

## 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 7 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591757

研究課題名（和文）がん性疼痛におけるグリア細胞の役割～新しいがん性疼痛ストラテジーの作成～

研究課題名（英文）The role of glial cell in cancer pain, for a new strategy of cancer pain.

研究代表者

齊藤 理 (SAITO OSAMU)

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院・医長

研究者番号：90344986

研究成果の概要（和文）：がん性疼痛に脊髄グリア細胞が関与していることが報告されている。骨転移モデルのマウスに、グリア細胞への作用が報告されているイブジラストを投与したところ、鎮痛効果を認めた。イブジラストは現在でも臨床で使用されている安全性が認められた薬剤であるが、鎮痛薬としては未使用であり、新たながん性疼痛への薬剤として期待できる。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that ibudilast can attenuate some kinds of pain, due to its potential as a glial cell modulator. Our study reported it could attenuate bone cancer pain in a mouse model. The result suggests that ibudilast could be useful for the treatment of bone cancer pain.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：疼痛管理学（がん性疼痛・緩和医療

## 1. 研究開始当初の背景

痛みは、がん患者の Quality of life を低下させる大きな因子となっている。がんの骨転移による痛みの機序は、炎症性物質の増加、微小骨折、骨髄内の酸性化による神経刺激、腫瘍細胞による骨皮質への刺激などが報告されている。その鎮痛にはオピオイドや非ステロイド性鎮痛薬、放射線治療、ビスホスホネートなどの確立した対応があるが、十分な除痛が不可能なことがある。また、それらの治療法にも副作用があり、有害作用のため必要十分な施行が不可能なことがある。疼痛機序の新たな知見が得られれば、それをターゲットにした副作用の少ない鎮痛法が可能と

なる。

近年脊髄グリア細胞の疼痛への関与が報告されている。また、がん性疼痛でのグリア細胞の関与の報告もある。よってグリア細胞への作用の薬剤によって、がん性疼痛を緩和できる可能性がある。また骨転移モデルでは、炎症性サイトカインである Tissue Necrotizing Factor alpha (TNF $\alpha$ ) が脊髄で増加し、疼痛に関与していると報告されている<sup>1)</sup>。今回、すでにほかの目的で臨床において使用されている薬剤で、グリア細胞に作用する薬剤による鎮痛効果を検証し、脊髄レベルにおける骨転移痛の機序の一端を解明するとともに、新しい臨床対応への足掛かりを作成する。

## 2. 研究の目的

骨転移のマウスモデルを作成し、グリアへの作用薬を使用し、がん性疼痛へのグリア細胞の関与を検討し、臨床応用可能な手段を検討する。また、モルヒネ投与との併用効果を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) C3H/HeJ 雄の7週令のマウスの大腿骨に osteosarcoma 細胞(NCTC2472)を  $105/20 \mu$  l 移植し、骨転移によるがん性疼痛モデルを作成した。以前の発表<sup>2)</sup>と同様の方法で、マウスはペントバルビタール 50mg/kg を腹腔内投与して麻酔をした後、左大腿骨に細胞を移植した。

(2) von Frey monofilament (0.16g で一秒ごとに20回刺激したうちの逃避行動の回数)で疼痛を測定した後、hot plate test (52.0°C、cut off<60s)によっても疼痛を評価した。移植前、移植7日後、14日後の最終薬剤投与前・30分後・60分後・120分後に測定した。最終薬剤投与前から測定終了までの逃避行動の回数を Area under the curve (AUC) で比較した。

(3) 薬剤は、溶媒を35%polyethylene glycolとして、各投与量が0.3ml/回になるように濃度調整を行った。

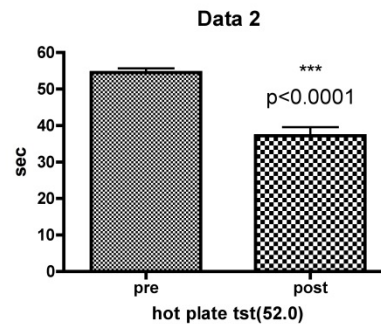
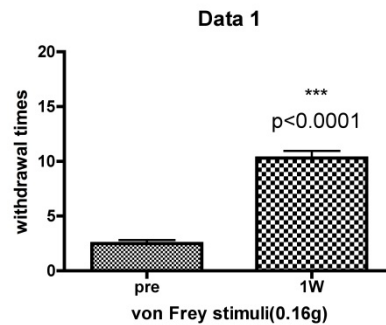
(4) グリアへの作用が言われているイブジラスト・ミノサイクリンの腹腔内投与を1日2回、移植後7日目から7日間連続で行った。その後に再度疼痛評価を行った。

(5) 最終回投与薬剤をモルヒネにした群を作成し、イブジラストとの併用効果を調べた。モルヒネの投与量としては、我々の以前の発表データ<sup>2)</sup>から、モルヒネのみで完全な除痛を得ないような用量(15mg/kg)で施行した。

(6) 疼痛データ採取後、ペントバルビタールで麻酔後、脊髄の還流標本を採取し、ホモジナイズしてウエスタンブロットでTNF $\alpha$ を定性した。

## 4. 研究成果

(1) 細胞移植後7日目には有意な疼痛行動の増加を認めた。(n=39, Data1.2) (von Frey:  $2.49 \pm 2.00$  vs  $10.31 \pm 4.05$ ) (hot plate:  $54.5 \pm 1.2$  sec vs  $37.2 \pm 2.3$  sec)



