

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460725

研究課題名(和文) ヒスタミンを介した難治性疼痛形成機構の解明とその特異的治療薬の開発

研究課題名(英文) Investigation for the histamine-related mechanism of neuropathic pain and development of its therapy

研究代表者

桜田 忍 (SAKURADA, Shinobu)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30075816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛時には、一次知覚神経中枢側である脊髄ではhistamineを介した疼痛反応が亢進しており、histamineは脊髄NMDA受容体のpolyamine結合部位を介して疼痛を発現することが明らかとなった。一方、一次知覚神経末梢側である足蹠皮膚では、TRPV1受容体の機能亢進が生じ、神経障害性疼痛が発現することが明らかとなった。本研究の成果より、脊髄NMDA受容体のpolyamine結合部位あるいは末梢皮膚のTRPV1受容体は、神経障害性疼痛の新規治療法を開発するための新規標的となりえる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：On the state of neuropathic pain, histamine-evoked pain-sensation, which is mediated through the direct activation of polyamine-recognition site of NMDA receptor in spinal cord by histamine, is enhanced. On the other hand, the super-sensitivity of TRPV1 receptor on the planter skin of paw was revealed to induce the neuropathic pain. The results of this project suggest that the spinal polyamine-recognition site of NMDA receptor and TRPV1 receptor on the skin may be key targets to develop the new therapy for neuropathic pain.

研究分野：疼痛制御

キーワード：ヒスタミン 難治性疼痛 脊髄 ポリアミン NMDA受容体

### 1. 研究開始当初の背景

Histamine は、末梢組織・臓器で炎症・免疫反応、胃酸分泌に主に関わる神経伝達物質であり、それゆえ臨床史上 histamine 受容体拮抗薬は、主に抗アレルギー薬や消化性潰瘍治療薬として用いられている。一方、中枢神経系において histamine は、摂食、覚醒・睡眠、体温、疼痛伝達・制御など様々な生理機能に関与していることが知られており、特に疼痛伝達・制御に関しては、histamine は上位中枢においては疼痛制御に働く一方、脊髄においては疼痛伝達に働くといった様に複雑な作用を示す。研究代表者等は、脊髄疼痛伝達機構における histamine の関与を検討しており、低用量 histamine (800 pmol) の脊髄クモ膜下腔内投与では、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体刺激とそれによる substance P の遊離を介して、一方高用量 histamine (1600 pmol) の脊髄クモ膜下腔内投与では、NMDA 受容体のポリアミン結合部位を介して疼痛関連行動を発現することを明らかにしている。この様に、histamine 脊髄クモ膜下腔内投与と誘発疼痛関連行動は、histamine の用量によりその発現機構が大きく変動する特徴を持つ。さらに研究代表者らは最近、難治性疼痛の一種である神経障害性疼痛下においては、超低用量 (4 pmol) histamine の脊髄クモ膜下腔内投与によっても同等の疼痛関連行動が発現することを見いだしている。この事実は、ヒスタミン神経系あるいは histamine を介した脊髄疼痛伝達機構の感受性亢進が、神経障害性疼痛の形成に関わっていることを示している。しかし、神経障害性疼痛時の histamine 脊髄クモ膜下腔内投与誘発疼痛関連行動の発現機構は未だ明らかになっていない。

一方、体表面における疼痛刺激と搔痒刺激は、刺激を伝達する知覚神経が一部重複しており、それゆえ疼痛関連行動と搔痒行動を行動学的に分離することはこれまで不可能とされてきた。実際に、疼痛物質である capsaicin と搔痒物質である histamine の頸部皮内投与においては、誘発される行動として同様の scratching が観察される。しかし近年 Shimada らは、搔痒行動を解析する実験方法として Cheek モデルを確立し、搔痒行動と疼痛関連行動との分離に成功した。マウス Cheek モデルにおいては、疼痛物質である capsaicin は皮内投与部位である頬に対する前肢による wiping を誘発し、搔痒物質である histamine は後肢による scratching を誘発する。搔痒刺激は質的に軽微な疼痛刺激と極めて類似した刺激であり、一般に強い疼痛時には軽微な疼痛刺激と同様に、搔痒刺激は表面上消失することが経験的に知られている。一方難治性疼痛時には、疼痛過敏やアロディニアが発現するが、これら疼痛の一部は軽微な刺激である搔痒刺激が疼痛刺激に転化したものである可能性が考えられる。しかしその具体的な検証は、搔痒行動と疼痛関連行動を分離する実験方法が従来存在しなかつたことから、全く行われていない。

