

出國報告（出國類別：研究）

科技部與波蘭國家研究發展中心國際合作研究計畫“血衍嗎啡素  
7(LVV-hemorphin 7)在酒精依賴性及止痛中可能扮演的角色”移地研究

服務機關：國防醫學院藥理學科

姓名職稱：黃翊恭 教授

派赴國家：波蘭

出國期間：107年9月4日至107年9月14日

報告日期：107年9月27日

## 摘要

因執行科技部與波蘭國家研究發展中心國際合作研究計畫”血衍嗎啡素 7 (LVV-hemorphin 7)在酒精依賴性及止痛中可能扮演的角色”所需，進行為期 9 日之移地研究，此三年期計畫中所規劃之研究項目共計七項，其中四個重要項目將借重波蘭二合作研究團隊(克拉科夫 AGH 科學技術大學生化及神經生物學系 Jerzy Silberring 教授及盧布林醫科大學藥理及藥效學系 Jolanta Kotlinska 教授團隊)之經驗、設備與專長共同完成。此次訪問並實地了解其實驗方法與設備，藉以與我們所得之初步結果相配合驗證，同時討論未來進一步之實驗方向及與其團隊成員相互交流。本次訪問本人並分別於 AGH 科學技術大學及盧布林醫科大學進行演講，講題為 LVV-hemorphin 7 in connection with hyperalgesia, drug addiction, and dementia，其後並與其校內老師及學生交換研究心得與意見。此次訪問主要成果為確認研究計畫中蛋白質體學及酒精成癮動物行為相關之實驗進行，並安排未來兩邊團隊之成員互訪及學習時程，更進一步商談未來可能之機構間全面性的交流計畫，成果十分豐碩。

## 目次

本文	-----	4
目的	-----	4
過程	-----	5
心得及建議	-----	8
附錄	-----	11

## 目的

為執行科技部與波蘭國家研究發展中心三年期國際合作研究計畫”血衍嗎啡素 7 (LVV-hemorphin 7)在酒精依賴性及止痛中可能扮演的角色”而進行赴波蘭之移地研究，計畫中之蛋白質體學及酒精成癮動物行為相關之實驗工作項目共計四項將於克拉科夫 AGH 科學技術大學生化及神經生物學系及盧布林醫科大學藥理及藥效學系進行，因此，本計畫主持人必須前往波蘭與合作夥伴 Jerzy Silberring 教授及 Jolanta Kotlinska 教授討論研究之規劃與執行細節，並交換初步之結果與心得，以利未來成果整合與論文發表，且確認雙方未來研究方向與規劃。此外，雙方未來之人員交流與訓練也將持續進行，並討論其交換時程及工作等細節，未來兩年內除主要共同計畫主持人外，也將安排學生與研究人員定期互訪，以利相互學習及交流。本次訪問中，本人也應邀於該二所大學進行專題演講，題目為 LVV-hemorphin 7 in connection with hyperalgesia, drug addiction, and dementia，藉此演講而就該合作計畫相關內容與波蘭合作夥伴分享研究結果與經驗。本移地研究之主要目的除藉由國際合作來完成計畫所提之相關內容外，也希望能藉此機會拓展學術相關之人員交流，此目的圓滿達成，並獲得豐碩成果。

## 過程

此次訪問期間自 107 年 9 月 4 日至 107 年 9 月 14 日，其詳細行程如下：

107 年 9 月 4 日：

下午 2230 搭乘長榮航空(BR61)於桃園國際機場起飛前往奧地利維也納轉機赴波蘭克拉科夫。

107 年 9 月 5 日：

早上 0835 抵達維也納，下午 1305 轉機搭乘奧地利航空(OS597)前往波蘭克拉科夫，下午 1405 抵達波蘭克拉科夫。當日搭乘計程車前往旅館(AGH Guest House „Sienkiewiczówka”)休息，並聯繫 Jerzy Silberring 教授及 Jolanta Kotlinska 教授確認其後相關演講及行程。

107 年 9 月 6 日：

早上 0930 Jerzy Silberring 教授開車接至克拉科夫 AGH 科學技術大學生化及神經生物學系，短暫拜訪其實驗室後，1000 即前往講堂演講，題目為 LVV-hemorphin 7 in connection with hyperalgesia, drug addiction, and dementia，其詳細內容如附錄所示，為時 50 分鐘演講結束後，開放進行 30 分鐘之提問與討論，獲得熱烈回應，並對血衍嗎啡素目前最新之研究情況交換意見。早上 1120 由波蘭團隊介紹，參觀並詳細了解 Jerzy Silberring 教授實驗室各項儀器設備及目前進行之研究課題。中午 1200 至 1330 午餐時間後，繼續進行 AGH 科學技術大學其他科系之參觀訪問，深入了解該校各學院之間設備支援共用情形，並了解未來因應計畫之執行可應用之資源，陸續訪問有電子工程、自動化、電腦科學與生物醫學工程學院、地質、地球物理與環境保護學院、礦冶測量與環境工程學院、材料科學與陶瓷學院、鑄造工程學院、有色金屬學院等等，此外並與各學院教授討論目前與我國學術交流相關情形及國際學生交換之現況。下午 1730 至 1930 用完晚餐後即返回旅館休息。

107 年 9 月 7 日：

早上 0930 Jerzy Silberring 教授開車接至其實驗室後，1000 開始與其實驗室所有人員進行會議，規劃國際合作計畫中工作項目 5 至 7 後續實驗之進行，該三項目如下：(5)多巴胺末端腦區和脊髓中酒精給藥造成與血衍嗎啡素間接相互作用的各種蛋白之研究，(6)腦組織和脊髓中酒精給藥造成血衍嗎啡素與各種蛋白直接相互作用的親和性

之研究，(7)血衍嗎啡素釋放和降解/轉化酶活性在特定腦結構中對酒精反應的鑒定(中央邊緣-中央皮質多巴胺神經路徑末端)。中午 1130 至 1330 午餐時間後，實際操作 Jerzy Silberring 教授實驗室之電噴霧質譜儀、高壓液相高效能層析儀、蛋白質毛細管電泳儀等儀器，同時也試用期共用儀器之基質輔助雷射脫附游離/飛行時間質譜儀，藉以分析其合成之胜肽是否正確。藉由上述之親自操作，對未來之蛋白質體學研究之相關合作更具信心。下午 1800 至 1930 用完晚餐後即返回旅館休息。

107 年 9 月 8 日:

早上 0930 Jerzy Silberring 教授開車接至其實驗室後，1000 開始與該系所研究生進行座談，席間除藉以了解各實驗室之研究主題及方向外，並更進一步了解其研究所修業規定、課程安排及制度等等，以作為未來實驗室發展之參考。另外並宣傳我國之國際研究生學程，鼓勵波蘭學生來我國求學或進行學術研究工作，也為未來人員交流作先前之準備。中午 1130 至 1330 午餐時間後，赴亞捷隆大學參觀，該校為歐洲最古老大學之一，校中珍藏許多珍貴文物，其中包括哥白尼相關之文物等等，並藉由該校之導覽更深入了解波蘭之文化與高等教育之發展歷程。下午 1800 至 1930 用完晚餐後即返回旅館休息。

107 年 9 月 9 日:

早上 0930 Jerzy Silberring 教授開車接至其實驗室後，1000 開始進行固相人工胜肽合成，並藉以比較其使用之方法及設備與我們的不同處，且深入討論並發掘其優缺點，並廣泛與 Jerzy Silberring 教授與其團隊成員意見交流。中午 1130 至 1330 午餐時間後，進行與 Jerzy Silberring 教授實驗室成員之會議，會議中討論 Jerzy Silberring 教授及 Jolanta Kotlinska 教授來台訪問事宜，同時並決定 Jerzy Silberring 教授實驗室成員來訪人選及時間，我們團隊中國防醫學院醫學科學研究所博士班研究生洪浩淵同學未來也預定未來將訪問並停留於 Jerzy Silberring 教授實驗室進行短期之學習，雙方獲得初步之共識與結論。下午 1730 至 1930 用完晚餐後即返回旅館休息。

