発現し、脊髄後角のシナプス終末で PGE<sub>2</sub> を産生し、PGE 受容体 EP1 に作用してシナプス終末からのグルタミン酸遊離を促進する一方、PGE<sub>2</sub> は EP2 サブタイプを介してミクロ

グリアの遊走を NO とともに抑制してニューロン-グリアの相互作用を促進させる。興味深いことに、ミクログリアの遊走を促進する EP3 受容体は発現しておらず、PGE<sub>2</sub> の多彩な作用は PGE 受容体サブタイプで精緻にコントロールされていることが明らかとなった。また、生理活性物質 PGE<sub>2</sub> と NO は細胞間メッセンジャーとして、健常時の痛覚伝達の中継地である脊髄後角を双方向性の反応の場に変えて、慢性疼痛の維持に関与することが初めて解明された。

#### (4) NO の S-ニトロシル化

NO の作用機構として cGMP-プロテインキナーゼ G (PKG) 系がよく知られているが、最近、NO のタンパク質の Cys 残基の修飾が脚光を浴びている。NO 放出剤 NOR1 を用いて NO がアクチンを S-ニトロシル化して神経伝達物質の遊離を抑制することを示した。炎症性疼痛モデルにおいても脊髄後角で S-ニトロシル化したアクチンを検出した。我々は NO がシナプス終末の cGMP-PKG 系を活性化してグルタミン酸遊離を促進することを以前に報告した。PKG は脊髄後角では発現していないので、NO は脊髄後角の抑制性介在ニューロン内のアクチンを S-ニトロシル化して、抑制性伝達物質の遊離を抑制するという仮説を立てると、NO は興奮性、抑制性ニューロンに作用して慢性疼痛の維持に関与することを示す。

#### (5) 質量顕微鏡による反応の場脊髄後角での PG 産生の時間的、空間的解析

これまで PG を測定するには、組織から有機溶媒で抽出して、酵素免疫測定法あるいは質量分析器で測定してきたが、脊髄後角の反応の場で PGE<sub>2</sub> が産生されているかどうかは不明であった。これまで PGE<sub>2</sub> を MALDI-TOF MS を装備した質量顕微鏡で検出できるマトリックス、条件を検討してきたが、最適化できず、現在もその条件検討を行っている。

#### (6) 臨床応用への試み

①患者の術後痛を軽減するために、生体内で分解されるコラーゲンゲルに鎮痛剤を浸潤させ、長時間鎮痛作用を持続できることを術後痛モデルを用いて明らかにした。

②帯状疱疹後神経痛患者のステロイド治療前後の脳脊髄液のプロテオミクス解析 (倫理審査承認済) で、治療により変化する分子を探索した。バイオマーカーとして PGD 合成酵素を選択し、迅速かつ高感度の免疫測定法を確立した。その結果、治療効果が認められる急性期には脳脊髄液の PGD 合成酵素の低下が認められたが、治療効果が得られない慢性期では PGD 合成酵素の変化とは一致しなかった。帯状疱疹後神経痛の急性期と慢性期では作用機序が異なる可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

①Miyazaki S, Minami T, Mizuma H, Kanazawa, M, Doi H, Matsumura S, Lu J, Onoe H, Furuta K, Suzuki M and Ito S

The action site of the synthetic kainoid (2S, 3R, 4R)-3-carboxymethyl-4-(4-methylphenylthio) pyrrolidine-2-carboxylic acid (PSPA-4), an analogue of Japanese mushroom poison acromelic acid, for allodynia (tactile pain).

*Eur J Pharmacol* in press, 2012. 査読有  
doi: 10.1016/j.ejphar.2012.10.023.

②Takagi H, Setou M, Ito S and Yao I  
SCRAPPER regulates the thresholds of long-term potentiation/depression, the bidirectional synaptic plasticity in hippocampal CA3-CA1 synapses.

*Neural Plast* in press, 2012. 査読有  
doi: 10.1155/2012/352829.

