

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860199

研究課題名(和文) リドカイン誘導体QX-572の痛覚神経特異的遮断 - 新規機序によるがん性疼痛の克服

研究課題名(英文) Effects of Lidocaine derivatives on cancer pain; the specific blockade of primary sensory neurons expressing transient receptor potential channels.

研究代表者

宮野 加奈子 (Miyano, Kanako)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・研究員

研究者番号：50597888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)： 現在、満足できる疼痛コントロールができていないがん患者は多くなく、より効果的な鎮痛薬の開発が求められている。近年、一次知覚神経に発現するtransient receptor potential (TRP) superfamilyであるTRPV1およびTRPA1が疼痛伝達に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。さらに、局所麻酔薬リドカイン誘導体のひとつであるQX-314がTRPと電位依存性ナトリウムチャンネル(Nav)を発現した神経のNav活性を遮断することが報告された。そこで、本研究はTRP発現神経特異的遮断候補薬としてリドカイン誘導体に着目し、リドカイン誘導体の薬理作用を解析した。

研究成果の概要(英文)： There are not many cancer patients receiving well-controlled pain management, and therefore the development of more effective analgesics are required now. In recent years, it revealed that transient receptor potential (TRP) channels expressing primary sensory neurons played an important role for cancer pain. Moreover, it was reported that QX-314, which was one of the derivatives of lidocaine, a local anesthetic, suppressed the activation of voltage-gated sodium channel (Nav) in neurons expressing both TRP and Nav. However, the detailed pharmacological and/or analgesic actions of lidocaine derivatives are not well known.

In this study, therefore, we focused on the derivatives of lidocaine for development of novel analgesics, which specifically block TRP-expressing nerves, and evaluated the pharmacologic actions of these lidocaine derivatives on cancer pain.

研究分野：薬理学

キーワード：TRP 疼痛 がん 抗がん剤 末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

がん性疼痛は、がん自身が要因となるだけでなく抗がん剤などの治療も要因の一つである。このように、がん及びその治療により引き起こされている複雑ながん患者の疼痛は、オピオイドなどの既存の鎮痛薬で制御できないことがあり、がん患者の45%は満足できる除痛が行われていないと推定されている。コントロールできずに残った痛みは、がん患者のQuality of Life (QOL)を大きく低下させるだけでなく、がん治療自体を中止せざるを得ない場合も少ない。従って、がん患者の疼痛は生命予後にも関わる重要な症状である。がん性疼痛に少なくともTRPV1及びTRPA1が関与しており、これらのチャネルを発現している一次知覚神経の活性阻害ががん患者の疼痛制御に重要である可能性を示唆している。

最近、膜非透過性で、かつ正に荷電しているリドカイン誘導体 QX-314 が TRPV1 のような大きなポアを形成するチャネルを介して細胞内に流入し Nav 活性を阻害することが報告された(Nature 449, 670-619, 2007: 図3, 4)。そのため、QX-314 が TRP を発現している一次知覚神経を特異的に抑制する新規鎮痛薬となる可能性が考えられる。しかし、QX-314 を通過させる TRP サブタイプ、並びにその結果阻害される Nav サブタイプなどの詳細な薬理作用については不明である。また、QX-314 のヒト安全性試験が行われておらず、臨床開発を目的とした研究を進めるには安全性の確保など壁が多いことが推測される。そこで、申請者は既にヒト安全性試験をクリアしている QX314 類似体 QX-572 に着目した(図3)。QX-572 は当初抗不整脈として開発されたがその作用が期待できなかったため開発が断念された薬剤である。開発断念の結果、QX-572 が QX-314 と同様の薬理作用を示すのか、さらにこれらリドカイン誘導体が、がん性疼痛に対して鎮痛効果を示すかについての情報は全く得られていない。そこで、申請者はがん性疼痛に対する TRP 発現神経遮断候補薬(QX-314、QX-572)の鎮痛効果、並びにその薬理作用について解析する