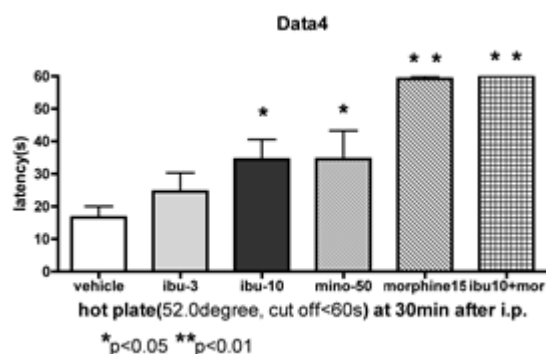
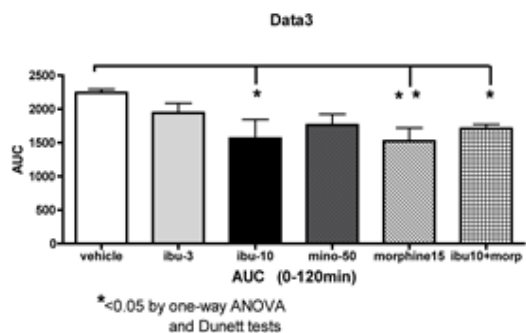
(2) イブジラスト投与群では、3mg/kg 群では有意差はなかったが、10mg/kg 群で有意な疼痛の低下を認めた。(AUC: control n=8, 3mg/kg n=4, 10 mg/kg n=6:  $2243 \pm 52.7$ ,  $1943 \pm 143.0$ ,  $1563 \pm 280.6$ ) (hot plate:  $16.6 \pm 3.4$ s,  $24.6 \pm 5.7$ s,  $34.41 \pm 6.2$ s) (Data3.4) イブジラスト 30mg/kg 群も作成しようとしたが、薬剤が溶解不能な濃度となり、施行できなかった。

(3) ミノサイクリン 50mg/kg 群 (n=5) では von Frey では有意差はなかった ( $1764 \pm 160.5$ ) が、hot plate で潜時が伸びた ( $34.5 \pm 8.7$ s)。(Data3.4)

(4) 7~13日目に vehicle を投与し、最終回モルヒネ 15mg/kg 投与した群では有意な疼痛の低下を認めたが、同様にイブジラスト連続投与後に最終回にモルヒネ 15mg/kg 投与とした群と差を認めなかった。

(AUC: vehicle+morphine 群 n=6, ibudilast+morphine 群 n=10 :  $2243 \pm$

52.7, 1943 ± 143.0, 1563 ± 280.6) (hot plate: 59.2 ± 0.8s, 60.0 ± 0.0s) (Data3, 4)



(5) ウェスタンブロットでTNF $\alpha$ を定性したが明確な結論は得られなかった。

今回グリア抑制作用が知られているミノサイクリンでは von Frey 刺激による鎮痛効果を認めなかったが、これは用量の問題と考えられた。さらなる高用量の連続投与は、その副作用のため臨床的にも使用不可能であろう。

イブジラスト連続投与後のモルヒネ投与では、有効性を見いだせなかったが、イブジラストの当実験で施行したより高用量では、溶媒に溶けないためこの方法では検証できなかった。

イブジラストは現在喘息や脳循環障害改善薬として臨床使用されている安全性の確立された薬剤である。そのイブジラストががん性疼痛への新しい鎮痛薬としての可能性があることがわかった。今回その機序は十分解明できなかったが、今後さらなる研究のもと、臨床でも使用可能なあらたな機序の鎮痛薬として期待できる。具体的には、脊髄のグリア細胞やアストロサイトの染色を行う予定である。

1) Yao M, Chang XY, Chu YX, et al. Antiallodynic effects of propentofylline Elicited by interrupting spinal glial function in a rat model of bone cancer pain. J Neurosci Res. 2011 89(11):1877-86.

2) Saito O, Aoe T, Yamamoto T: Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and morphine in a mouse model of bone cancer pain. J Anest 2005; 19(3):218-24

#### 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 2 件)

(主要論文執筆中)

1. 齊藤理, 赤木徹, 竜野真維, 他  
抗真菌薬との薬物間相互作用で、少量ケタミンがせん妄を惹起したと思われる 1 例  
Palliative Care Research 2012; 7(1): 506-9

2. 佐野智望, 赤木徹, 横手信昭, 周東千緒, 工藤尚子, 三浦耕資, 村上敏史, 齊藤理, 山本弘史, 的場元弘  
がん疼痛患者における複方オキシコドン注射液の使用状況に関する調査  
癌と化学療法 2012;39(5): 769-775

[学会発表] (計 2 件)

1. SAITO O, YAMAMOTO T, AOE T.  
Ibuprofen can attenuate bone cancer pain in a mouse model  
Society for Neuroscience, 43rd annual meeting, Nov9-13, 2013, San Diego, USA

2. SAITO O, AOE T, YAMAMOTO T  
The Effects of Systemic Lidocaine in a Mouse Model of Bone Cancer Pain  
Society for Neuroscience (2010.11.16.2010 San Diego, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤 理 (SAITO OSAMU)

独立行政法人国立がん研究センター・中央病院・医長

研究者番号：90344986

(3) 連携研究者

青江知彦 (AOE TOMOHIKO)

千葉大学大学院医学研究院 准教授

研究者番号：90311612

山本達郎 (YAMAMOTO TATSUO)

熊本大学大学院医学薬学研究院 教授

研究者番号：20200818