

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09033

研究課題名(和文) TRPV1チャネルを介した鎮痒と鎮痛の役割を明らかにする

研究課題名(英文) Role of antipruritus and analgesia through TRPV1 channel

研究代表者

今町 憲貴 (Imamachi, Noritaka)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：40325048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：モルヒネによる痒み、体温、侵害刺激に対するTRPV1拮抗薬の髄腔内投与の影響を調べた。TRPV1拮抗薬SB366791は用量依存的にモルヒネによる引っ掻き行動を軽減した。SB366791単独群とモルヒネ+ SB366791群は体温の上昇が生じなかった。抗侵害作用はモルヒネでは用量依存的に起こるが、SB366791では起こらなかった。モルヒネ単独と比較して、モルヒネ+ SB366791の投与は有意な抗侵害作用を減少させなかった。今回の研究では髄腔内TRPV1拮抗薬SB366791は、高体温を引き起こさずにモルヒネによるかゆみを軽減し、モルヒネによる抗侵害作用を抑制しなかったことを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRPV1拮抗薬は新しい鎮痛薬として期待されてきたが、TRPV1拮抗薬を全身投与すると高体温となるため、現在のところ臨床応用されていない。今回われわれは、極少量のTRPV1拮抗薬を髄腔内に投与する手法で未だに治療法が確立されていないモルヒネによる痒みに有効であるかを調べた。結果として極少量のTRPV1拮抗薬の髄腔内投与であれば高体温を生ずることなくモルヒネの鎮痛効果に影響を与えずにモルヒネによる痒みを抑える可能性を示した。この方法は今後のモルヒネによる痒みを治療する方法の一つとして学術的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：TRPV1 not only is activated by multiple stimuli but also is involved with histamine-induced itch. The effects of TRPV1 on morphine-induced itch are unknown. We examined the effects of intrathecal administration of TRPV1 antagonist on morphine-induced itch, body temperature, and antinociception for mice. SB366791 dose-dependently reduced the scratching behavior induced by the administration of morphine. SB366791 and the morphine + SB366791 groups did not manifest an increase in body temperature. Antinociceptive effects were observed to occur dose-dependently for morphine but not for SB366791. Compared with morphine alone, the administration of morphine + SB366791 did not reduce significant antinociceptive effects. We propose that an intrathecal TRPV1 antagonist, SB366791, reduced morphine-induced itch without causing hyperthermia and did not suppress morphine-induced antinociception for mice.

研究分野：麻酔科学

キーワード：TRPV1 Itch Opioid

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脊髄くも膜下腔に  $\mu$ オピオイド受容体 (MOR) 作動薬であるモルヒネの投与により高い鎮痛効果が得られるため、臨床上、モルヒネの脊髄くも膜下腔投与は広く用いられている。しかし、最近のメタ分析からモルヒネの副作用として50-70%の患者に痒みが生じることが明らかとなった。モルヒネによる痒みには抗ヒスタミン薬は無効であり、臨床において標準的な治療法が確立されていない。ガストリン放出ペプチド受容体 (GRPR) やナトリウム利尿ペプチド受容体 (NPRA) が脊髄後角において痒みの神経伝達に重要な役割を担っていることが解明され、モルヒネがMOR のスプライスバリエーションのうちMOR1D に結合し、痒み受容体であるGRPR を活性化することがモルヒネの痒みの機序として明らかとなっている。しかし、GRPR やNPRA を介さない別の痒みの神経機構も存在することが明らかとなり、痒みの神経機構が単純なものではなく複雑な経路であることが示唆される。

これまでにわれわれは、オピオイドによる鎮痛効果とtransient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1)、TRPV2 の関連性やヒスタミンの痒みの機序に TRPV1 が関与していることを示してきた。また、われわれは、モルヒネによる痒みが脊髄くも膜下腔に投与した  $\kappa$ オピオイド受容体 (KOR) 作動薬により軽減されるが、完全に抑制されるわけではないことを見出してきた。しかし、MOR による痒みに関してTRPV1 との関連性は全く検討されていない。

### 2. 研究の目的

- 1) 脊髄くも膜下腔に投与された少量のTRPV1 拮抗薬がモルヒネにより生ずる痒みを抑制することを解明すること。
- 2) 脊髄レベルでのTRPV1 拮抗薬とモルヒネの生理的状態での鎮痛に及ぼす影響を明らかにすること。
- 3) 脊髄くも膜下腔に投与された少量のTRPV1 拮抗薬が体温に及ぼす影響を明らかにすること。
- 4) 術後痛モデルにおいて脊髄くも膜下腔に投与されたTRPV1 拮抗薬がモルヒネ鎮痛に及ぼす相互作用を明らかにすること。

