様式Ｃ－１９

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 5 月 15 日現在

機関番号：１５４０１
研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2010～2012
課題番号：22390349
研究課題名（和文） 難治性がん性疼痛緩和のための痛みの病態生理に立脚した新たな治療法の開発
研究課題名（英文） Development of mechanism-based novel medicaments to pain in advanced cancer

研究代表者
森田　克也（MORITA KATSUYA）
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授
研究者番号：10116684

研究成果の概要（和文）：
本研究では，血小板活性化因子(PAF)阻害薬のがん性疼痛における緩和作用について検討した．PAF 阻害薬の静脈内投与により，強力で長期間持続性の疼痛緩和作用を見出した．更に，PAF 阻害薬はそれ自身で僅かな作用しか示さない極めて低用量でモルヒネの鎮痛効果を著しく増強し，併用によりモルヒネの副作用がもはや問題とならない程度まで使用量を大幅に減少させることが出来た．これらの知見は，がん性疼痛の新しい治療戦略の開発に PAF 阻害薬の有用性を強く示唆するものであり,臨床応用を目指したトランスレーショナルへの展開が期待される．

研究成果の概要（英文）：
The present study examined the pain relieving effect of platelet-activating factor (PAF) antagonists on cancer pain using the femur bone cancer (FBC) model in mice. PAF antagonists injected intravenously improved pain behaviors in FBC mode. The pain relieving effects of these antagonists were achieved with low doses and long lasting. The combination of morphine with PAF antagonists develops marked synergistic potentiation of the analgesic effect against cancer pain without affecting morphine-induced constipation. The present results suggest that PAF antagonists in combination with or without opioids may represent a new strategy for the treatment of persistent cancer pain and the quality of life of patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2010 年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2011 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2012 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総　計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学
キーワード：癌性疼痛，アロディニア，血小板活性化因子(PAF)，PAF 阻害薬，モルヒネ，下降性疼痛抑制系

１．研究開始当初の背景

がん患者の痛みはがん病変の治療を受けている患者の 30~50%に，進行がん患者では 70~90%の高率で認められる．がん性疼痛の治

療は非オピオイド系鎮痛薬とオピオイド系鎮痛薬との組合せを中心とした WHO の癌除痛ラダーに従って行われており，その有効性が示されている．しかしながら，WHO 方式では，10~30%の症例において痛みが十分に緩和されず，進行性癌患者の約 30%が痛みの中にて死を迎えている．近年の原疾患に対する治療の進歩に伴い，予後が延長してきており，がん性疼痛は慢性疾患としての一面を持つようになってきた．加えて，がんの放射線治療や化学療法に起因する神経障害性疼痛も大きな問題となってきている．身体的痛みは持続的で，痛みは新たな痛みを生み出す悪循環の性質を持つ．さらに不眠や食欲低下などを引き起こす．そのため，患者を不安や恐怖に追い込み，その苦痛を増大させる．がん患者において癌による痛みの克服は QOL の向上に重要な問題であり，最優先で対応すべき課題である．

がん性疼痛の成り立ちは複雑で，侵害性受容疼痛，炎症性疼痛，神経障害性疼痛，情動や感情が影響し，それらが病状の経過と共に複雑に変化する．この様ながん性疼痛の緩和治療には既存の鎮痛薬，鎮痛補助薬の応用では限界がある．現在のがん性疼痛治療法はオピオイドを中心として鎮痛補助役を併用してコントロールを試みるものであるが，様々な要因から引き起こされる多様ながん性疼痛を全てコントロールすることは難しく，十分な鎮痛が得られないにもかかわらず，その副作用に悩まされる．数多くの薬物ががん性疼痛の治療に利用可能であるが，絶対的な治療薬は依然として見つかっていない状況である．

新たな作用機序を有し原因の異なる様々な痛みに普遍的に有効であること，少量で十分な鎮痛効果が得られ，副作用が少ないこと，あるいはモルヒネとの併用によりモルヒネの鎮痛効果を十分に高め，モルヒネの投与量を少なくして，副作用を軽減できること，長時間作用が持続すること，などの条件を満たす鎮痛薬が望まれる．

