

## 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 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791432

研究課題名（和文） オキシコドンによる $\mu$ オピオイド受容体細胞内動態と鎮痛効果の連関の  
解明研究課題名（英文） Elucidation of the relation between mu opioid receptor internalization  
and analgesia induced by oxycodone研究代表者 橋本 龍也  
(HASHIMOTO TATSUYA)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：00372681

研究成果の概要（和文）：オキシコドンは髄腔内投与によって抗侵害受容効果とともに $\mu$ オピオイド受容体の細胞内陥入を生じさせることが *in vivo*において示された。また、オキシコドンの髄腔内投与は皮下投与に比べて体性痛、内臓痛とも抗侵害受容効果の有効性が低いことが示された。

研究成果の概要（英文）：Intrathecal oxycodone produced analgesic effect with induction of mu opioid receptor internalization *in vivo*. Intrathecal administration of oxycodone showed lower antinociceptive efficacy in somatic and visceral pain compared with subcutaneous administration.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,400,000	420,000	1,820,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：オキシコドン、体性痛、内臓痛、 $\mu$ オピオイド受容体、受容体細胞内陥入

## 1. 研究開始当初の背景

$\mu$ オピオイド作動薬は周術期管理や癌性疼痛、さらには非がん性の激しい疼痛におよぶまで幅広く医療において用いられている。その一方で過量投与による呼吸抑制などの副作用、長期使用による耐性形成や依存など多くの問題も抱える。そしてまたそれらの問題が生じる機序についてもすべてが解明されているわけで

はない。

現在本邦において臨床使用可能な主な $\mu$ オピオイド作動薬は、モルヒネ、フェンタニル、レミフェンタニル、オキシコドンである。これまで我々は、オキシコドン以外のモルヒネ、フェンタニル、レミフェンタニルを用いて、脊髄レベルにおける鎮痛効果、耐性形成について、行動学的、薬理的、免疫組織化学的に研究を進めてきた (Saito Y, Kaneko M,

Kirihara Y, et al.: Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part II). *Anesthesiology* 89(6): 1464-1470, 1998; Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y, et al.: Characteristics of tolerance to somatic and visceral antinociception after continuous epidural infusion of morphine in rats. *Anesth and Analg* 87(6): 1340-1345, 1998; Hashimoto T, Saito Y, Yamada K, et al.: Characteristics of  $\mu$  opioid receptor internalization caused by fentanyl in the rat spinal dorsal horn. *Pain Research*, 19 (4), 151-155, 2004; Hashimoto T, Saito Y, Yamada K, et al.: Enhancement of morphine analgesic effect with induction of  $\mu$ -opioid receptor endocytosis in rats. *Anesthesiology*, 105 (3), 574-580, 2006; Hashimoto T, Nikai T, Saito Y: Does Systemic Remifentanyl Produce the Spinal Antinociception with  $\mu$ -Opioid Receptor Endocytosis? *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting*. A1305, 2008)。その結果 $\mu$ オピオイド作動薬の種類により、同程度の鎮痛効果を発揮していても $\mu$ オピオイド受容体の細胞内陥入の程度は様々であることが判明している。また、 $\mu$ オピオイド作動薬同士を組み合わせることで受容体の細胞内動態が変化し、鎮痛効果が増強することも報告している (Hashimoto T, Saito Y, Yamada K, et al.: Enhancement of morphine analgesic effect with induction of  $\mu$ -opioid receptor endocytosis in rats. *Anesthesiology*, 105 (3), 574-580, 2006)。しかし、オキシコドンについて鎮痛効果とともに $\mu$ オピオイド受容体の細胞内陥入を評価した研究はこれまでにない。 $\mu$ オピオイド作動薬ごとに異なった受容体の細胞内動態を検討することにより、オピオイド鎮痛および耐性形成の機序解明に役立つと考えている。

## 2. 研究の目的

我々はこれまでに抗侵害受容効果の増

強や耐性形成に $\mu$ オピオイド受容体の細胞内陥入が関与していることを報告しているが、依然不明な点も多い。今回 $\mu$ オピオイド作動薬であるオキシコドンを用いて、*in vivo*における受容体の細胞内動態と抗侵害受容効果の関係を解明し、これまでの研究と併せて検討することで、鎮痛効果や耐性形成予防の観点からより効果的なオピオイド作動薬の使用法の確立につなげることを目的とする。

## 3. 研究の方法

すべての実験はラットを用いて行った。オキシコドンを髄腔内投与し、抗侵害受容効果は体性痛と内臓痛に分けて検討した。体性痛に対する疼痛閾値の測定はtail flick試験を用いて、内臓痛に対する疼痛閾値の測定はcolorectal distension試験を用いて行った。抗侵害受容効果は、percent maximum possible effect (%MPE)で評価した。また、 $\mu$ オピオイド受容体の細胞内動態は、体性痛、内臓痛ともに十分な抗侵害受容効果を発現している薬剤投与10分後の時点において、ラットから切り出した脊髄を用いて免疫組織化学染色を行い、 $\mu$ オピオイド受容体が細胞内陥入を起こしている割合で評価した。