### 2. 研究の目的

本研究課題においては、以下の実験を行うことにより、難治性疼痛の形成における histamine を介した疼痛伝達機構の関与を解明すると共に、histamine 関連薬物の中から難治性疼痛の特異的治療薬を探索する。まず、(1)神経障害性疼痛モデルマウスを用い、難治性疼痛下における histamine 脊髄クモ膜下腔内投与誘発疼痛関連行動の反応性および質的变化ならびにその発現機構の変化を解析すると共に、(2)難治性疼痛下における関連する受容体や神経伝達物質の機能変化を測定することにより、難治性疼痛下における histamine を介した脊髄疼痛伝達機構の機能変化を解明する。一方、体表面における疼痛刺激と搔痒刺激は、刺激を伝達する知覚神経が一部重複しており、また搔痒刺激は質的に軽微な疼痛刺激と極めて類似した刺激であり、一般に強い疼痛時には軽微な疼痛刺激と同様に搔痒刺激は表面上消失することから、難治性疼痛時には軽微な刺激である搔痒刺激が疼痛刺激に転化する可能性が考えられる。そこで、(3)難治性疼痛下において、histamine 誘発搔痒行動が疼痛関連行動に転化する可能性を、Cheek モデルを用い検討することにより、難治性疼痛における疼痛過敏やアロディニアの形成機構を解明する。さらに、上記実験により得られた情報を基に、(4)histamine 関連薬物の中から難治性疼痛に対する特異的治療薬を探索する。

### 3. 研究の方法

(1)難治性疼痛下における脊髄 histamine 誘発疼痛関連行動の解析

神経障害性疼痛モデルマウスを用い、histamine の脊髄クモ膜下腔内投与により誘発される疼痛関連行動の発現機構を解析する。モデルマウスは、Seltzer 法のマウス改良法に従い左後肢坐骨神経を半結紮することにより作成する。神経障害性疼痛の形成は、paw-withdrawal 法ならびに von Frey filament 法により、左右後肢足蹠の疼痛閾値を比較することにより確認する。手術1日後、4日後、7日後のマウスに histamine を脊髄クモ膜下腔内投与し、発現する疼痛関連行動 (scratching、biting、licking) の累積発現時間を測定する。偽手術マウスにおける結果と比較することにより、その用量反応性の変化ならびに発現行動の質的变化を解析する。また、発現した疼痛関連行動に対する、ヒスタミン受容体 (H<sub>1</sub> 受容体、H<sub>2</sub> 受容体、H<sub>3</sub> 受容体、H<sub>4</sub> 受容体)、ニューロキニン受容体 (NK<sub>1</sub> 受容体、NK<sub>2</sub> 受容体、NK<sub>3</sub> 受容体)、NMDA 受容体 (NR1 サブユニット、NR2 サブユニット、イオンチャネル部位、ポリアミン結合部位、グリシン結合部位)の拮抗薬、substance P 抗体および glutamate 抗体の効果を検討する。偽手術マウスにおける結果と比較するこ