③Lu J, Katano T, Nishimura W, Fujiwara S, Miyazaki S, Okasaki I, Aritake K, Urade Y, Minami T and Ito S

Proteomic analysis of cerebrospinal fluid before and after intrathecal injection of steroid into patients with postherpetic pain.

*Proteomics* **12**, 3105-3112, 2012. 査読有  
doi: 10.1002/pmic.201200125.

④ Unezaki S, Sasaki A, Mabuchi T, Matsumura S, Katano T, Nishio N, Andoh T, Nakazawa T, Yamamoto T, Nakatsuka T, Kuraishi Y and Ito S

Involvement of Tyr1472 phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit in postherpetic neuralgia in model mice.

*Mol Pain* **8**, 59(1-13), 2012. 査読有  
doi: 10.1186/1744-8069-8-59.

⑤Araki Y, Kaibori M, Matsumura S, Kwon A-H and Ito S

Novel strategy for the control of postoperative pain: Long-lasting effect of an implanted analgesic hydrogel in a rat model of postoperative pain.

*Anesth Analg* **114**, 1338-1345, 2012. 査読有  
doi: 10.1213/ANE.0b013e31824b26a2.

⑥Sugiura Y, Zaima N, Setou M, Ito S and Yao I

Visualization of acetylcholine distribution in central nervous system tissue sections by tandem imaging mass spectrometry.

*Anal Bioanal Chem* **403**, 1851-1861, 2012. 査読有  
doi: 10.1007/s00216-012-5988-5.

⑦Okuda-Ashitaka E, Minami T, Tsubouchi S, Kiyonari H, Iwamatsu A, Noda T, Handa H and Ito S  
Identification of NIPSNAP1 as a nocistatin-interacting protein involving pain transmission.  
*J Biol Chem* **287**, 10403-10413, 2012. 査読有  
doi: 10.1074/jbc.M111.271866.

⑧芦高恵美子, 伊藤誠二  
ノシセプチンとノシスタチン  
*Clinical Neuroscience*, **30**, 148-151, 2012. 査読無

⑨Lu J, Katano T, Uta D, Furue H and Ito S  
Rapid S-nitrosylation of actin by NO-generating donors and in inflammatory pain model mice.  
*Mol Pain* **7**, 101(1-13), 2011. 査読有  
doi: 10.1186/1744-8069-7-101.

⑩Kanazawa M, Furuta K, Doi H, Mori T, Minami T and Ito S  
Synthesis of an acromelic acid A analog-based <sup>11</sup>C-labeled PET tracer for exploration of the site of action of acromelic acid A in allodynia induction.  
*Bioorg Med Chem Lett* **21**, 2017-2020, 2011. 査読有  
doi: 10.1016/j.bmcl.2011.02.018.

⑪ Katano T, Nakazawa T, Nakatsuka T, Watanabe M, Yamamoto T and Ito S  
Involvement of spinal phosphorylation cascade of Tyr1472-NR2B, Thr286-CaMKII, and Ser831-GluR1 in neuropathic pain.  
*Neuropharmacology* **60**, 609-616, 2011. 査読有  
doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.12.005.

⑫Ohnaka M, Okuda-Ashitaka E, Kaneko S, Ando A, Maeda M, Furuta K, Suzuki M, Takahashi K and Ito S  
Induction of arginase II mRNA by nitric oxide using an in vitro model of gyrate atrophy of choroid and retina. 査読有  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 1493-1500, 2011.  
doi: 10.1167/iovs.10-5516.

⑬Yao I, Takao K, Miyakawa T, Ito S and

Setou M  
Synaptic E3 ligase SCRAPPER in contextual fear conditioning; extensive behavioral phenotyping of Scrapper heterozygote and overexpressing mutant mice.  
*PLoS ONE* **6**, e17317, 2011. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0017317.

⑭伊藤誠二, 下條正仁, 松村伸治  
痛みの可塑性と慢性化  
脊椎脊髄ジャーナル, **24**, 341-347, 2011. 査読無

⑮南敏明, 伊藤誠二  
医薬品開発のためのペインクリニックの現状  
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 474-480, 2011. 査読無

⑯伊藤誠二, 南敏明  
医薬品開発のための慢性疼痛発生・維持機構の考え方  
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 392-399, 2011. 査読無

⑰Kunori S, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Katano T, Audoly L, Urade Y and Ito S  
A novel role of prostaglandin E<sub>2</sub> in neuropathic pain: blockade of microglial migration in the spinal cord.  
*Glia* **59**, 208-218, 2010. 査読有  
doi: 10.1002/glia.21090.