２．研究の目的

私達はこれまで，血小板活性化因子(PAF)の生理・病態生理に関する研究を長年行ってきている．中でも，脊髄腔内に投与した極めて微量の PAF が神経因性疼痛の指標である痛覚過敏と触覚性疼痛(アロディニア)を誘発すること，この作用は TCV-309 をはじめとする PAF 阻害薬で消失することを明らかにした．脊髄損傷時には脊髄 PAF が高濃度遊離されることなどから，PAF が脊髄損傷時の神経因性疼痛の原因を成す可能性を示唆した．この PAF 受容体刺激の下流に，グルタミン酸，NO/cGMP を介する抑制性グリシン神経活性の抑制が痛みを増強する機序を明らかした．このように PAF が脊髄の痛覚伝導に極めて重要な役割を果たしていることから，PAF 阻害薬の神経因性疼痛に対する鎮痛効果を検討したところ，座骨神経部分結紮モデル，糖尿病モデルなどの神経因性疼痛モデルに於いて PAF 阻害薬は極めて強力で，長時間持続性の鎮痛効果を発揮することを見いだした．

現在のがん治療において，がん性疼痛およびがん治療に伴う難治性疼痛の克服が第 5 番目のがん治療と位置づけられ，その克服が重要な課題となってきている．本研究では，がん性疼痛やがんの化学療法に伴う神経傷害性疼痛に対する PAF 阻害薬の効果を詳細に検討した．

３．研究の方法

試験薬物：PAF 阻害薬の抗侵害作用を検討するために，特異的 PAF 受容体阻害薬として TCV-309（武田薬品工業，京都より譲渡），BN 50739:(Institute Henri Beaufour, Le Plessis Robinson, France より譲渡)，及び WEB 2086:(Tocris Cookson Limited, Bristol UK）を使用した．Gabapentin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)，モルヒネ（武田薬品工業）は作用機序の異なる比較薬物として使用した．がんの化学療法薬として Cisplatin, Oxaliplatin (Sigma-Aldrich), Vinblastine sulfate, Vincristine sulfate (Tocris Bioscience, Ellisville, MO). Pacritaxel (LC Laboratories, Woburn, MA)を使用した．

薬物の投与方法：BN 50739, pacritaxel は 45% 2-hydroxypropyl-ß-cyclodextrin に溶解後，人工脳脊髄液(ACSF)または生理食塩水で希釈した．その他の試薬は ACSF または生理食塩水に溶解した．薬物は静脈内投与(i.v.投与)，経口投与(p.o 投与)あるいは脊髄くも膜下腔内投与(i.t.投与)した．i.t.投与はマウスの第 5，第 6 腰椎間から薬物 5 µl をゆっくり投与した．

実験動物：実験には生後 6 週齢，25~30 g の C3H/HeN 系雄性マウスおよび ddY 系雄性マウスを用い，室温 22 ± 1 ºC，湿度 55 ± 10%，12 時間の明暗サイクルの環境下で飼育した．飼料と水は自由に摂取させた．実験は明サイクルの間に実施した．動物の取り扱いは全て日本薬理学会動物取り扱いガイドラインおよび広島大学動物取り扱いガイドライン，国立がん研究センター動物取り扱いガイドラインに準拠して行った．短期間での体重の著しい減少（20 %以上），或いは，摂水や摂食が困難となり衰弱の著しいマウスは苦痛軽減をはかるため，安楽死処置した．

マウス大腿骨がんモデルの作製：マウス大腿骨がん (FBC) モデルは Minami ら (J. Pharmacol. Sci., 2009) の方法に準拠し，C3H/HeN マウス左大腿骨骨髄内に骨溶解性肉腫細胞 NCTC 2472 を移植して作製した．Sham マウスは細胞の代わりに HBSS を 5 µl 注入した．各種処置群への無作為化および薬物投与は術後 11 日目に行った．

NCTC2472 細胞培養：NCTC2472 細胞は 10%ウシ胎児血清を含む DMEM 培地で 5%

CO_2気流下に 37 °C で培養した.