とにより、難治性疼痛下における histamine 脊クモ膜下腔内投与誘発疼痛関連行動の発現機構の変化を解析する。

(2)難治性疼痛下における histamine 関連脊髄疼痛伝達機構の可塑的变化

神経障害性疼痛モデルマウスを用い、難治性疼痛下における histamine 関連脊髄疼痛伝達機構の機能変化を解析する。手術 1 日後、4 日後、7 日後に脊髄腰髄部および腰髄部脊髄後根神経節を手術側と非手術側に分けて採取する。受容体 (ヒスタミン受容体、ニューロキニン受容体、NMDA 受容体) ならびに神経伝達物質 (substance P と glutamate) の発現量は、RT-PCR 法を用いて測定する。また、受容体のタンパク量は Western Blot 法を用いて解析する。測定結果は、偽手術マウスにおける測定結果と比較検討し、難治性疼痛下におけるその量的変化を解析する。

(3)難治性疼痛下における末梢性 histamine 誘発搔痒行動の質的变化

Histamine 誘発搔痒行動を解析する実験方法として Cheek モデルを確立する。マウス左頬に histamine および capsaicin を皮内投与し、発現する投与部位に対する行動 (左前肢による wiping、左後肢による scratching) の累積発現時間を測定する。Capsaicin によっては左前肢による wiping のみが発現し、histamine によっては左後肢による scratching のみが発現することを確認することにより、左前肢による wiping を疼痛関連行動と、また左後肢による scratching を搔痒行動と判定する。確立した Cheek モデルを用い、神経障害性疼痛下における histamine 誘発搔痒行動の変化を解析する。手術 1 日後、4 日後、7 日後のマウス左頬に histamine および capsaicin を皮内投与し、発現する疼痛関連行動と搔痒行動の累積発現時間をそれぞれ測定する。偽手術マウスにおける結果と比較することにより、その用量反応性の変化ならびに発現行動の質的变化を解析する。特に神経障害性疼痛下において、histamine 誘発搔痒行動が疼痛関連行動に転ずるか否かに重点を置き解析を行う。神経障害性疼痛下、histamine の左頬皮内投与により疼痛関連行動が発現した場合、各ヒスタミン受容体 ( $H_1$  受容体、 $H_2$  受容体、 $H_3$  受容体、 $H_4$  受容体) 拮抗薬の効果を検討することにより、その発現に関与しているヒスタミン受容体を特定する。また、神経障害性疼痛下における左頬の各ヒスタミン受容体の発現量ならびにタンパク量を、RT-PCR 法および Western Blot 法を用いて測定する。測定結果は、偽手術マウスにおける測定結果と比較検討し、難治性疼痛下における変化を解析する。

(4)Histamine 関連難治性疼痛治療薬の探索

上記実験により得られた情報を基に、histamine 関連薬物の中から、難治性疼痛に対する特異的治療薬を探索する。本研究課題の実験 1 および 2 において認められた難治性疼痛下における脊髄疼痛伝達機構の機能

変化を、理論的に抑制する可能性のある薬物を探索し、手術前日、1 日後、4 日後、7 日後に単回投与あるいは慢性投与して、難治性疼痛の形成あるいはその維持に対する効果を検討する。難治性疼痛形成による疼痛閾値の変化は、paw-withdrawal 法ならびに von Frey filament 法により測定する。偽手術マウスにおいて鎮痛作用を発現せず、難治性疼痛による疼痛閾値の低下を抑制した薬物を、難治性疼痛の特異的治療薬とする。

#### 4. 研究成果

(1)難治性疼痛下における脊髄 histamine 誘発疼痛関連行動の解析

神経障害性疼痛モデルにおいては、偽手術マウスでは全く反応を生じない超低用量 histamine の脊髄クモ膜下腔内投与により、著しい疼痛関連行動が発現することを発見した。この超低用量 histamine 誘発疼痛関連行動は、 $H_1$  受容体拮抗薬、 $H_2$  受容体拮抗薬、 $NK_1$  受容体拮抗薬、histamine 抗体および substance P 抗体のいずれの脊髄クモ膜下腔内投与によっても抑制されなかったが、各種 NMDA 受容体拮抗薬 (ポリアミン結合部位の拮抗薬を含む)、ポリアミン抗体およびグリア細胞抑制薬の脊髄クモ膜下腔内投与によって著しく抑制された。