2. 研究の目的

リドカイン誘導体が TRP 発現神経を特異的に遮断し、かつがん性疼痛を制御するか評価するため、以下の実験を行う。

- (1) 一次知覚神経初代培養細胞、並びに TRP と Nav を共発現させた細胞を作製し、以下の実験を行う。

TRP 発現神経遮断候補薬を通過させる TRP サブタイプの探索

リドカイン誘導体はその機能を阻害する Nav サブタイプの種類について各々解析する。

- (2) 疼痛モデル動物を作製し、リドカイン誘導体の鎮痛効果について明らかにする。

3. 研究の方法

4. 研究成果

リドカイン誘導体が作用する TRP チャネルサブタイプの探索を行った。その結果、TRPV1 および TRPA1 発現細胞において、各アゴニスト処置により濃度および時間依存的な Y0-PRO[®]1-Iodide の取り込みが認められた。一方、TRPM8 発現細胞においては TRPM8 アゴニスト処置より Y0-PRO[®]1-Iodide の取り込みは認められなかった。したがって、リドカイン誘導体は TRP チャネルのうち TRPV1 ならびに TRPA1 を介して細胞内へ流入する可能性が示唆された。

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)

[雑誌論文](計 13 件)

Muramatsu S, Shiraishi S, Miyano K, Sudo Y, Toda A, Mogi M, Hara M, Yokoyama A, Kawasaki Y, Taniguchi M, Uezono Y. Metabolism of AM404 From Acetaminophen at Human Therapeutic Dosages in the Rat Brain. *Anesth Pain Med.* 2016;6:e32873. (査読有)
doi: 10.5812/aapm.32873.

Miyano K, Ueno T, Yatsuoka W, Uezono Y. Treatment for Cancer Patients with Oral Mucositis: Assessment Based on the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer in International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) in 2013 and Proposal of Possible Novel Treatment with a Japanese Herbal Medicine. *Curr Pharm Des.* 2016;22:2270-8. (査読有)

Yamaguchi K, Ono K, Hitomi S, Ito M, Nodai T, Goto T, Harano N, Watanabe S, Inoue H, Miyano K, Uezono Y, Matoba M, Inenaga K. Distinct TRPV1- and TRPA1-based mechanisms underlying enhancement of oral ulcerative mucositis-induced pain by 5-fluorouracil. *Pain.* 2016;157:1004-20. (査読有)
doi:10.1097/j.pain.0000000000000498

Tagami K, Kashiwase Y, Yokoyama A, Nishimura H, Miyano K, Suzuki M, Shiraishi S, Matoba M, Ohe Y, Uezono

Y. The atypical antipsychotic, olanzapine, potentiates ghrelin-induced receptor signaling: An in vitro study with cells expressing cloned human growth hormone secretagogue receptor. *Neuropeptides*. 2015 [Epub ahead of print] (査読有)
doi: 10.1016/j.npep.2015.12.010.

Murakami S, Sudo Y, Miyano K, Nishimura H, Matoba M, Shiraishi S, Konno H, Uezono Y. Tris-hydroxymethyl-aminomethane enhances capsaicin-induced intracellular Ca(2+) influx through transient receptor potential V1 (TRPV1) channels. *J Pharmacol Sci*. 2016;130:72-7. (査読有)
doi: 10.1016/j.jphs.2015.11.009.

Kono T, Suzuki Y, Mizuno K, Miyagi C, Omiya Y, Sekine H, Mizuhara Y, Miyano K, Kase Y, Uezono Y. Preventive effect of oral goshajinkigan on chronic oxaliplatin-induced hypoesthesia in rats. *Sci Rep*. 2015;5:16078. (査読有)
doi: 10.1038/srep16078.

Miyano K, Kono T, Uezono Y. A challenge to overcome stomatitis of cancer patients treated with chemotherapy. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2015;146:76-80. (査読無)
doi: 10.1254/fpj.146.76.

Hisaoaka-Nakashima K, Miyano K, Matsumoto C, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Yokoyama A, Uezono Y, Morioka N, Nakata Y, Takebayashi M. Tricyclic Antidepressant Amitriptyline-induced Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor Production Involves Pertussis Toxin-sensitive G i/o Activation in Astroglial Cells. *J Biol Chem*. 2015;290:13678-91. (査読有)
doi: 10.1074/jbc.M114.622415.

Kubota K, Ohtake N, Ohbuchi K, Mase A, Imamura S, Sudo Y, Miyano K, Yamamoto M, Kono T, Uezono Y. Hydroxy-sanshool induces colonic motor activity in rat proximal colon: a possible involvement of KCNK9. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(7):G579-90. (査読有)
doi: 10.1152/ajpgi.00114.2014.