がんの化学療法に伴う神経傷害性疼痛モデルの作成: ddY系マウスにCisplatin (3 mg/kg), Oxaliplatin (3 mg/kg), Vincristine (0.1 mg/kg), Pacritaxel (5 mg/kg)を隔日に 3~6 回静脈内投与することで，2ヶ月以上持続する疼痛モデルマウスを作成した.

がん性疼痛および神経傷害性疼痛強度の評価：がん性疼痛の重篤度は以下の①~④で，神経傷害性疼痛は①，②で評価した.

①アロディニアスコア；ペイントブラシで軽く患部を撫でる触覚刺激に対する逃避行動の程度をスコア化して評価した．即ち，0：反応なし，1：軽く鳴く，筆から逃れようとする，2：激しく鳴く，筆に噛付こうとする，筆から激しく逃れようとする，を基準とした.

②アロディニア閾値；von Frey hairs フィラメントによる患肢足蹠刺激に対するマウス後足の逃避行動閾値より評価した. 刺激強度閾値剛性はグラムで表した.

③Guarding behavior（安静時に患肢を持ち上げる行動）；マウスを金網底のプラスチックケージ内で自由に行動させ，2分間の観察中に患肢の防御行動，即ち，患肢を床から持ち上げている時間を測定して評価した.

④Limb-use abnormality(体動時に患肢を不自然に使う行動)；マウスの歩行異常の程度をスコア化して評価した. 即ち，0：正常な歩行，1：軽い跛行，2：明らかな跛行，3：患肢を一部使用せずに歩行，4: 患肢を使用せずに歩行，を基準とした.

評価は薬物投与の前，及び投与後の特定の時点で実施した．モルヒネの鎮痛効果は投与 20 分及び1時間後に評価した. 研究は観察者に処置群を判別できない環境下でおこなった.

モルヒネ排便抑制の評価：モルヒネ投与による便秘は脱糞量の減少より評価した．即ち，マウスを薬物投与 24 時間前より，テストケージ中で飼育することで環境に順化させた. モルヒネ(0.1~10 mg/kg) p.o.投与後，脱糞量について1時間観察した．観察中は試料と水は与えなかった．1時間の脱糞量は体重で補正した.

RNA 干渉による脊髄遺伝子ノックダウンマウスの作成: 標的遺伝子の特異配列から2本鎖siRNAを作成した. *In vivo* での siRNA 導入は HVJ-Envelope Vector Kit を用い，マウスに i.t.投与することで脊髄特異的に標的遺伝子のノックダウンを行った(Morita et al., Pain 2008). 標的タンパク質の発現は免疫ブロット法により解析した. 対照群については，同量の mutant siRNA および HVJ-Envelope Vector のみを投与した.

４．研究成果

1) 特異的 PAF 阻害薬静脈内投与による *FBC* モデルマウスにおける疼痛緩和作用

NCTC2472 細胞移植 11 日後のマウスに TCV-309 (0.01~3 mg/kg)，WEB2086 (0.1 mg/kg)及び BN50739 (0.1 mg/kg)又は vehicle として生理的食塩水，2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 溶液を該当量 i.v.投与した.

がん細胞を移植 11 日後にはアロディニアスコア(触刺激に対する逃避行動)は最大に達した. TCV-309 i.v.投与により，アロディニアスコアは著明に減少し，0.1mg/kg 以上の用量では投与後 1~3 日はほとんどアロディニア反応を示さなかった．本効果は 0.01 ~0.3 mg/kg で用量依存的に認められ，投与後 5-6 日後まで持続した．TCV-309 投与はアロディニア閾値を上昇させ，この効果は同様に長期間持続した.

がん細胞移植後のマウスが安静時に患肢を持ち上げる行動(Guarding behavior)は安静時痛の指標と考えられる．TCV-309，0.01~0.3 mg/kg，i.v. 投与は用量依存的に Guarding behavior 時間を短縮させ，0.03 ~0.3 mg/kg 投与では投与後 3 日まで消失し，その後ゆっくりと元に復していた. 体動痛の指標となる Limb-use abnormality スコアにおいても TCV-309, 0.01~0.3 mg/kg は用量依存的に抑制した．更に，TCV-309 の経口投与によっても強力で長期間持続する疼痛緩和作用を認めた.