神経障害性疼痛モデルにおいては、強力な触アロディニアが発現する。この触アロディニアは、超低用量 histamine の脊髄クモ膜下腔内投与により増強されることを発見した。上記疼痛関連行動と同様に、超低用量 histamine による触アロディニアの増強は、 $H_1$  受容体拮抗薬、 $H_2$  受容体拮抗薬、 $NK_1$  受容体拮抗薬、histamine 抗体および substance P 抗体のいずれの脊髄クモ膜下腔内投与によっても抑制されなかったが、各種 NMDA 受容体拮抗薬 (ポリアミン結合部位の拮抗薬を含む)、ポリアミン抗体およびグリア細胞抑制薬の脊髄クモ膜下腔内投与によって著しく抑制された。

以上の結果より、神経障害性疼痛時においては、一次知覚神経の中樞側である脊髄では、histamine を介した疼痛反応 (疼痛関連行動の惹起と触アロディニアの増強) は感受性が著しく亢進しており、この感受性亢進は、脊髄 NMDA 受容体、特にポリアミン結合部位の活性化と周囲のグリア細胞の活性化を介して発現することが明らかとなった。

(2)難治性疼痛下における histamine 関連脊髄疼痛伝達機構の可塑的变化

手術前日、1 日後、4 日後、7 日後に、脊髄腰髄部および腰髄部脊髄後根神経節を手術側と非手術側に分けて採取し、RNA を抽出した。現在、半定量的 RT-PCR 法を用い、 $H_1$  受容体、 $NK_1$  受容体、NMDA 受容体 NR2B サブユニット、TRPV1 受容体、substance P 前駆体ならびにポリアミンの発現量を測定中である。

(3)難治性疼痛下における末梢性 histamine 誘発搔痒行動の質的变化

搔痒の実験動物モデルである Cheek モデルの確立が困難を極めた。非ストレス性に無麻酔下でマウスの頬への皮内投与を行うことは現実的に不可能であり、一方麻酔下での頬への皮内投与では、残存する麻酔薬により搔痒反応が抑制されてしまう。本実験の実施に最適な麻酔方法の確立を試み続けたが、皮内投与直後から発現する搔痒行動に影響を与えない麻酔方法を未だ確立できていない。そのため、本実験は未実施である。

#### (4)Histamine 関連難治性疼痛治療薬の探索

神経障害性疼痛における触アロディニアの形成は、polyamine 抗体の慢性脊髄クモ膜下腔内投与により抑制されたが、substance P 抗体および glutamate 抗体の慢性脊髄クモ膜下腔内投与によっては全く影響を受けなかった。神経障害性疼痛の触アロディニアは、polyamine が一次知覚神経の中樞側である脊髄における NMDA 受容体の polyamine 結合部位に作用することにより形成されることが明らかとなった。

H<sub>1</sub> 受容体と同様に、その刺激により一次知覚神経から substance P を遊離する受容体として、TRPV1 受容体が存在する。TRPV1 受容体は、感覚受容体として酸や温度で活性化される受容体であり、脊髄後角に入射している一次知覚神経中枢側末端ならびに一次知覚神経末梢側末端であり表皮内に入射している自由神経終末の双方に存在する。神経障害性疼痛モデルを用いて、一次知覚神経の末梢側である皮膚における TRPV1 受容体を介した疼痛反応の感受性変化を検討した結果、神経障害性疼痛モデルにおいては、足蹠皮膚の TRPV1 受容体を介した疼痛関連行動の発現亢進が認められた。また、神経障害性疼痛モデルにおける触アロディニアは、TRPV1 受容体拮抗薬の足蹠内投与により一時的に改善され、この触アロディニアの形成もまた TRPV1 受容体拮抗薬の足蹠内投与により抑制された。一次知覚神経末梢側である足蹠皮膚の TRPV1 受容体の機能亢進により、神経障害性疼痛の触アロディニアが発現することが明らかとなった。