107 年 9 月 10 日:

早上 0930 Jerzy Silberring 教授開車接至其實驗室後，1000 進行蛋白質分析之各種實驗，其中包括毛細管電泳、蛋白質質譜儀分析等等實驗，經互相交換意見後獲得很多寶貴之經驗。中午 1130 至 1330 午餐時間後，深入了解 Jerzy Silberring 教授實驗室現正進行之濫用物質分析實驗及刑事案件法醫學相關檢驗實驗，由於該類之計畫係

由波蘭警政署及法務部所資助，涉及機密問題而未能實際操作，但已藉由見習而進一步了解其相關之技術。下午 1730 至 1930 用完晚餐後即返回旅館休息。

107 年 9 月 11 日:

早上 0930 Jerzy Silberring 教授開車接至其實驗室後，1000 前往該校之圖書館，了解其館藏之資源，並蒐集研究計畫相關之文獻以及該校國際學程招生資訊，攜帶返台以供參考。中午 1200 至 1330 用完午餐後前往該校生物化學及分子生物學等相關暑修課程之課堂旁聽，了解其教學內容與方式，提供本人教學之參考。其間並與學生相談，進一步對該校之教學作更深入之了解。下午 1730 至 1930 用完晚餐後即返回旅館休息。

107 年 9 月 12 日:

早上 0700 Jerzy Silberring 教授開車陪同一齊赴盧布林醫科大學生化及神經生物學系，1030 抵達後旋即進行演講，講題雖與先前在 AGH 科學技術大學所講者相同，但內容則更偏重於基礎醫學及動物實驗相關領域，演講時間共 50 分鐘，同樣也開放進行 30 分鐘之提問與討論，獲得許多學者與學生之回應，與他們廣泛地交流意見。中午 1150 至 1400 午餐時間後，前往盧布林醫科大學新建之動物中心，深入了解並使用其核心設備，同時也對其未來將用於本計畫之動物行為模式設備進行測試，並與 Jolanta Kotlinska 教授討論及交換研究心得。下午 1600 至 1730 則與 Jolanta Kotlinska 教授及其研究團隊所有成員進行會議，詳細討論未來計畫之工作項目 3 之執行細節，工作項目 3 為利用大鼠環境偏好測試來證實血衍嗎啡素在酒精誘導的酬賞作用上扮演之角色，其內容主要為動物實驗，但動物犧牲後將取腦組織送至克拉科夫 AGH 科學技術大學生化及神經生物學系 Jerzy Silberring 教授實驗室進行蛋白質體分析，因此必須在會議中商談該合作之詳細方法與時程。用完晚餐後，下午 1830 由 Jerzy Silberring 教授開車返回克拉科夫，晚上 1000 抵達並返回旅館休息。

107 年 9 月 13 日:

早上 0715 搭乘奧地利航空(OS600)經奧地利維也納轉機返國，早上 0815 抵達維也納，中午 1230 轉機搭乘長榮航空(BR66)飛桃園國際機場。

107 年 9 月 14 日:

早上 0630 抵達桃園國際機場返國。

## 心得及建議

此次為執行科技部與波蘭國家研究發展中心國際合作研究計畫”血衍嗎啡素 7 (LVV-hemorphin 7)在酒精依賴性及止痛中可能扮演的角色”之移地研究實受益良多。克拉科夫 AGH 科學技術大學原本為工學院及礦冶學院為主之國際知名大學，目前正積極發展生物科技相關領域，因此成立生化及神經生物學系，且禮聘 Jerzy Silberring 教授建立生化相關之實驗室。目前該科系發展迅速，且該大學挹注大量之經費，軟硬體設備皆逐漸充實，是未來發展與其國際合作十分有利之契機。Jerzy Silberring 教授實驗室主要研究重點為蛋白質及胜肽化學，並與我們及盧布林醫科大學 Jolanta Kotlinska 教授團隊合作，進行胜肽生理及藥理之研究。此次拜訪之此二波蘭研究團隊多年以來也主要從事藥物成癮相關之研究，其中當然也包括了酒精成癮，就我們所提之國際合作計畫，此二團隊與我們台灣的團隊具互補性，對研究之創新與完整性具莫大之助益。就台波雙方三個團隊而言，從目前已發表之論文來看，我們均在血衍嗎啡素之研究上佔一席之地。就盧布林醫科大學 Jolanta Kotlinska 教授團隊而言，雖然有許多藥理動物行為模式與台灣團隊具同質性，但在酒精誘導之環境偏好測試卻比台灣團隊經驗豐富，且已有許多論文發表，因此本合作計畫應可借重其專業，協助整體計畫之完成。

就學生及學術專業人員交流來說，本次訪問亦得到豐碩之成果，無論是克拉科夫 AGH 科學技術大學或盧布林醫科大學均非常歡迎我們派遣人員赴其研究機構交流，同樣也很願意派遣其人員來台進行短期之研究。雖然雙方無法各自代表其學校簽訂交流合約，但就研究計畫而言，我們已相互允諾人員派遣與交流。此國際交流將有助於本人之台灣研究團隊成員，包括研究生與助理，能夠更加國際化，也因此得到更好的專業及英文訓練。除此之外，無形的文化交流也因此次訪問而更進一步，在演講後的提問中，許多學生也對我國的歷史及文化感到興趣，在座談會當中，本人得以有機會宣傳台灣，對拓展國民外交也有所幫助。然而，在私下的訪談中 Jolanta Kotlinska 教授也表達了對該校台灣留學生(均為醫學系學生)的表現感到不滿，許多的留學生非常不用功，想要輕易地拿到學位，返回台灣當醫生，令本地學生反感，同時，完全沒有學習波蘭文的意願，在校園內組成小圈圈，只把該大學當作一跳板，



學習動機及文化交流極差。此現象令本人十分詫異，未來對本人指導之年輕學子出國念書時，會加強其輔導，導正其心態，然而，家庭教育應該也扮演重要之角色，如若學生抱著有錢就是大爺的心態，心態上便看不起自己的學校，又何以返台與本地醫學生競爭。雖然可能不是每位台灣留學生均是如此，但就此來看當初發生於 2008 年至 2010 年間之波蘭醫學台生事件似乎其來有自。在波蘭如此快速發展的今天，如若台灣之高等教育依然採普及教育方式來令文憑無限期貶值，未來將迅速喪失於世界之優勢。醫生高所得造成之醫學教育功利主義，私立大學鉅額獎金收買高影響係數論文以提高世界排名，邀請來台及變相收買國外重要期刊編輯以利投稿，很快會將台灣高教及學術的形象摧毀殆盡。

就此次本人參觀之盧布林醫科大學新建動物中心來看，目前歐盟已挹注大量之經費協助其科研之發展，該中心設備已達國際一流之水準。未來，我們將充分利用計畫合作之機會，應用其高端之設備進行實驗抑或派人前往學習。在此東歐及中歐國家快速發展進步之際，與這些國家學術之交流至關重要，搶得先機與其各知名科研團隊建立良好之合作關係，對未來提升國內研究質量及國際知名度應有很大助益。本次訪問波蘭合作夥伴，受到熱烈招待與回響，外來也將邀請波蘭學者訪台，強化雙邊之合作關係。就此次本人所觀察到的波蘭生物醫學相關研究現況來看，未來 10 年內，波蘭將會很快地趕上西歐國家，其實力絕不容小覷。克拉科夫 AGH 科學技術大學 Jerzy Silberring 教授在波蘭學術界具一定之影響力，未來若能持續與其合作並藉以拓展與其他波蘭團隊之交流實為一極佳之機會。此外，Jerzy Silberring 教授也很鼓勵台灣學生前往其大學留學，本次訪問也帶回了很多克拉科夫 AGH 科學技術大學之招生宣傳資料，可供有興趣之台灣學生參考。