無処置マウスにおいては，がん細胞移植 3 日後より疼痛反応が発現し，10 日後には最大反応となる．がん細胞移植と同時に TCV-309 投与を開始することにより疼痛の発現を抑制することが出来た．4 日毎に 8 回にわたって連続投与することにより 28 日間にわたって全く疼痛反応がみられず，その鎮痛効果に耐性を生じることはなく有効であった．繰り返される，あるいは持続する疼痛刺激は疼痛反応の末梢組織や脊髄痛覚情報伝達機序の感作を引き起こし，さらに大きな疼痛となって受容される．このことは，がん性疼痛の発生前，或いはごく初期に TCV-309 を用いることにより，痛みの増悪反応を回避することによってより効果的な疼痛緩和効果が得られることが示唆される.

TCV-309 は PAF 受容体を特異的に競合的拮抗阻害することにより鎮痛作用を発現していることをさらに明確にするために，化学構造の異なる他の PAF 受容体拮抗薬の効果についても検討した. WEB 2086 (0.1 mg/kg)および BN 50739 (0.1 mg/kg)の i.v.投与においても同様な抗侵害作用が認められた．これらの化合物がいずれも同様な疼痛緩和作用を示したことから，PAF 受容体を阻害することががん性疼痛を緩和出来ることが強く示唆された.

私達はこれまで，脊髄の PAF が痛覚伝達に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた(Morita *et al.*, Pain, 2004, 2008)．TCV-309 の作用点を明確にするために，TCV-309 i.t.投与の影響について検討した．TCV-309 は i.t.投与しても極めて少量で 3~4 日間持続する強力な疼痛緩和作用を惹起した．更に，PAF 受容体特異的 siRNA を用いて，脊髄 PAF 受容体タンパク質の発現を抑制しても，

投与後 2~3 日後をピークとする疼痛緩和作用が同様なタイムコースで認められた．このタイムコースは PAF 受容体タンパク質の発現消長の経時変化と対応していた．これらの結果より，PAF 受容体拮抗薬の鎮痛作用機序には少なくとも脊髄の PAF 受容体の特異的阻害が含まれる可能性が示唆された．

2) *FBC* モデルマウスにおける PAF 受容体阻害薬によるモルヒネの疼痛緩和作用の増強

TCV-309 (0.01 mg/kg)単独投与した 1 日後にアロディニスコアは約 50%抑制された．一方，モルヒネは 10 mg/kg まで単独でアロディニアスコアを全く抑制しなかった．しかし，TCV-309 (0.01 mg/kg)投与 1 日後にモルヒネ 0.3 mg/kg s.c.投与によってアロディニアスコアはほぼ完全に抑制された．アロディニア閾値，Guarding behavior，Limb-use abnormality の各テストにおいても TCV-309 と無作用量のモルヒネの併用により著明な疼痛緩和作用が認められた．

TCV-309 の鎮痛作用が消失した時点においてはモルヒネの作用増強はみられなかったが，TCV-309 の作用が少しでも残っている時にモルヒネを併用すると，強い鎮痛増強作用を認めた．WEB 2086，BN 50739 も同様に無作用量のモルヒネの鎮痛効果を著明に増強した．

この様な PAF 阻害薬によるモルヒネの鎮痛効果の増強は，モルヒネの効きにくい神経傷害性疼痛モデルにおいも認められた．

3) モルヒネ誘発排便抑制

TCV-309 (3 μg/kg)或いは生理食塩水(該当量)の i.v.投与 1 日後にモルヒネ(0.1~1 mg/kg) s.c. 投与を行った．モルヒネ投与により 1 mg/kg, s.c.より有意な脱糞量の減少を認め，3 mg/kg, s.c.では脱糞はほぼ消失した．TCV-309 はモルヒネの排便抑制に影響せず，顕著な鎮痛効果が見られたモルヒネ 0.3 mg/kg, s.c と TCV-309, 3 μg/kg, i.v.の併用では，排便抑制は全く認められなかった．従って，PAF 受容体拮抗薬との併用により，除痛が得られるモルヒネの投与量を少なくすることができることにより，モルヒネ誘発便秘を軽減出来る可能性が示唆された．