以上の結果より、一次知覚神経中枢側終末（脊髄後角）の NMDA 受容体 polyamine 結合部位ならびに一次知覚神経末梢側終末（皮膚内自由神経終末）の TRPV1 受容体は、神経障害性疼痛およびその形成を抑制する新規治療法を開発するための新しいターゲットとなりうる可能性が示された。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

勝山壮、音羽亮、武井佐和子、櫻田忍、倉本敬二、ラベンダーオイルの末梢局所皮下投与によるパクリタキセル誘発性末梢神経障害性疼痛抑制効果の検討、日本末病システム学会雑誌 22: 47-53, 2016, 査読有り, DOI:なし

Chizuko Watanabe, Hirokazu Mizoguchi,

Giacinto Bagetta, Shinobu Sakurada, Involvement of spinal glutamate in nociceptive behavior induced by intrathecal administration of hemokinin-1 in mice, Neuroscience Letters 617: 236-239, 査読有り, DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.027

Takaaki Komatsu, Soh Katsuyama, Hiroshi Nagase, Hirokazu Mizoguchi, Chikai Sakurada, Minoru Tsuzuki, Shinobu Sakurada, Tsukasa Sakurada, Intrathecal morphine-3-glucuronide-induced nociceptive behavior via  $\mu$ -opioid receptors in the spinal cord, Pharmacology Biochemistry & Behavior 140: 68-74, 2016, 査読有り, DOI: 10.1016/j.pbb.2015.10.010

Michelangelo Certo, Yasuyuki Endo, Kiminori Ohta, Shinobu Sakurada, Giacinto Bagetta, Diana Amantea, Activation of RXR/PPAR underlies neuroprotection by bexarotene in ischemic stroke, Pharmacological Research 102: 298-307, 2016, 査読有り, DOI: 1016/j.phrs.2015.10.009

Takaaki Komatsu, Soh Katsuyama, Hirokazu Mizoguchi, Chikai Sakurada, Minoru Tsuzuki, Shinobu Sakurada, Tsukasa Sakurada, Spinal ERK2 activation through  $\mu$ -opioid receptors contributes to nociceptive behavior induced by intrathecal injection of leucine-enkephalin, Peptides 54: 131-139, 2014, 査読有り, DOI: 10.1016/j.peptides.2014.01.014

Yuta Aoki, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Kumiko Takeda, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Potential involvement of  $\mu$ -opioid receptor dysregulation on the reduced antinociception of morphine in the inflammatory pain state in mice, Journal of Pharmacological Sciences, 124: 258-266, 2014, 査読有り, DOI: 10.1254/jphs.13242FP

Yuta Aoki, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Differential alternation of the antinociceptive effect of narcotic analgesics on the inflammatory pain state, Neuroscience Letter 560: 122-125, 2014, 査読有り, DOI: 10.1016/j.neulet.2013.12.020

Hirokazu Mizoguchi, Hirokazu Takagi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Takumi Sato, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Involvement of multiple  $\mu$ -opioid receptor subtypes on the presynaptic or postsynaptic inhibition of spinal pain transmission, Peptides

51: 15-25, 2014, 査読有り, DOI: 10.1016/j.peptides.2013.10.012  
Hirokazu Mizoguchi, Takashi Kon-no, Hiroyuki Watanabe, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Takumi Sato, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Involvement of spinal release of -neo-endorphin on the antinociceptive effect of TAPA, Peptides 50: 139-144, 2013, 査読有り, DOI: 10.1016/j.peptides.2013.10.003  
Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Takayuki Higashiya, Satoshi Takeda, Kaori Moriyama, Yuta Aoki, Takashi Kon-no, Hirokazu Takagi, Akihiko Yonezawa, Takumi Sato, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Distinct physiological role of amidino-TAPA-sensitive and DAMGO-insensitive  $\mu$ -opioid receptor splice variants in the mouse spinal cord, European Journal of Pharmacology 711: 80-86, 2013, 査読有り, DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.04.014  
Soh Katsuyama, Hirokazu Mizoguchi, Hikari Kuwahata, Takaaki Komatsu, Kohshi Nagaoka, Hitoshi Nakamura, Giacinto Bagetta, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in -caryophyllene-induced antinociception, European Journal of Pain 17: 664-675, 2013, 査読有り, DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00242.x