⑱Matsumura S, Takagi K, Okuda-Ashitaka E, Lu J, Naritsuka H, Yamaguchi M and Ito S  
Characterization of nestin expression in the spinal cord of GFP transgenic mice after peripheral nerve injury.  
*Neuroscience* **170**, 942-953, 2010. 査読有  
doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.07.034.

⑲Kimura T, Hashimoto I, Nishizawa M, Ito S and Yamada H  
Novel cis-active structures in the coding region mediate CRM1-dependent nuclear export of IFN- $\alpha$ 1 mRNA.  
*Med Mol Morph* **43**, 145-157, 2010. 査読有  
doi: 10.1007/s00795-010-0492-5.

⑳Matsumura S, Kunori S, Mabuchi T, Katano T, Nakazawa T, Abe T, Watanabe M, Yamamoto T, Okuda-Ashitaka E and Ito S  
Impairment of CaMKII activation and attenuation of neuropathic pain in mice lacking NR2B phosphorylated at Tyr1472.  
*Eur J Neurosci* **32**, 798-810, 2010. 査読有  
doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07348.x.

[学会発表] (計 20 件)

①片野泰代, 山崎真弥, 阿部学, 福田正史, 奥村宣明, 中澤敬信, 高尾敏文, 山本雅, 崎村健二, 伊藤誠二

Functional analysis of neuropathic pain-related protein in vivo.

神経障害性疼痛関連分子の同定と機能解析  
第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡, 12 月 14-16 日, 2012.

②Yao I, Sugiura Y, Zaima N, Setou M and Ito S

Imaging of acetylcholine in the nerve tissue sections with mass spectrometry. The 42nd annual meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, U.S.A. October 13-17, 2012.

③Katano T, Fukuda M, Okumura N, Nakazawa T, Yamamoto T, Takao T and Ito S

Search of neuropathic pain related proteins in neuropathic pain model mice by iTRAQ proteome analysis.

The 42nd annual meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, U.S.A. October 13-17, 2012.

④Yao I, Sugiura Y, Zaima N, Setou M and Ito S

Optimization of conditions for acetylcholine detection in the nerve tissue sections by imaging mass spectrometry

19th International Mass Spectrometry Conference, Kyoto, September 17, 2012.

⑤Ito S, Sasaki A, Unezaki S, Andoh T, Matsumura S, Katano T, Nishio N, Nakatsuka T, Kuraishi Y and Minami T

Characterization of postherpetic neuralgia in mice with knock-in mutation of NMDA receptor.

14th World Congress on Pain, Milano, ITALY, August 27-31, 2012.

⑥Yao I, Sugiura Y, Zaima N, Setou M and Ito S

Visualization of acetylcholine distribution in the brain by imaging mass spectrometry.

60th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Vancouver, CANADA, May 19-25, 2012.

⑦Katano T and Ito S

The activation of NR2B-NMDAR by phosphorylation of Tyr1472-NR2B triggers phosphorylation cascade in neuropathic

pain.

The 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington, U.S.A. November 12-16, 2011.

⑧Yao I, Takao K, Miyakawa T, Ito S and Setou M

Synaptic E3ligase SCRAPER is crucial for hippocampus-dependent fear memory formation. The 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington, U.S.A. November 12-16, 2011.

⑨Ito S, Kunori S, Matsumura S, Katano T, Urade Y and Okuda-Ashitaka E

Blockade of microglial migration in the spinal cord by prostaglandin E<sub>2</sub> via EP2. The 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington, U.S.A. November 12-16, 2011.