4) PAF 阻害薬による FBC マウスの延命効果

FBC マウスに NCTC2472 細胞の移植直後から 4 日間隔で TCV-309 (0.3 mg/kg i.v.)投与した．対照群として生理食塩水を 4 日間隔で投与した．生理食塩水投与群において，移植 17 日後からマウスは摂水/摂食が困難になる例が出現し始め，26 日後で 50%のマウスが、60 日後には全てのマススが極度の衰弱に陥り，生命維持が困難な状態(安楽死の対象)となった．TCV-309 投与群では，32 日後より衰弱が観察され初め，52 日後に 50%のマウスが，79 日後には全てのマウスが生命維持が困難な状態となった．このことより PAF 阻害薬による延命効果が期待される．

5) がんの化学療法に伴う神経傷害性疼痛に対する PAF 阻害薬の緩和作用

がんの化学療法に伴う神経傷害性疼痛モデルにおいても PAF 阻害薬はどのタイミングで投与しても強力な鎮痛効果を認めた．特に PAF 阻害薬の連続頻回投与（4~7 日間連続投与）することにより，投与以降疼痛の消失を認めた．また，痛みが生じる前から予防的に連続頻回投与することで疼痛の発現から保護することが出来ることを見出した．

がん性疼痛に対する基本的な対処法は，以下のとおりである：[1]可能であれば予防処置を講じる；[2]早期に治療を開始する；[3]鎮痛と共に機能の改善または回復を評価する；[4]情動的問題および精神的問題に対してもケアする(患者や周囲の人々の理解と積極性が重要)．PAF 阻害薬はがん性疼痛に対して，少量で十分な鎮痛効果が得られ，効果が長時間にわたって持続し，かつ副作用が少ないという効果を奏する．更に，疼痛の発症から維持過程に到る全てのステージで有効であることに加え，疼痛発生の前に投与することでがん性疼痛の発症から保護することができた．このことは，PAF 阻害薬が公知の鎮痛薬と異なった作用機序を有し，がん性疼痛の発症を予防し得る先行除痛薬としても有効であることを示唆するものである．また，既存のオピオイド系鎮痛薬および多くの鎮痛補助薬の主要な副作用として鎮静作用が知られているが，PAF 阻害薬はこのような中枢作用を示さず，従来公知のがん性疼痛治療よりもはるかに有利である．加えて，PAF 阻害薬の持続的な鎮痛効果は，既存の鎮痛薬，鎮痛補助薬，神経障害性疼痛薬等において認められないものであり，既存の慢性疼痛治療薬やがん性疼痛治療薬と比較して著しく有益である．

PAF 受容体阻害薬はモルヒネとの併用により強力な相乗効果を示した．併用によりオピオイドの減量も可能になり，副作用発現のリスクの軽減も期待できる．さらに，突発的な疼痛発生頻度の減少，レスキューのモルヒネの必要量を著しく減少させ得ることが推測され，これらのこともがん性疼痛治療において著しい利点をもたらすことが期待される．

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 1 件）

1. Motoyama N, Morita K, Kitayama T, Shiraishi S, Uezono Y, Nishimura F, Kanematsu T, Dohi T. Pain-releasing action of Platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal models and the mechanisms of action. Eur J Pain (in press) (査読有)2013

〔学会発表〕（計 24 件）

1. Morita K, Motoyama N, Kitayama T, Jinnin Y, Nishimura F, Kanematsu T, Dohi T. Mechanisms of phase-dependent pain-relief activity of glycine transporter inhibitors after nerve injury. Third International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG), 29 May 2010, Athens (Greece)

2. Dohi T, Morita K, Motoyama N, Kitayama T, Kanematsu T. Glycine transporter inhibitors as a novel drug discovery strategy for neuropathic pain. Third International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG), 29 May 2010, Athens (Greece)

3. 森田克也・本山直世・北山友也・兼松 隆・土肥敏博, 疼痛治療ターゲットとしてのグリシントランスポーター 「シンポジウム：疼痛治療の新しいターゲット」，社団法人日本麻酔科学会第 57 回学術集会，第 13 回アジア・オーストラレーシア麻酔科学会（招待講演），2010 年 6 月 3 日，福岡市