[学会発表](計 29 件)

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、吉岡麻也、櫻田忍、Amidino-TAPA の非依存性に関わる  $\mu$  オピオイド受容体スプライスバリエーションの探索、第 89 回日本薬理学会年会、2016 年 3 月 9-11 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

渡辺千寿子、溝口広一、音羽亮、櫻田忍、Hemokinin-1 誘発性疼痛関連行動の発現機構、第 89 回日本薬理学会年会、2016 年 3 月 9-11 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

音羽亮、溝口広一、渡辺千寿子、長瀬博、櫻田忍、Nalfurafine の末梢性抗搔痒作用、第 89 回日本薬理学会年会、2016 年 3 月 9-11 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

勝山壮、音羽亮、倉本敬二、櫻田忍、ラベンダーオイルの末梢局所投与によるパクリタキセル誘発性末梢神経障害性疼痛抑制効果の検討、第 22 回日本未病システム学会学術総会、2015 年 10 月 11-12 日、北海道大学学術交流会館(北海道札幌市)

真井健吾、椎崎正秀、前間邦生、楠直子、池末いづみ、桑波田日香里、勝山壮、小松生明、櫻田司、櫻田忍、当院における入院患者を対象としたアロマトリートメント

(精油成分)による疼痛緩和作用の検討<第一報>、第 9 回日本緩和医療薬学会年会、2015 年 10 月 2-4 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、長瀬博、櫻田忍、多発性硬化症疼痛に対するオピオイド性鎮痛薬の効果、第 9 回日本緩和医療薬学会年会、2015 年 10 月 2-4 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

溝口広一、渡辺千寿子、音羽亮、吉岡麻也、櫻田忍、Amidino-TAPA の非依存性に関わる  $\mu$  オピオイド受容体スプライスバリエーションの探索、第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、2015 年 9 月 24-26 日、タワーホール船堀(東京都、江戸川区)

音羽亮、小笠原蓉子、新井田隆宏、溝口広一、渡辺千寿子、勝山壮、長瀬博、櫻田忍、難治性搔痒症治療薬 nalfurafine の末梢性抗搔痒作用、第 66 回日本薬理学会北部会、2015 年 9 月 18 日、富山国際会議場(富山県富山市)

Hirokazu Mizoguchi, Takahiro Sumi, Chizuko Watanabe, Asuna Ohtsuki, Hiroshi Nagase, Shinobu Sakurada, Effects of narcotic analgesics on the multiple sclerosis-related pain, 第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 18-20 日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

溝口広一、渡辺千寿子、長瀬博、櫻田忍、多発性硬化症疼痛に対するオピオイド性鎮痛薬の効果、第 126 回日本薬理学会近畿部会、2014 年 10 月 24 日、和歌山県 JA ビル(和歌山県和歌山市)

角貴祐、溝口広一、渡辺千寿子、櫻田忍、神経障害性疼痛に対する methadone の脊髄鎮痛作用、第 126 回日本薬理学会近畿部会、2014 年 10 月 24 日、和歌山県 JA ビル(和歌山県和歌山市)

角貴祐、溝口広一、渡辺千寿子、櫻田忍、各種難治性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、第 65 回日本薬理学会北部会、2014 年 9 月 26-27 日、コラッセふくしま(福島県福島市)

渡辺千寿子、溝口広一、櫻田忍、Hemokinin-1 誘発性疼痛関連行動の発現機構、平成 26 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2014 年 6 月 14 日東北薬科大学(宮城県仙台市)

溝口広一、渡辺千寿子、櫻田忍、炎症性疼痛下における麻薬性鎮痛薬の鎮痛作用減弱機構、平成 26 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2014 年 6 月 14 日東北薬科大学(宮城県仙台市)