實際上目前本人所執行之科技部與波蘭國家研究發展中心國際合作研究計畫通過前已規劃二年，雖然經第二次申請方獲得通過，但其間雙方透過 email 持續聯繫方能討論並撰寫出完整之計畫。由於科技部已停止此類獨立型之國際合作計畫而改為加值型計畫，未來三年計畫到期後必須改以附加於專題計畫方式申請。此種方式已扭曲雙邊計畫共同規劃之創新性、完整性及互補性之國際合作本意，反之則只是於專題計畫撰寫完成並通過後尋找一國際合作夥伴來申請酬庸性國外互訪之經費，實則國

際合作之規劃絕非一蹴可及，長期之溝通與共同之研究興趣至為重要，加值型計畫除增加通過計畫之件數外，無一可取之處。再者，經費之補助限於本計畫之 50%，對執行國際合作計畫而言，扣除出國所需經費，實可用於耗材者寥寥無幾，遠不如完整提出之“實際”雙邊合作計畫，科技部此一政策實屬可惜。此外，此種雙邊約定之國際合作計畫，必須雙邊之資助機構審核均通過方能得到補助，此種把關應不亞於國內之專題計畫之審核，改以加值方式只會使窮者愈窮，富者愈富，更使得手上資源不豐厚之年輕國內計畫主持人想利用國外合作取得更多資源來從事研究之夢想無以實現。

另外，我們的研究團隊也已在在本計畫之各工作項目中取得許多初步之成果，本次訪問藉由會議及演講已與波蘭合作夥伴分享，同時取得他們很多寶貴之建議，例如：pepstain 可能會干擾血衍嗎啡素 ELISA 之測定，酒精可能造成溶血應列入考量等等意見，對外來之研究有莫大助益，同時我們也提供了我們給藥劑量之經驗，可減少其實驗對給藥劑量之測試，也保持雙邊實驗之一致性。在此次本人之演講中也對本團隊截至目前為止對血衍嗎啡素之研究成果作一總整理，講稿如附錄所示，未來我們將共同撰寫一文獻綜述並投稿至相關領域之國際期刊。總而言之，本次移地研究無論從學術上、國民外交上、抑或學生交流與招募上都獲致莫大之成果，未來將持續進行雙邊之互訪，並竭力以合作方式完成該計畫。

附錄

與克拉科夫 AGH 科學技術大學 Jerzy Silberring 教授研究室成員於校園內之合照



與盧布林醫科大學藥理及藥效學系 Jolanta Kotlinska 教授及其秘書聚餐之合照



## LVV-hemorphin 7 in connection with hyperalgesia, drug addiction, and dementia



Prof. Eagle Yi-Kung Huang  
Dept. of Pharmacology,  
National Defense Medical Center,  
Taipei, Taiwan



- ☞ What is the most abundant endogenous opioid peptide in the body?
- ☞ What is the physiological function, pathological implication, and pharmacological potential of this peptide in the body?

# Hemorphins



☞ In 1986, Brantl et al. first reported a group of novel opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins.

☞ Hemorphin-4: YPWT

☞ Cytochromin-4: YPFT

☞  $\beta$ -Casomorphin-4: YPF $\beta$

☞ Hemorphin-5: YPWTQ

☞ Cytochromin-5: YPFTI

☞  $\beta$ -Casomorphin-5: YPF $\beta$ G



☞ In 1992, Piot et al. isolated two hemorphin peptides, LVV-hemorphin 7 (LVV-H7) and VV-hemorphin 7 from bovine hemoglobin hydrolysate.

☞ LVV-hemorphin 7: LVVYPWTQRF

☞ VV-hemorphin 7: VVYPWTQRF

☞ LVV-H7 is indeed abundantly present in the brain, namely approximately 2 nmole of peptide per gram of sheep brain tissue (Karelin et al., 1994; Moeller et al., 1997).

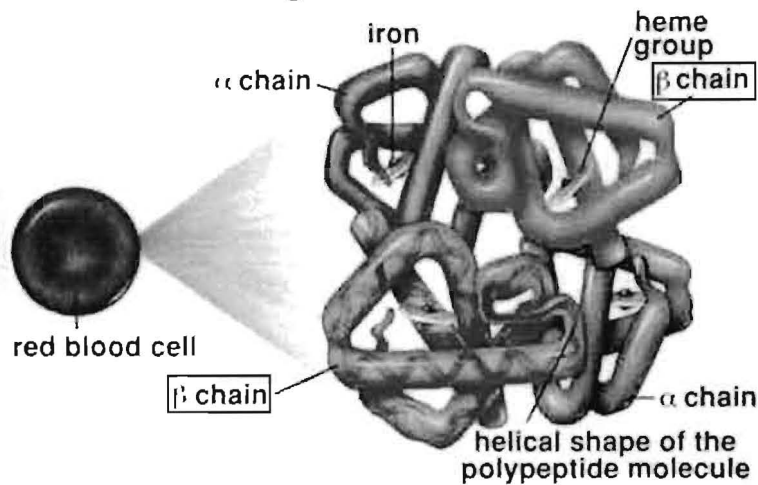


- ☞ The hemorphins constitute a family of small multifunctional peptides from 4 to 10 amino acids long, which are released in the organism during physiological or psychopathological proteolytic cleavage of  $\beta$ -hemoglobin (Brantl et al., 1986; Glamsta et al., 1991, 1992, 1993; Makinen et al., 1996; Duethman et al., 2000).
- ☞ LVV-H7 and VV-hemorphin 7 are most hydrophobic and able to cross blood-brain barrier.



- ☞ Hemorphin producing enzyme: cathepsin D and cathepsin B
- ☞ Hemorphin degrading enzyme: dipeptidyl peptidase IV (DPP4) and angiotensin-converting enzyme (ACE)

## Hemoglobin Molecule



(<http://www.med.unipi.it/patchir/bloodl/bmr-it.htm>)

## Decreased level of hemorphin-7



☞ Breast cancer

(Due to increased plasma proteosomal activity; Anti-cancer effect of VV-hemorphin 5 through mediating cytolysis of tumor cells)

☞ Diabetes

(Like Ang IV, LVV-II7 may bind to IRAP to help GLUT4 translocation to cell membrane)

☞ Obesity



## Increased level of hemorphin-7



- ☞ Abdominal aortic aneurysm
  
- ☞ Cerebrovascular bleeding (increased level of LVV-H7 in CSF)
  
- ☞ Posterior cranial fossa pediatric brain tumors (increased level of LVV-H7 in CSF)



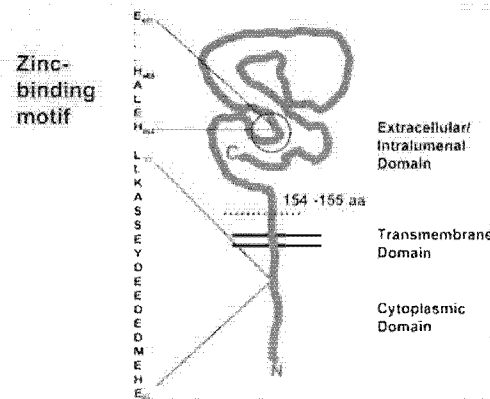
☞ Hemorphins or hemorphin containing peptides are also found in a variety of mammalian tissues (hypothalamus, pituitary, spinal cord) or fluids (plasma, cerebrospinal fluids) (Glämsta et al., 1991; Mäkinen et al., 1992; Barkhudaryan et al., 1992, 1992, 1993).