4. 鶴田竜一・北山友也・森田克也・兼松 隆, 神経障害性疼痛における中枢神経系 NMDA シグナルの変調, 第 43 回広島大学歯学会総会, 2010 年 6 月 12 日, 広島市

5. 本山直世・森田克也・北山友也・兼松 隆・土肥敏博，グリシントランスポーターと神経障害性疼痛「トランスポーター研究の魅力を探る」「シンポジウム：神経伝達物質トランスポーターと神経疾患」, 第5回トランスポーター研究会年会（JTRA 2010）（招待講演），2010年7月10日，東京

6. 本山直世・北山友也・西村英紀・兼松 隆・森田克也・土肥敏博，神経障害性疼痛発症における抑制性グリシンシグナルの変調機講に関する研究, 第52回日本歯科基礎医学会学術大会ならびに総会，2010年9月21日，東京

7. 鶴田竜一・北山友也・森田克也・兼松 隆, 神経因性疼痛が誘発する NMDA 受容体のサブユニット構築変化，第 52 回日本歯科基礎医学会学術大会ならびに総会，2010 年 9 月 20-22 日，東京

8. 本山直世・森田克也・北山友也・西村英紀・兼松 隆・土肥敏博，神経因性疼痛発症時に認められるグリシンシグナルの変調機構, 第49回広島県歯科医学会・第94回広島大学歯学会, 2010年10月24日，広島市

9. 神人友樹・本山直世・森田克也・北山滋雄・西村英紀・兼松 隆，三環系抗うつ薬の神経因性疼痛寛解作用における脊髄グリシン神経の関与，日本歯科保存学会2010年度秋季学術大会(第133回) 第12回日韓歯科保存学会学術大会，2010年10月29日，岐阜

10. Motoyama N, Morita K, Kitayama T, Nishimura F, Kanematsu T, Dohi T. Anti-allodynia effects of glycine transporter inhibit-tors in neuropathic pain models. 58th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, 21 Nov 2010, Kitakyushu

11. Jinnin Y, Motoyama N, Morita K, Kitayama S, Nishimura F, Kanematsu T. Spinal glyci- nergic interneuron mediates the analgesic action of tricyclic antidepressants in neuropathic pain models in mice. 3rd International Workshop on BioDental Education & Research Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 2011, Jan 30, 2011. (Hiroshima)

12. 格 日勒・十川千春・大山和美・秦泉寺紋子・宮脇卓也・益子 崇・草間 貞・森田克也・十川紀夫・北山滋雄，抗うつ薬の GABA トランスポーターサブタイプに対する阻害作用，第 84 回日本薬理学会年会，2011 年 3 月 22~24 日，横浜市.

13. 本山直世・森田克也・柏 典子・本山智得・西村英紀，女性の痛み；性ホルモンによる疼痛制御，日本アンチエイジング歯科学会 第 6 回学術大会，2011 年 5 月 22 日，札幌市

14. 本山直世・森田克也・北山友也・西村英紀・兼松 隆・土肥敏博，グリシントランスポーター(GlyTs)の抗侵害作用発現機序に関する研究，日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会（第 134 回），2011 年 6 月 9 日，浦安市

15. 本山直世・森田克也・西村英紀・兼松 隆・土肥敏博, 難治性疼痛の発症における血小板活性化因子(PAF)の関与，第 31 回日本歯科薬物療法学会，2011 年 6 月 25 日，千葉市

16. 北山友也・森田克也・菊重奈美・兼松 隆，PRIP 分子の疼痛反応への影響，第 119 回日本薬理学会近畿部会，2011 年 7 月 8 日，名古屋

17. 本山直世・森田克也・北山友也・西村英紀・兼松 隆・土肥敏博，慢性難治性疼痛の発症と維持機構における血小板活性化因子(PAF)の役割，第53回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会，2011年10月2日，岐阜市

18. 北山友也・森田克也・兼松 隆，疼痛シグナルに対する PRIP 分子の影響, 第 53 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会，2011 年 10 月 2 日，岐阜市

19. 十川千春・十川紀尾夫・大山和美・森田克也・北山滋雄，GABA トランスポーターに対する抗うつ薬の阻害作用について，第 53 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会，2011 年 10 月 2 日，岐阜市