Takahiro Niida, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Hiroshi Nagase, Shinobu Sakurada, Antipruritic effect of kappa-opioid receptor agonist in mice, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙

台国際センター（宮城県仙台市）  
Takahiro Sumi, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Shinobu Sakurada, Antinociceptive effect of narcotic analgesics in neuropathic pain state, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙台国際センター（宮城県仙台市）  
Ryou Sugawara, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Syu-ichi Kanno, Masaaki Ishikawa, Hiroshi Nagase, Shinobu Sakurada, The antinociceptive effect of opioid analgesics in neuropathic cancer pain, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙台国際センター（宮城県仙台市）  
Yuta Aoki, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Shinobu Sakurada, Antinociceptive effect of narcotic analgesics against mechanical allodynia in inflammatory pain state, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19-21 日、仙台国際センター（宮城県仙台市）  
長岡高史、勝山壮、溝口広一、小松生明、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田司、櫻田忍、CB1 受容体拮抗薬 AM251 は ERK の活性化を介して疼痛関連行動を起こす、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学（宮城県仙台市）  
角貴祐、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍、神経障害性疼痛における各種麻薬性鎮痛薬の効果、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学（宮城県仙台市）  
⑳遠藤有里子、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍、神経障害性疼痛における末梢性 TRPV1 受容体及び NMDA 受容体の関与、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学（宮城県仙台市）  
㉑菅原陵、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、菅野秀一、石川正明、櫻田忍、神経絞扼性癌性疼痛における麻薬性鎮痛薬の効果、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学（宮城県仙台市）  
㉒今野崇、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍、デルモルフィン誘導体 TAPA の脊髄鎮痛作用発現機構、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学（宮城県仙台市）  
㉓高木宏和、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍、脊髄疼痛伝達機構に対する  $\mu$  受容体サブクラスの多様な制御の解析、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、東北大学（宮城県仙台市）  
㉔溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、長瀬博、櫻田司、櫻田忍、多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、第 33 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2013

年 9 月 6-7 日、神戸大学（兵庫県神戸市）  
㉕Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Effectiveness of amidino-TAPA against morphine-resistant neuropathic pain, International Narcotic Research Conference, July 14-19, 2013, Pullman Cairns International (Cairns, Australia)  
㉖Yuta Aoki, Hirokazu Mizoguchi, Chizuko Watanabe, Akihiko Yonezawa, Tsukasa Sakurada, Shinobu Sakurada, Phosphorylation of  $\mu$  opioid receptor reduced morphine analgesia in inflammatory pain state, International Narcotic Research Conference, July 14-19, 2013, Pullman Cairns International (Cairns, Australia)  
㉗青木祐太、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍、 $\mu$  受容体作動薬 ADAMB の脊髄における抗侵害作用発現機序、平成 25 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2013 年 5 月 25 日、東北薬科大学（宮城県仙台市）  
㉘溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍、多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果、平成 25 年度東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム、2013 年 5 月 25 日、東北薬科大学（宮城県仙台市）  
〔図書〕(計 2 件)  
Soh Katsuyama, Takaaki Komatsu, Giacinto Bagetta, Shinobu Sakurada, Tsukasa Sakurada, CRC Press, Aromatherapy: Basic Mechanisms and Evidence Based Clinical Use, 2015, 461 (269-279)  
Laura Rombolà, Luigi Antonio Morrone, Chizuko Watanabe, Hirokazu Mizoguchi, Tsukasa Sakurada, Laura Berliocchi, Maria Tiziana Corasaniti, Giacinto Bagetta, Shinobu Sakurada, CRC Press, Aromatherapy: Basic Mechanisms and Evidence Based Clinical Use, 2015, 461 (251-268)  
6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
桜田 忍 (SAKURADA, Shinobu)  
東北薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：30075816  
(2) 研究分担者  
溝口 広一 (MIZOGUCHI Hirokazu)  
東北薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：30360069  
渡辺 千寿子 (WATANABE Chizuko)  
東北薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号：90296020