# Targets of LVV-H7



- α Opioid receptors (agonist) (delta and kappa opioid receptors)
- α Angiotensin-converting enzyme (ACE) (inhibitor)
- α Insulin-regulated amino peptidase (IRAP) (inhibitor)
- α MAS-related G protein-coupled receptor X1 (MRGPRX1) (agonist)

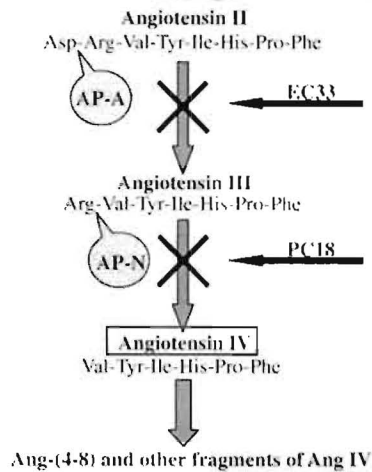
## IRAP





- IRAP has been shown to cleave a number of neuropeptides including vasopressin, oxytocin, lys-bradykinin, met-enkephalin, somatostatin and dynorphin A (1-8) in vitro (Herbst et al., 1997; Matsumoto et al., 2001).
- Both angiotensin IV (Ang IV) and LVV hemorphin-7 inhibit the catalytic activity of IRAP in vitro (Moeller et al., 1997; Albiston et al., 2001).

## The cleavage of angiotensin (Ang) II into Ang IV

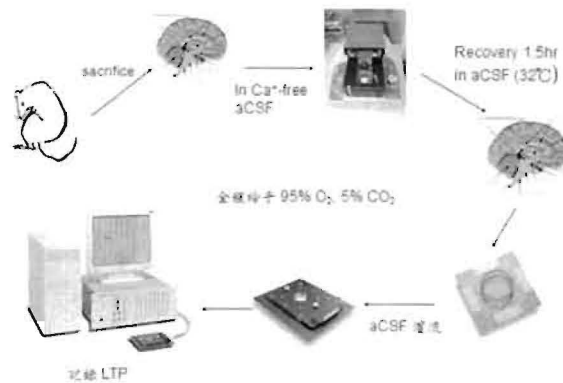




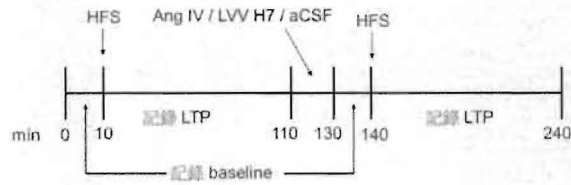
Angiotensin IV mediates important physiologic functions in the central nervous system, including blood flow regulation and processes underlying to learning and memory (Kramar et al. 1997; Albiston et al. 2001).

Ang IV has been thought to an important endogenous peptide to enhance learning and memory in the hippocampus.

## Hippocampal LTP recording

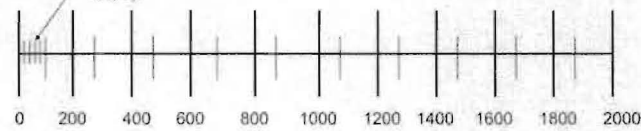


Protocol

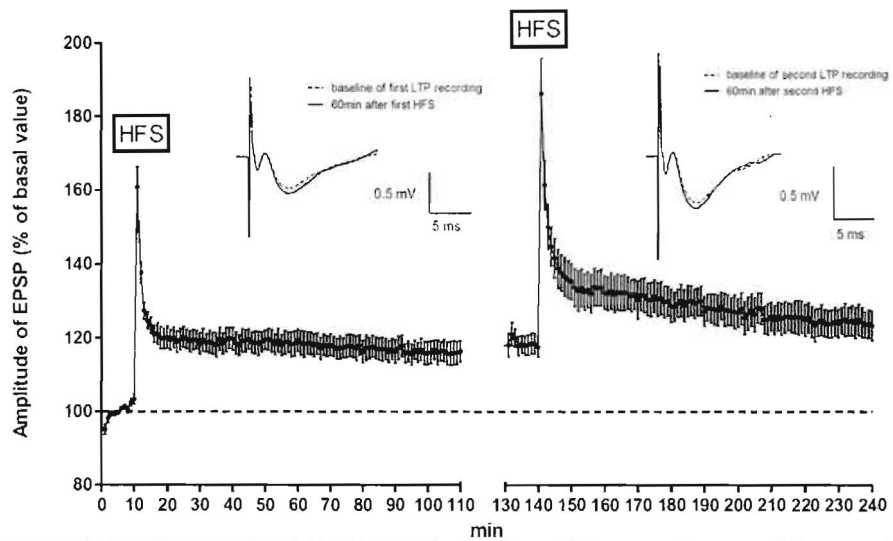


HFS

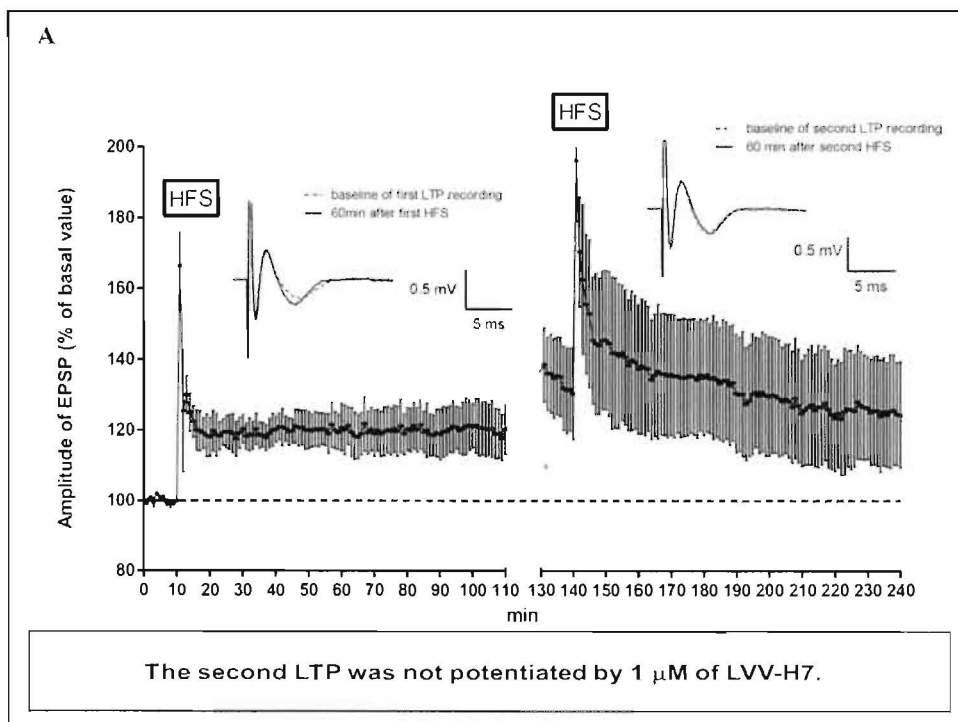
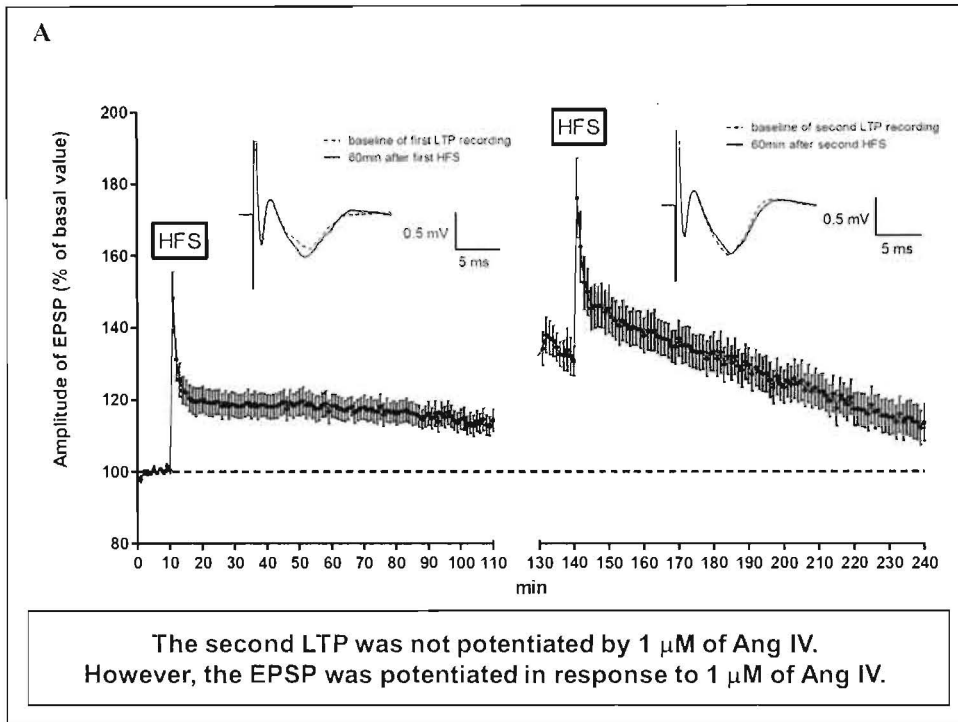
每 10 ms 給予一次刺激, 連續給四次刺激後休息 160 ms, 到第 200 ms 再繼續給四次的刺激, 連續 10 個循環, 共兩分鐘。