### 3. 研究の方法

- 1) 痒み: C57BL / 6系雄マウスを対象には以下の薬剤のいずれかを脊髄くも膜下腔内に5  $\mu$ l を注射した: モルヒネ0.1、0.3、1.0 nmol、TRPV1アンタゴニストSB366791 (SB) 0.01、0.03、0.1 nmol、モルヒネ0.3 nmol + SB 0.01、0.03、0.1 nmol、生理食塩液、溶解液 (生理食塩水: エタノール= 9:1)。引っ掻き行動はくも膜下腔内投与後60分間録画し、最初の60分間、後肢による引っ掻き回数の総数を数えた。
- 2) 生理的な痛み: マウスにいずれかの薬剤 5  $\mu$ l を髄腔内注射した: モルヒネ 0.1、0.3、1.0 nmol、SB 0.01、0.1 nmol、モルヒネ0.3 nmol + SB 0.1 nmolの混合液、生理食塩液および溶解液。マウスの尾が48 (48  $\pm$  0.5、カットオフ: 20秒) の温水に反応するまでの潜時を髄腔内注射の前と5、15、30、60、90、120、および150分後まで測定した。
- 3) 体温: マウスにいずれかの薬剤 5  $\mu$ l を髄腔内注射した: モルヒネ 0.3 nmol、SB 0.1 nmol、モルヒネ 0.3 nmol + SB 0.1 nmolの混合液、生理食塩液および溶解液。体温は、脊髄くも膜下腔内注射の前および10、20、30、40、50および60分後にマウスの背部で赤外線温度計を用いて測定した。

4) 術後痛: イソフルラン麻酔下にマウスの右足底を切開し術後痛モデルを作成した。抗侵害受容効果は von Frey Test を用い、手術前、手術後薬剤投与前、薬剤投与後5, 15, 30, 60, 90, 120, 150 分で測定した。薬剤 5  $\mu$ l はモルヒネ 0.1, 0.3, 1.0 nmol、TRPV1拮抗薬として、SB366791 (SB) 0.03, 0.1, 0.3 nmol、モルヒネ 0.1 nmol とSB 0.03 nmol の混合液、生理食塩液、溶解液を脊髄くも膜下腔投与した。

いずれの方法でも統計解析は、分散分析を行い、群間比較は Scheffe ' s法を用いた。  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

#### 4 . 研究成果

- 1) 脊髄くも膜下腔内に投与したモルヒネ0.3 nmolは、生理食塩液群と比較して引っ掻き行動を有意に増加させた。脊髄くも膜下腔内に投与したSB 0.1 nmolは、溶解液群と比較して引っ掻き行動を誘発しなかった。脊髄くも膜下腔内SBは用量依存的にくも膜下腔内モルヒネにより誘発される引っ掻き行動を減少させた。モルヒネ0.3 nmol + SB 0.1 nmolの混合投与群は、モルヒネのみと比較して引っ掻き行動が大幅に減少した。
- 2) 脊髄くも膜下腔内に投与したモルヒネは用量依存的に抗侵害受容効果をもたらした。脊髄くも膜下腔内に投与したSBは抗侵害受容効果を生じなかった。モルヒネとSBの混合投与は、モルヒネによる抗侵害受容効果を増強しなかった。
- 3) マウスの体温は、各薬剤注射前後のすべての群間で35.8~36.2 °C以内でした。脊髄くも膜下腔内に投与したSBは、溶解液群と比較して体温が有意に上昇しなかった。また、モルヒネ + SB群の混合投与も溶媒群と比較して体温の有意な上昇はなかった。
- 4) モルヒネ 0.3, 1.0 nmol 群は生理食塩液群と比べ、有意に抗侵害受容効果が生じた。また、SB 0.1, 0.3 nmol 群でも溶解液群と比べ、有意に抗侵害受容効果が生じた。さらに、おのおの単独では効果がなかったモルヒネ 0.1 nmol とSB 0.03 nmol の混合液群は溶解液群と比べ、有意に抗侵害受容効果が得られた。