20. 本山直世・森田克也・西村英紀・兼松 隆・土肥敏博，細胞膜エストロゲン受容体 GPR30 を介した疼痛制御機構に関する研究，第 32 回日本歯科薬物療法学会，2012 年 6 月 30 日，大阪市

21. 本山直世・森田克也・北山友也・西村英紀・兼松 隆・土肥敏博，難治性疼痛の発症における新規エストロゲン受容体 GPR30 の役割, 第 54 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会, 2012 年 9 月 15 日，郡山市

22. 本山直世・森田克也・西村英紀・兼松 隆・土肥敏博, 顎顔面領域の慢性疼痛の発症と維持

における グリシン神経の役割と新規治療薬の開発，第 22 回日本歯科医学会総会，2012 年 11 月 11 日，大阪市

23. 大山和美・十川千春・文　学方・森田克也・十川紀夫・北山滋雄，ニコチンによるノルアドレナリントランスポーター発現の転写後調節，第 86 回日本薬理学会年会，2013 年 3 月 21~23 日，福岡市

24. 北山友也 1 ・森田克也・Rizia Sultana・兼松　隆，PRIP 遺伝子欠損マウスで認められる神経因性疼痛寛解作用は KCC2 高発現に起因する，第 86 回日本薬理学会年会，2013 年 3 月 21~23 日，福岡市

〔図書〕（計 4 件）

1. 森田克也・本山直世・北山友也・兼松 隆・土肥敏博，株式会社金芳堂，実験薬理学　実践行動薬理学　第3章「グリシントランスポーターを標的とした難治性疼痛治療薬の創薬戦略」，2010，233-241

2. Morita K, Motoyama N, Kitayama T, Kanematsu T, Dohi T. Editografica・Bologna (Italy), Mechanisms of phase-dependent pain-relief activity of glycine transporter inhibitors after nerve injury; in International Proceeding Division, 3rd International Congress on Neuropathic Pain NeuPSIG, Athens (Greece), 2010. International Association for the Study of Pain (IASP) working together for pain relief (Christopher D Wells, Editors), 2010, 231-216

3. 森田克也・土肥敏博，技術情報協会，慢性疼痛治療における薬剤選定と治療薬開発　第3部　治療臨床を意識したこれからの疼痛治療薬開発動向－第1章　有望な鎮痛カスケードの開発動向「グリシントランスポーター」，2010，400-404

4. 鶴田竜一・赤城裕一・中峠洋隆・寺邊健人・徳永 惇・西村友理・森周一郎・森田克也・北山友也・兼松 隆，神経障害性疼痛治療薬についての薬理学的考察，広大歯誌，2011, 43, 9-19

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2 件）

名称：疼痛を処理するための組成物およびその利用
発明者：森田克也，土肥敏博，本山直世，北山友也，兼松 隆，白石成二
権利者：国立大学法人広島大学，独立行政法人国立がん研究センター
種類：特許
番号：特願 2010-274581
出願年月日：2010 年 12 月 9 日
国内外の別：国内

名称：癌性疼痛を処理するための組成物およびその利用
発明者：森田克也，土肥敏博，本山直世，北山友也，兼松 隆，白石成二
権利者：国立大学法人広島大学，独立行政法人国立がん研究センター
種類：特許
番号：PCT/JP2011/078508
出願年月日：2011 年 12 月 9 日
国内外の別：国際

６．研究組織

(1)研究代表者
森田　克也（MORITA KATSUYA）
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授
研究者番号：10116684

(2)研究分担者
本山　直世（MOTOYAMA NAOYO）
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：70509661

白石　成二（SHIRAISHI SEIJI）
国立がん研究センター研究所・がん疼痛研究室・室長
研究者番号：90216177

北山　友也（KITAYAMA　TOMOYA）
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：60363082

兼松　　隆（KANEMATSU TAKASHI）
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：10264053
[H22]

北山　滋雄（KITAYAMA　SHIGEO）
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：80177873

(3)連携研究者
土肥　敏博（DOHI TOSHIHIRO）
日本薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：00034182

上園　保仁（UEZONO YASUHITO）
国立がん研究センター研究所・がん患者病態生理研究分野・分野長
研究者番号：20213340