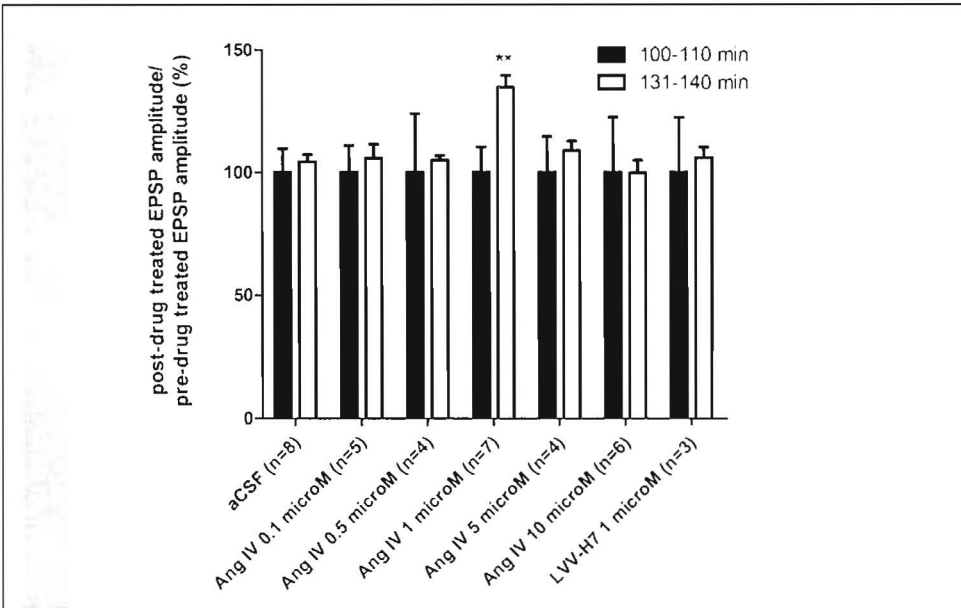


A

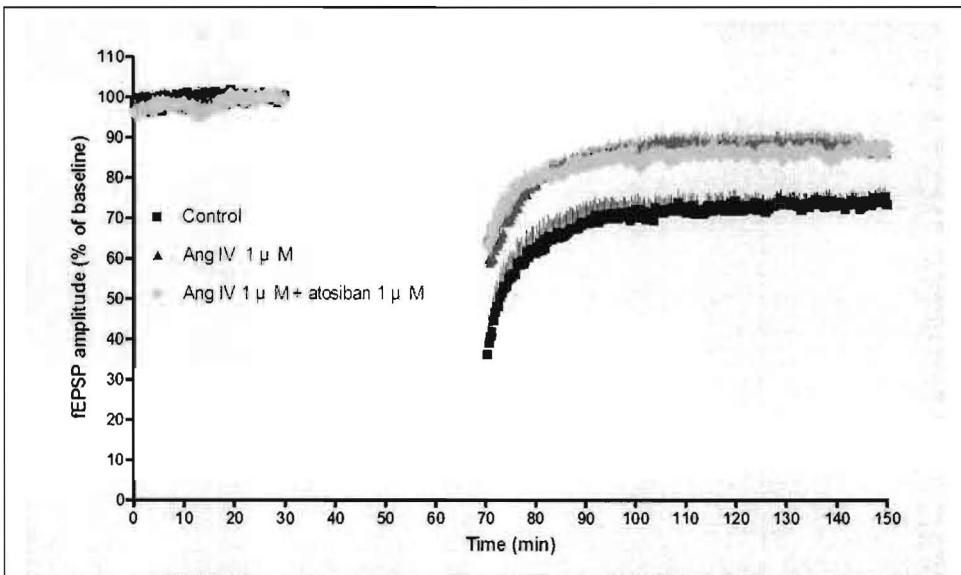


Two sequential HFS could induce two sequential LTP, although the second LTP was lower.

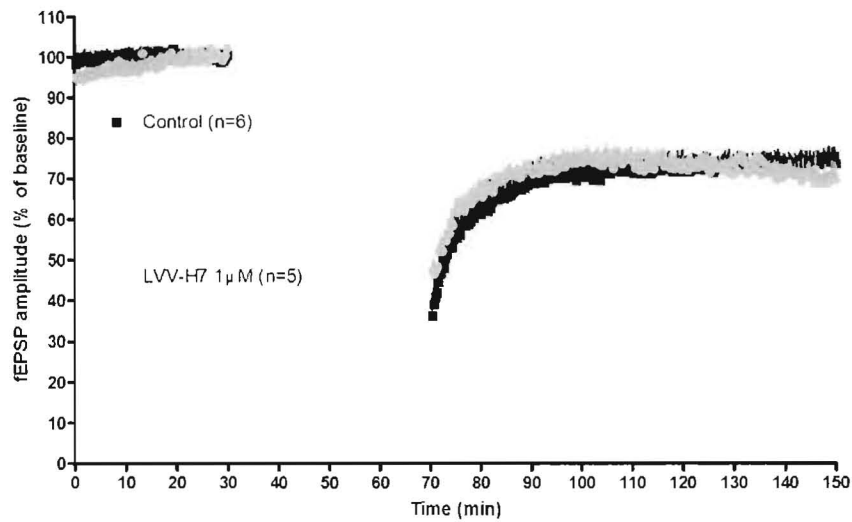




The EPSP potentiating effect was only seen in response to 1  $\mu$ M of Ang IV.



Ang IV attenuated LTD in the CA1 region of hippocampus. The attenuating effect may not be through the blockade of IRAP to increase the activation of oxytocin receptors.



LTD was not affected by 1 μM of LVV-H7.

## LVV-H7 in memory



- ☞ Although LVV-H7 and Ang IV can both act on IRAP as inhibitors, the role of LVV-H7 in the regulation of memory could be of less importance in the hippocampus.
- ☞ However, LVV-H7 did show certain positive effects on the enhancement of memory in many behavioral models.



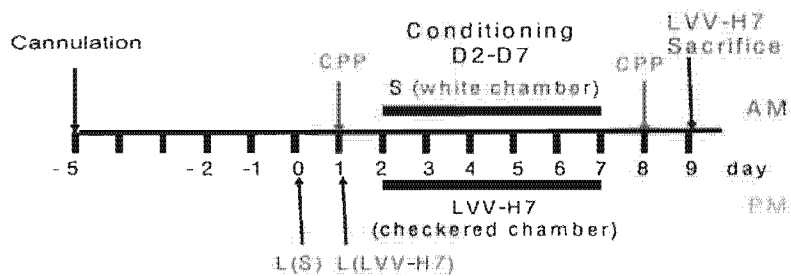


- ☞ Are the drugs (e.g. anabolic androgenic steroids; AAS) regulating the amount of hemoglobin able to affect the level of LVV-H7 in blood?
- ☞ Is there any connection between LVV-H7 and opioid addiction?
- ☞ Is nandrolone-induced increased susceptibility to morphine dependence related to LVV-H7 increase?