Miyano K, Minami K, Yokoyama T,

Ohbuchi K, Yamaguchi T, Murakami S, Shiraishi S, Yamamoto M, Matoba M, Uezono Y. Tramadol and its metabolite M1 selectively suppress the activity of the transient receptor potential ankyrin 1, but not that of the transient receptor potential vanilloid 1. *Anesth Analg*, 2015;120:790-798. (査読有)
doi: 10.1213/ANE.0000000000000625.

Hitomi S, Ono K, Miyano K, Ota Y, Uezono Y, Matoba M, Kuramitsu S, Yamaguchi K, Matsuo K, Seta Y, Harano N, Inenaga K. Novel methods of applying direct chemical and mechanical stimulation to the oral mucosa for traditional behavioral pain assays in conscious rats. *J Neurosci Methods*, 2015;239:162-169. (査読有)
doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.10.013.

Miyano K, Sudo Y, Yokoyama A, Hisaoka-Nakashima K, Morioka N, Takebayashi M, Shiraishi S, Nakata Y, Higami Y, Uezono Y. History of the G protein-coupled receptor (GPCR) assays from traditional to a state-of-the-art biosensor assay. *J Pharmacol Sci*, 2014;126:302-309. (査読有) doi: 10.1254/jphs.14R13CP.

Terawaki K, Sawada Y, Kashiwase Y, Hashimoto H, Yoshimura M, Suzuki M, Miyano K, Sudo Y, Shiraishi S, Higami Y, Yanagihara K, Kase Y, Ueta Y, Uezono Y. New cancer cachexia rat model generated by implantation of a peritoneal dissemination-derived human stomach cancer cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306:E373-87. (査読有)
doi: 10.1152/ajpendo.00116.2013.

[学会発表](計 16 件)

宮野加奈子、根本悦子、松出知子、大栗宝子、須藤結香、川合田恵美、佐藤汐莉、江藤萌子、西村瞳、野中美希、南浩一郎、白石成二、樋上賀一、藤井秀明、上園保仁。解熱鎮痛薬 Acetaminophen およびその代謝産物 AM404 の opioid receptors に対する作用 - がん性疼痛コントロールの向上を目指して - . 第 89 回日本薬理学会年会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 (2016.3.9-11)

上園保仁、宮野加奈子、川合田恵美、大栗宝子、佐藤汐莉、根本悦子、松出知子、西村瞳、江藤萌子、野中美希、南浩一郎、

白石成二、樋上賀一、藤井秀明. 新規オピオイド系鎮痛薬ヒドロモルフォンの μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体への効果の解析と既存のオピオイド薬との比較. 第 89 回日本薬理学会年会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 (2016.3.9-11)

松出知子、根本悦子、横山明信、西村瞳、川合田恵美、佐藤汐莉、江藤萌子、大栗宝子、宮野加奈子、白石成二、平山重人、藤井秀明、上園保仁. Acetaminophen とその代謝産物 AM404 による各種医療用麻薬および tramadol の μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体活性増強効果の解析 -新規ラベルフリー-CellKey™ アッセイシステムを用いて-. 第 68 回日本薬理学会西南部会、海峡メッセ下関、山口県下関市 (2015.11.21)

大栗宝子、川合田恵美、横山明信、根本悦子、佐藤汐莉、西村瞳、宮野加奈子、山川央、平山重人、白石成二、長瀬隆弘、藤井秀明、上園保仁. Hydromorphone および本邦で用いられている医療用麻薬の薬理学的特性の解析およびその比較. 第 68 回日本薬理学会西南部会、海峡メッセ下関、山口県下関市 (2015.11.21)

宮野加奈子、白石成二、上園保仁. 解熱鎮痛薬 Acetaminophen の新規薬理作用の解明 -がん性疼痛コントロールの向上を目指して-. 第 74 回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市 (2015.10.8-10)

上園保仁、宮野加奈子、白石成二. 本邦で用いられている医療用麻薬および hydromorphone の μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体に対する特性の解析とその比較. 第 74 回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市 (2015.10.8-10)