また、オキシコドンは投与経路により抗侵害受容効果に相違があるとの報告があるため (Kim K. Lemberg, Vesa K Kontinen, Antti O. Siiskonen et al.: Antinociception by spinal and systemic oxycodone: why does the route make a difference? *Anesthesiology*, 105 (4), 801-812, 2006)、行動学的検討については髄腔内、皮下の2種類の投与経路で行い、モルヒネおよびフェンタニルとともにED50を検討した。

## 4. 研究成果

抗侵害受容効果は、オキシコドン200 $\mu$ g髄腔内投与10分後において、体性痛、内臓痛ともに100%MPEであった。オキシコドン2 $\mu$ g髄腔内投与10分後では、体性痛は44.5%MPE、内臓痛は22.8%MPEであった。そして、 $\mu$ オピオイド受容体が細胞内陥入を起こしている割合は、200 $\mu$ g髄腔内投与10

分後で67.5%、2 $\mu$ g髄腔内投与10分後では8.8%であった。なお、生理食塩水投与10分後では8.0%であった（図1）。

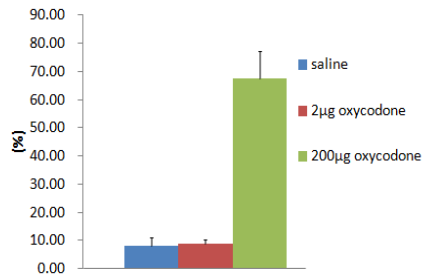


図1. オキシコドンによる $\mu$ オピオイド受容体が細胞内陥入

皮下投与した場合の体性痛に対するモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの各々のED50は3.1、0.2、0.02(mg/kg)であった。また、内臓痛に対するそれは各々、3.2、0.6、0.02(mg/kg)であった。一方、髄腔内投与した場合の体性痛に対するED50は各々、0.9、1.9、0.1( $\mu$ g)であり、内臓痛に対しては各々、0.8、9.6、0.2( $\mu$ g)であった（図2-5）。

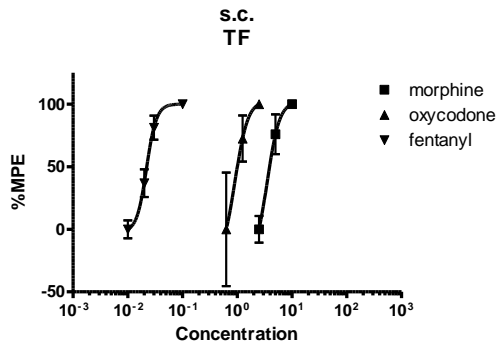


図2. 皮下投与、体性痛

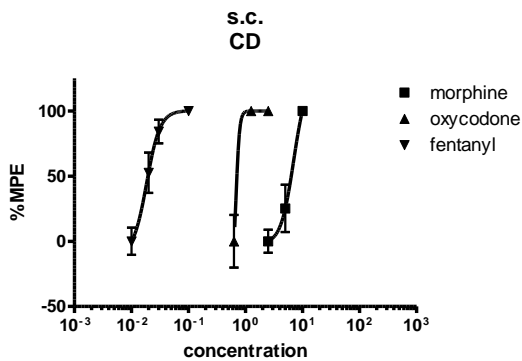


図3. 皮下投与、内臓痛

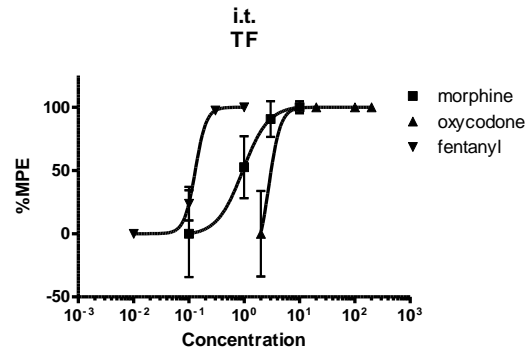


図4. 髄腔内投与、体性痛

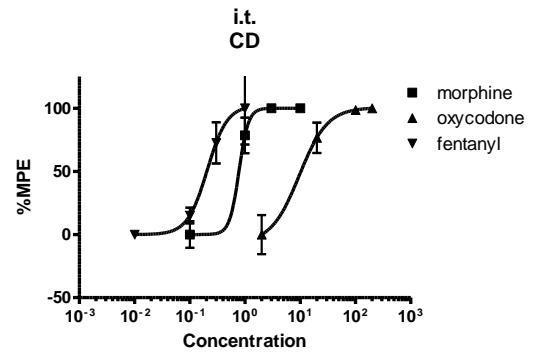


図5. 髄腔内投与、内臓痛

以上のことから、オキシコドンは髄腔内投与によって抗侵害受容効果とともに $\mu$ オピオイド受容体の細胞内陥入を生じさせることが*in vivo*において示された。これまでの研究結果とあわせて、 $\mu$ オピオイド作動薬は各々異なった受容体の細胞内動態を示すことが明らかとなった。

また、オキシコドンの髄腔内投与は皮下投与に比べて体性痛、内臓痛とも抗侵害受容効果の有効性が低いことが示された。

## 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）

〔学会発表〕（計 1 件）

### ① 橋本龍也

基礎研究からみた各種オピオイドの特徴  
第21回日本ペインクリニック学会中国四国合同地方会

2011年5月14日

高知市 総合あんしんセンター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 龍也 (HASHIMOTO TATSUYA)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：00372681

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：