- ☞ Nandrolone-induced a significant increase of LVV-H7 concentration in the serum.
- ☞ LVV-H7 was significantly increased from  $0.41 \pm 0.08$   $\mu\text{M}$  (Day 0) to  $0.65 \pm 0.08$   $\mu\text{M}$  (Day 9) in the Nandrolone (15 mg/kg, i.m., q.d.) group.

## Effect of LVV-H7 on conditioned place preference

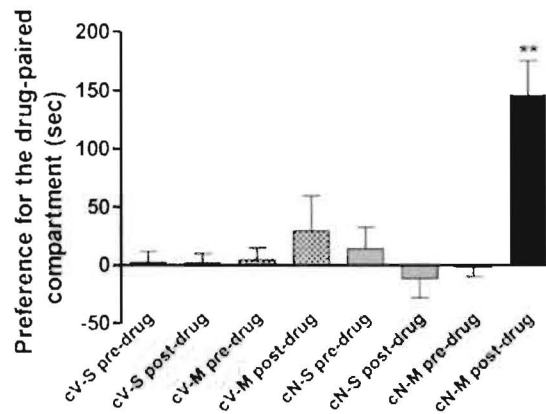


CPP: conditioned place preference test; L: locomotor activity test; S: saline administration.

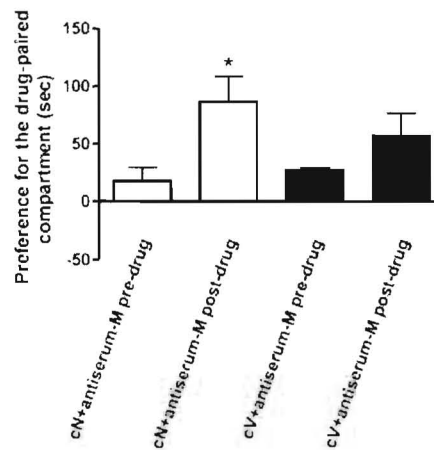
ca LVV-H7 (0.5 and 1  $\mu\text{g}$ , i.c.v.) did not induce any CPP, which could be due to the reduction of locomotor activity.

ca We proposed that LVV-H7 may also induce reward, but the expression of CPP behavior is masked by its sedative effects.

### Effect of nandrolone pretreatment on morphine-induced conditioned place preference



### The absence of effect by the coadministration of LVV-H7 anti-serum with nandrolone in potentiating morphine-induced CPP

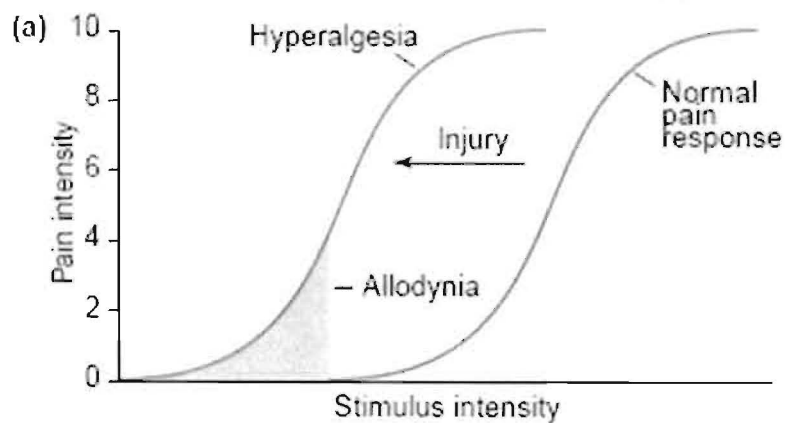


## LVV-H7 in drug addiction

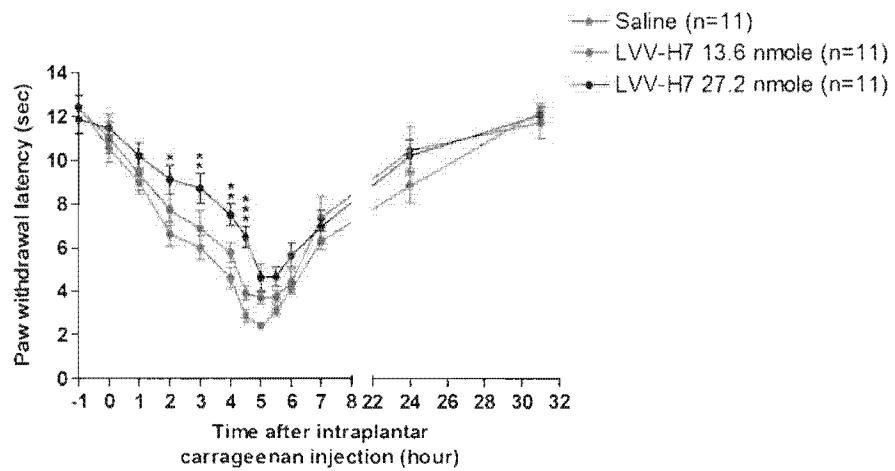
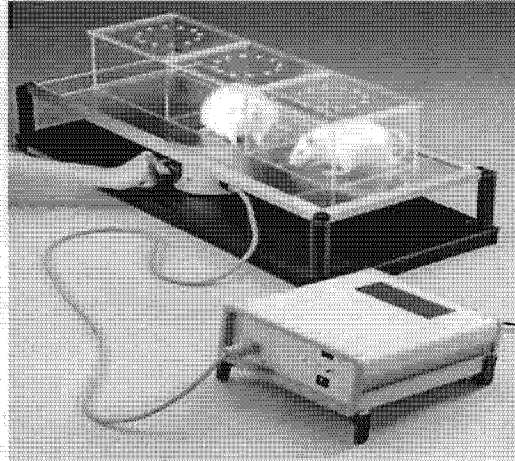


- LVV-H7 may play an important role in the regulation of drug dependence, including opioid dependence, but it is with no connection with the pretreatment of AAS-induced increased susceptibility to morphine dependence.
- LVV-H7 may play an important role in alcohol dependence according to our preliminary results.