⑩岡崎徹, 大谷肇, 嶋津孝幸, 吉岡慶, 藤田昌哲, 片野泰代, 伊藤誠二, 岩坂壽二

Ascorbic acid and N-acetyl cysteine protects diabetic heart from ischemia/reperfusion injury by increasing tetrahydrobiopterin and inhibiting iNOS Uncoupling.

第 75 回日本循環器学会学術集会, 横浜, パシフィコ横浜, 8 月 3 日-4 日, 2011.

⑪Ito S

Mechanism of maintenance of neuropathic pain in the spinal cord, as a model of neural plasticity.

The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama, ANA クラウンプラザホテル, 富山, August 3, 2011.

⑫荒木吉朗, 海堀昌樹, 松村伸治, 伊藤誠二, 権雅憲

生体吸収性ハイドロゲルの手術創埋込みによる鎮痛薬の徐放効果を用いた革新的な術後鎮痛法の開発

日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 松山, 愛媛県民文化会館(ひめぎんホール), 7 月 21-23 日, 2011.

⑬荒木吉朗, 海堀昌樹, 松村伸治, 権雅憲, 伊藤誠二

生体吸収性ゲルの手術創埋込みによる鎮痛薬の徐放効果を用いた新しい術後鎮痛法

第 58 回日本生化学会近畿支部例会, 大阪, 関西医科大学, 5 月 21 日, 2011.

⑭Ito S

Blockade by prostaglandin E2 of microglial migration in the spinal cord after nerve injury.

The 4th Asian Pain, Shanghai, CHINA, May 16, 2011.

⑮ Lu J, Katano T, Okuda-Ashitaka E, Oishi Y, Urade Y and Ito S

Involvement of S-nitrosylation of actin in inhibition of neurotransmitter release by nitric oxide.

The 4th Asian Pain, Shanghai, CHINA, May 16, 2011.

⑯ 矢尾育子, 山田正法, 保坂蔵人, 早坂孝宏, 牛嶋大, 松浦正明, 瀬藤光利, 伊藤誠二

Direct analysis of histopathological specimen for oligosaccharides by MALDI-MS imaging. 多糖類を主とした質量顕微鏡法による組織病理標本の成分解析

第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 神戸ポートアイランド, 12 月 9 日, 2010.

⑰ 片野泰代, 中澤敬信, 渡辺雅彦, 山本雅, 伊藤誠二

神経因性疼痛における脊髄後角でのリン酸化シグナルカスケード

第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 神戸ポートアイランド, 12 月 7 日, 2010.

⑱ Matsumura S, Kunori S, Nakazawa T, Abe T, Yamamoto T, Katano T, Watanabe M, Okuda-Ashitaka E and Ito S

Attenuation of neuropathic pain by impaired Ca<sup>2+</sup> signaling in mutant mice lacking the Tyr-1472 phosphorylation site of the NR2B.

The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, U. S. A. November 13-17, 2010.

⑲ Ito S, Lu J, Katano T, Fujiwara S, Nishimura W, Urade Y and Minami T

A search for biomarkers in the cerebrospinal fluid in predicting response to the treatment of postherpetic neuralgia.

The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, U. S. A. November 13-17, 2010.

⑳ 矢尾育子, 高雄啓三, 宮川剛, 伊藤誠二, 瀬藤光利

Behavioral analysis of knockout mice for F-box protein SCRAPPER. F ボックスタンパク質 SCRAPPER の遺伝子ノックアウトマウス行動解析

第 33 回日本神経科学大会, 第 53 回日本神経化学会大会, 第 20 回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 神戸コンベンションセンター, 9 月 2 日, 2010.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 埋植用鎮痛製剤

発明者: 荒木吉朗, 海堀昌樹, 松村伸治, 伊藤誠二, 権雅憲

権利者: 学校法人関西医科大学

種類: 特願

番号: 特願 2010-127252

出願年月日: 2010 年 6 月 2 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www3.kmu.ac.jp/medchem/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 誠二 (ITO SEIJI)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号: 80201325

### (2) 研究分担者

松村 伸治 (MATSUMURA SHINJI)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70276393

片野 泰代 (KATANO TAYO)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号: 60469244

矢尾 育子 (YAO IKUKO)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 60399681