大宮雄司、河野透、関根瞳、水原康晴、服部智久、加瀬義夫、宮野加奈子、上園保仁. オキサリプラチン誘発神経障害モデルにおける牛車腎気丸の血流改善作用. 第 9 回日本緩和医療薬学会年会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 (2015.10.2-4)

有馬崇充、桑田大嗣、高橋和之、関口美緒、水上想莉、宮野加奈子、濱田祐輔、成田道子、葛巻直子、上園保仁、成田年. 数種 μ オピオイド受容体作動薬の細胞内陥入を指標とした細胞薬理学的プロファイリング. 第 9 回日本緩和医療薬学会年会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 (2015.10.2-4)

宮野加奈子、根本悦子、佐藤汐莉、川合田恵美、松出知子、大栗宝子、藤井秀明、上園保仁. 解熱鎮痛薬アセトアミノフェンのオピオイド受容体を介した新規薬理作用の解明 -がん性疼痛コントロールの向上を目指して-. 生体機能と創薬シンポジウム 2015、日本大学薬学部、千葉県船橋市 (2015.8.27-28)

宮野加奈子、佐藤汐莉、根本悦子、川合田恵美、平山重人、藤井秀明、上園保仁. 受容体アゴニスト ナルフラフィン誘導体の CellKey™ System を用いた作動活性評価： μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体安定発現細胞を用いて. 第 2 回緩和医療薬学研究会/第 3 回 Tokyo 疼痛緩和次世代研究会合同研究会、星薬科大学、東京都品川区 (2015.8.5-6)

上園保仁、川合田恵美、佐藤汐莉、根本悦子、宮野加奈子、平山重人、藤井秀明. 医療用麻薬および hydromorphone の CellKey™ アッセイシステムならびに新規インターナライゼーションアッセイを用いた特性解析. 第 2 回緩和医療薬学研究会/第 3 回 Tokyo 疼痛緩和次世代研究会合同研究会、星薬科大学、東京都品川区 (2015.8.5-6)

中島一恵、宮野加奈子、松本千枝、梶谷直人、安部裕美、岡田麻美、横山明信、上園保仁、森岡徳光、竹林 実、仲田義啓. アミトリプチリンはアストロサイトにおいて G i/o を活性化しグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)を産生する. 第 127 回日本薬理学会近畿部会、長良川国際会議場、岐阜県岐阜市 (2015.6.26)

Miyano K, Sudo Y, Yokoyama A, Nishimura H, Kawaida M, Sato S, Nemoto E, Nakashima K, Takebayashi M, Morioka N, Shiraishi S, Higami Y, Fujii H, Nakata Y, Uezono Y. A novel assay for detecting the activation of G protein-coupled receptors using cellular dielectric spectroscopy. 第 88 回日本薬理学会年会 名古屋国際会議場、愛知県名古屋市 (2015.3.18 - 20)

宮野加奈子、人見涼露、金子篤、小野堅太郎、河野透、寺脇潔、白石成二、大宮雄司、稲永清敏、上園保仁. 新規口内炎モデルを用いた新たな対処法に関する研究. 第 87 回日本薬理学会年会 東北大学百周年記念会館川内ホール・仙台国際センター、宮城県仙台市 (2014. 3.19 - 21)

宮野加奈子、白石成二、鈴木雅美、的場元弘、稲永清敏. 抗がん剤カルボプラチ

ンによる末梢神経障害にTRPA1の感受性亢進が関与する。第43回日本神経精神薬理学会年会、沖縄コンベンションセンター、沖縄県宜野湾市(2013.10.24-26)

人見涼露、小野堅太郎、宮野加奈子、上園保仁、的場元弘、稲永清敏。口内炎ラットにおける口腔内疼痛発症機構解明。第64回西日本生理学会、産業医科大学ラマツイーニホール・小ホール、福岡県北九州市(2013.10.18 - 19)

〔図書〕(計2件)

上園保仁、宮野加奈子、文光堂、Clinical Pain Management 5 痛み診療キーポイント、2014、163 - 165

Miyano K, Research Media Ltd, International Innovation Disseminating science, research and technology, 2014, 97 - 99

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮野 加奈子 (MIYANO, Kanko)
国立研究開発法人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・研究員
研究者番号：50597888

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

上園 保仁 (UEZONO, Yasuhito)
国立研究開発法人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