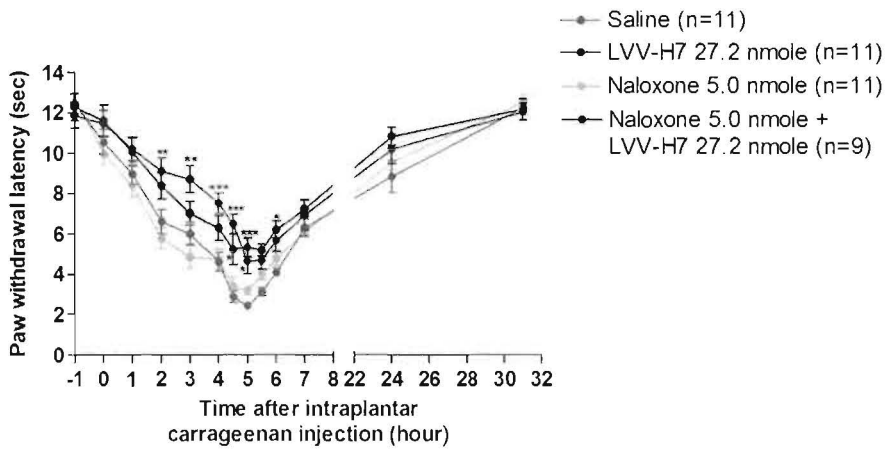
## Hyperalgesia



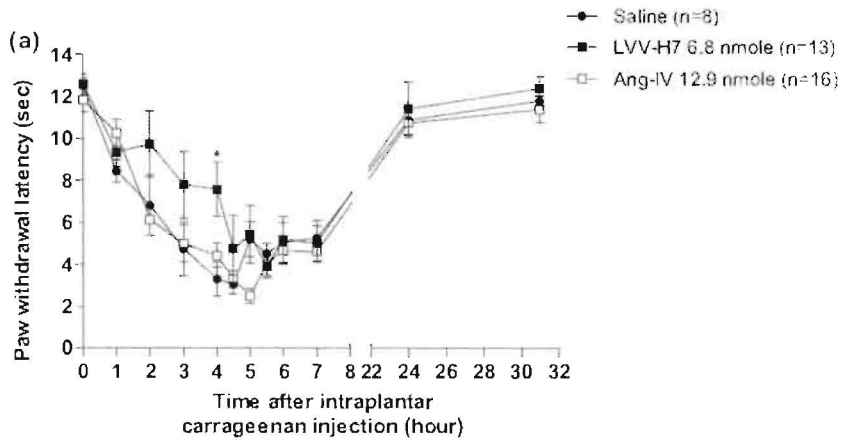
# Plantar Test



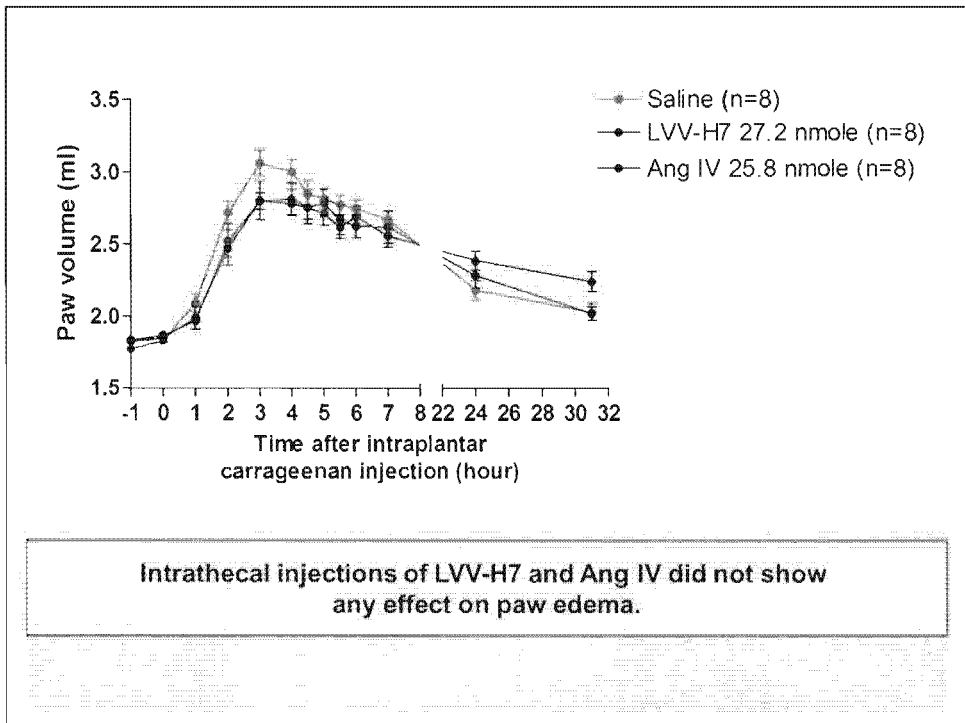
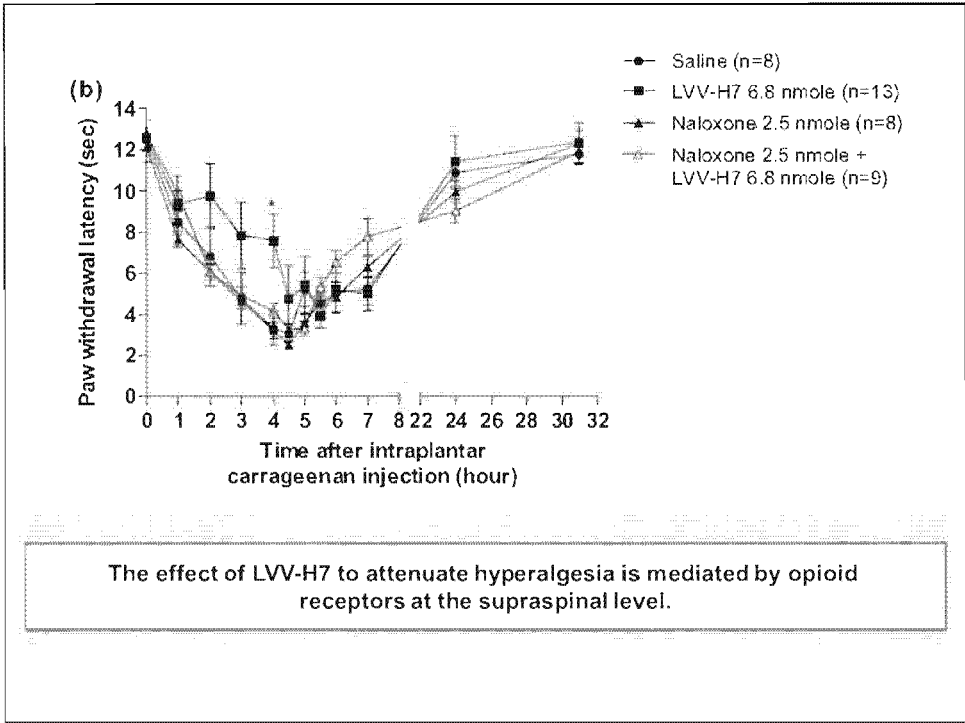
LVV-H7 attenuated inflammatory hyperalgesia at the spinal level.

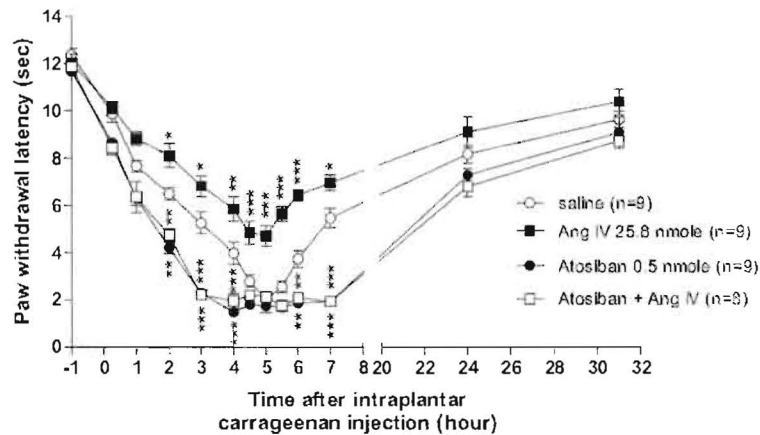


The effect of LVV-H7 to attenuate hyperalgesia may be not mediated by opioid receptors at the spinal level.



LVV-H7 attenuated inflammatory hyperalgesia at the supraspinal level.