結論：以上の結果から低用量の髄腔内 TRPV1 拮抗薬をマウスに投与すると高体温を生じることなく、また、モルヒネの抗侵害受容効果に影響することなくモルヒネによる痒みを軽減することが明らかとなった。また、生理的モデルでは TRPV1 拮抗薬の抗侵害受容効果は生じなかったが、術後痛モデルにおいて、TRPV1 拮抗薬の脊髄くも膜下腔投与は抗侵害受容効果を示した。さらに、TRPV1 拮抗薬はモルヒネによる抗侵害受容効果も増強したことから、TRPV1 拮抗薬とモルヒネの脊髄くも膜下腔投与は、術後鎮痛薬として有用であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Imamachi N, Doi K, Watanab Y , Saito Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 The Incidence of Chronic Postsurgical Pain After Inguinal Hernia Surgery: Association with the Acute Postsurgical Pain: A Preliminary Study Based on Questionnaires.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Shimane Journal of Medicine Science	6. 最初と最後の頁 93 - 97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 今町憲貴	4. 巻 38
2. 論文標題 痒みの神経機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 322-329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 平林政人、土井克史、今町憲貴、岸本朋宗、齊藤洋司	4. 巻 67
2. 論文標題 帝王切開時の脊髄くも膜下オピオイドによる痒みに対する予防的ベンタゾシン投与の効果	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 S268-S274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakakibara Satoshi, Imamachi Noritaka, Sakakihara Manabu, Katsube Yukiko, Hattori Mai, Saito Yoji	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 Effects of an intrathecal TRPV1 antagonist, SB366791, on morphine-induced itch, body temperature, and antinociception in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain Research	6. 最初と最後の頁 2629 ~ 2636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JPR.S217439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirabayashi Masato, Doi Katsushi, Imamachi Noritaka, Kishimoto Tomomune, Saito Yoji	4. 巻 124
2. 論文標題 Prophylactic Pentazocine Reduces the Incidence of Pruritus After Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia With Opioids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 1930 ~ 1934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000002060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 稲場 聡、今町憲貴、平林政人、榊原賢司、土井克史、齊藤洋司
2. 発表標題 帝王切開術中の低酸素頻度の発生頻度と危険因子の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田陽子、土井克史、岸本朋宗、今町憲貴、齊藤洋司
2. 発表標題 エムラクリームが予定帝王切開術患者の局所麻酔・硬膜外麻酔時痛に及ぼす影響：前向き無作為化二重盲検比較試験
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平林政人、土井克史、今町憲貴、岸本朋宗、齊藤洋司
2. 発表標題 帝王切開時の脊髄くも膜下オピオイドによる痒みに対する予防的ペンタゾシン投与の効果
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirabayashi M, Imamachi N, Inaba I, Sakakibara S, Doi K, Saito Y
2. 発表標題 The Incidence of Hypoxia During Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇賀田圭、今町憲貴、榊原賢司、榊原学、土井克史、齊藤洋司
2. 発表標題 帝王切開術中に脊髄くも膜下フェンタニルにより生じた痒みの治療に難渋した2症例
3. 学会等名 日本区域麻酔学会第4回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲場 聡、今町憲貴、平林政人、榊原賢司、齊藤洋司
2. 発表標題 帝王切開術中の低酸素血症の発生頻度と脊髄くも膜下オピオイドとの関連性
3. 学会等名 鳥根麻酔医学会第32回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榊原賢司、今町憲貴、榊原学、齊藤洋司
2. 発表標題 TRPV1拮抗薬の脊髄くも膜下投与による体温とモルヒネによる鎮痛効果に及ぼす影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakakibara S, Imamachi N, Sakakihara M, Saito Y
2. 発表標題 Intrathecal TRPV1 Receptor Antagonist Reduced Morphine-induced Itch Without Hyperthermia in Mice.
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榊原賢司、今町憲貴、稲場 聡、平林 政人、齊藤洋司
2. 発表標題 術後痛モデルでのTRPV1拮抗薬とモルヒネの脊髄くも膜下投与が抗侵害受容効果に及ぼす影響.
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 今町憲貴, 齊藤洋司	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 10
3. 書名 麻酔科医のためのリスクを有する患者の周術期管理 1章リスクを有する患者での麻酔の考え方.1-5オピオイドを使いこなすために	

1. 著者名 今町憲貴, 齊藤洋司	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 麻酔科 研修ノート改訂第3版 18章 麻酔合併への対処 3 神経障害:全身麻酔、区域麻酔、体位	

〔産業財産権〕

〔その他〕

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	齊藤 洋司  (Saito Yoji)  (50162243)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授    (15201)	
研究 協力者	榊原 賢司  (Sakakibara Satoshi)		
研究 協力者	勝部 由貴子  (Katsube Yukiko)		