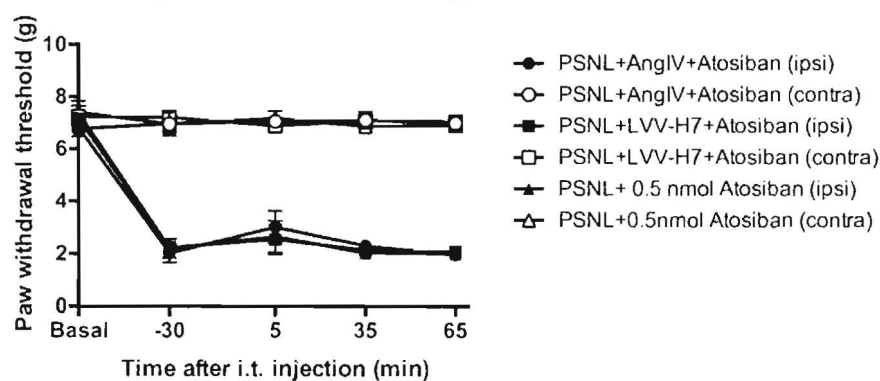
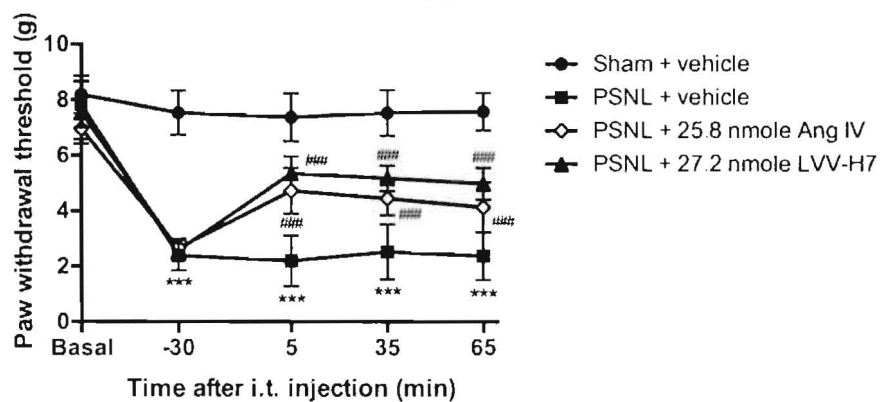
The anti-hyperalgesia effect of Ang IV could be mediated through the blockade of IRAP to reduce the degradation of oxytocin.

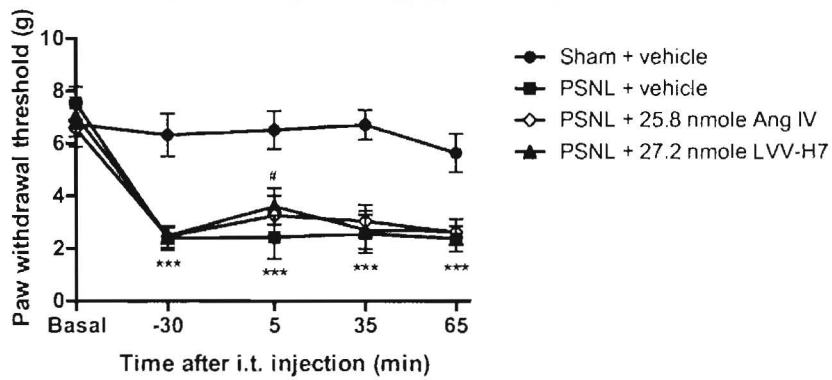
## LVV-H7 in inflammatory hyperalgesia

- ☞ LVV-H7 can attenuate inflammatory hyperalgesia at both supraspinal and spinal level.
- ☞ At supraspinal level, LVV-H7 acts through the activation of opioid receptors to induce anti-hyperalgesia.
- ☞ At the spinal level, LVV-H7 did not act through opioid receptors to induce anti-hyperalgesia. Because Ang IV was known to act through IRAP inhibition to induce anti-hyperalgesia, LVV-H7 may also act on IRAP to cause anti-hyperalgesia.

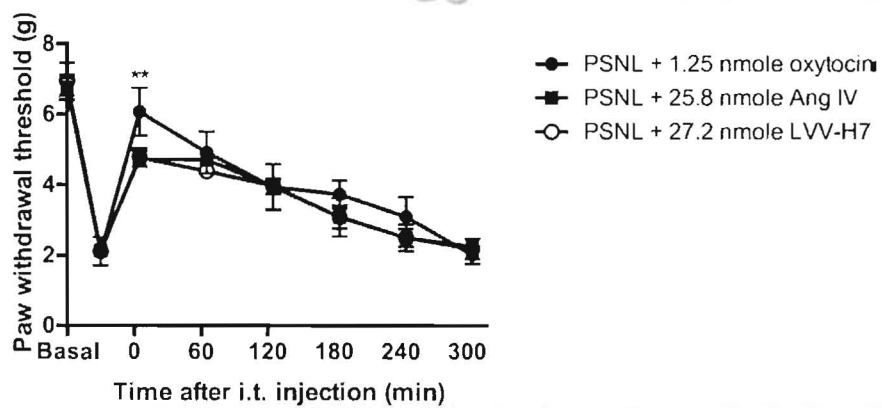


# LVV-H7 in allodynia caused by neuropathy





### Long duration of LVV-H7-induced anti-allodynia which is similar to that induced by oxytocin



- CB
- ☞ Intrathecal oxytocin, LVV-H7 and Ang IV showed a significant anti-allodynia effect in mice underwent partial sciatic nerve ligation (PSNL) (Chow et al., 2018).
  - ☞ Anti-allodynia caused by intrathecal LVV-H7 could be also through its blockade on IRAP.
  - ☞ LVV-H7-induced anti-allodynia showed a clear sex difference, which is as same as that of oxytocin-induced anti-allodynia (Chow et al., 2016).
  - ☞ This suggests that LVV-H7's anti-hyperalgesia/anti-allodynia effects may be cross-species.

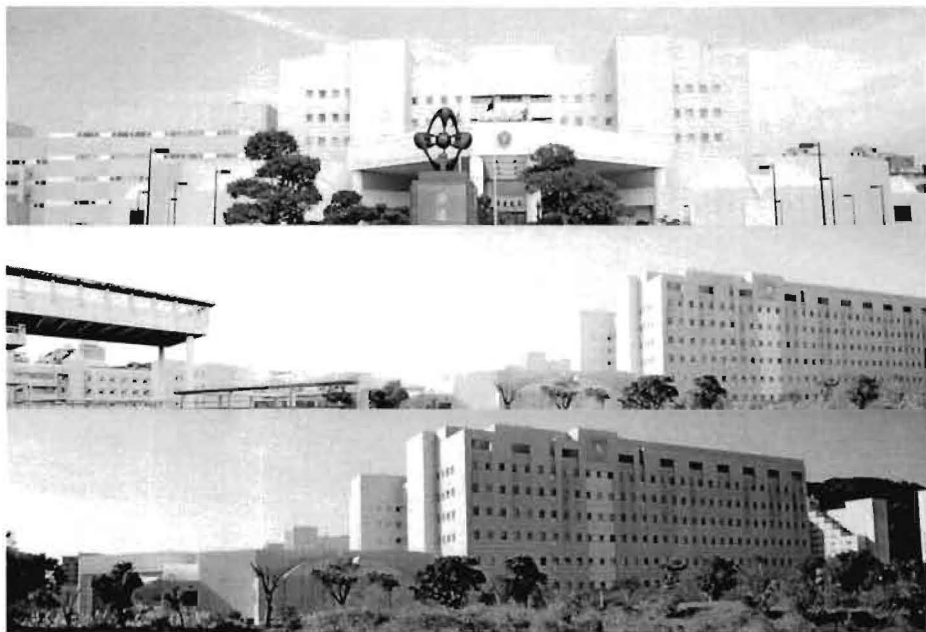
## Future studies on LVV-H7

- CB
- ☞ What is the possible role of LVV-H7 in sepsis? Is it able to reduce DIC?
  - ☞ What is the possible role of LVV-H7 in beta-thalassemia, especially in correlation with pain?
  - ☞ What is the possible role of LVV-H7 in 2-butoxyethanol-induced toxicity?
  - ☞ What is the possible role of LVV-H7 in cancer pain?
  - ☞ What is the possible role of LVV-H7 in diabetes-induced neuropathy?

# Acknowledgments



- ☞ Miss Ying-Jie Chen (陳映潔)
- ☞ Miss Wan-Chuan Wu (吳皖娟)
- ☞ Mr. Hao-Yuan Hong (洪浩淵)
- ☞ Dr. Jen-Hsin Kao (高仁心)
- ☞ Dr. Lok-Hi Chow (鄒樂起)
- ☞ Dr. Yuan-Hao Chen (陳元皓)



**Thank you very much for your attention!**