

平成21年4月1日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18613002

研究課題名 (和文) がんの神経浸潤による痛みの基礎研究

研究課題名 (英文) Basic research on pain induced by nerve infiltration of cancer cells

研究代表者

下山 恵美 (SHIMOYAMA MEGUMI)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：10206253

研究成果の概要：

がんによる末梢神経浸潤により惹起される神経障害性疼痛の動物モデルを作成し、その疼痛の特性および薬物に対する反応を検討しモデルとしての有用性を検証した。マウスの坐骨神経近傍にがん細胞を接種し、神経上膜に微細な切開を入れることにより神経内への浸潤を促進させた。担がんマウスではがん腫の発育に伴い自発痛によると考えられる下肢挙上行動がみられ、これは患者における癌浸潤の痛みと同様にオピオイドや消炎鎮痛薬などに抵抗性であった。本モデルは患者の病態を反映させるモデルとして有用と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	720,000	4,320,000

研究分野：疼痛学

科研費の分科・細目：

キーワード：がん性疼痛、神経障害性疼痛、動物モデル、神経浸潤

1. 研究開始当初の背景

がん患者においてがんの末梢神経浸潤による神経障害性疼痛は薬剤抵抗性のため疼痛コントロールが困難であり、患者のQOLの低下をもたらす。この鎮痛法の開発は現在のがん疼痛治療の重大な課題であり、そのためにはそのメカニズムを解明し、また、薬剤の効果を検討するための動物モデルが必要である。しかし従来適切なモデルはなく、我々が以前作成したモデルもがんによる神経圧迫障害が主体のモデルであり、疼痛の程

度も不十分であった。

2. 研究の目的

がん患者におけるがんの末梢神経浸潤による神経障害性疼痛を適切に反映する動物モデルを作成し、その疼痛の特性や薬剤に対する反応を検討し、モデルとしての有用性を検証する。

3. 研究の方法

マウスの坐骨神経近傍にがん細胞を接種し、がんの発育に伴い神経内へがん細胞が浸潤するモデルを作成する。がん細胞として Meth A sarcoma 細胞、NCTC2472 細胞、Sarcoma I/N variant 細胞のトライアルを行う。これらのがん細胞単独で神経内浸潤が認められない場合は、神経上膜の人工的破綻により浸潤性を高める。この方法として、実態顕微鏡下に神経上膜に微細な切開を入れることによる物理的破綻とコラゲナーゼを用いた化学的破綻を試す。神経内浸潤の有無は光学顕微鏡下に組織学的に判断する。自発痛の評価は行動学的に下肢挙上時間を測定すると同時に免疫染色により脊髄後角表層の c-fos の発現細胞数を計測する。疼痛行動のピークの時点で薬剤に対する反応を検討する。検討する薬剤としては現在がん性疼痛に用いられている鎮痛薬や鎮痛補助薬とする。

4. 研究成果

Meth A sarcoma 細胞、NCTC2472 細胞、Sarcoma I/N variant 細胞の接種後、いずれもがん腫が坐骨神経を取り込んで発育したが、組織学的に神経内の細胞浸潤はみられず、圧迫による神経障害を呈した。そこで、人工的神経上膜破綻を行った後 Meth A sarcoma 細胞の接種を行った。コラゲナーゼによる化学的破綻では、一部のマウスでは神経内へのがん細胞の浸潤がみられたが、浸潤のみられないものもあり、モデルとしての効率性は低かった。これに対し、実態顕微鏡下に神経上膜に微細な切開を入れることによる物理的破綻では、全例でがん細胞の神経内浸潤を認め、同時に神経線維の変性がみられた。(図 1)

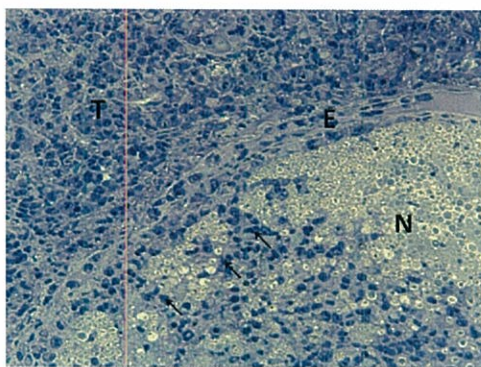


図 1. 坐骨神経内へのがんの浸潤像。T : がん腫、N : 神経線維、E : 神経上膜。矢印は神経内に浸潤したがん細胞。

また、神経上膜に微細な切開を入れる操作のみでは、その後の経過でも組織学的に神経障害は認められず、行動学的にも変化がなかつ

た。そこで、上記の物理的破綻によりがん細胞浸潤を促進する方法を採用し、このモデルの検討を進めた。本モデルでは、がん腫の増殖および神経内浸潤に伴い、下肢をなめたり挙上したりする行動が認められ、細胞接種後 2 週で最大となった。また、この時点で灌流固定したマウスの脊髄後角表層には多数の c-fos 陽性細胞がみられた。以上より、本モデルではがんの発育・神経浸潤による神経障害により自発痛が惹起されたと考えられた。

次いで、本モデルの神経障害性疼痛に対する薬剤の効果を検討した。薬剤の効果は、確立した疼痛に対する鎮痛効果の他に疼痛が出現する以前から投与し、疼痛出現の予防効果を検討した。いわゆる鎮痛薬の検討では、非ステロイド性消炎鎮痛薬は全く効果が無く、オピオイド性鎮痛薬のモルヒネは通常量では鎮痛効果が見られなかったものの、高容量では不完全ながら鎮痛効果がみられた。また、鎮痛補助薬の検討では、抗けいれん薬のギャバペンチン、クロナゼパム、中枢神経性筋弛緩薬のバクロフェン、抗うつ薬のアミトリプチリン、NMDA 受容体拮抗薬のケタミンは鎮痛効果を示したが、行動量減少などの副作用の出ない投与量では疼痛行動を完全にブロックできなかった。また、検討した薬剤のなかでケタミンのみ疼痛出現に対する予防的効果を示した。以上の結果から、本モデルにおける自発痛は臨床でがん性疼痛に用いられる鎮痛薬および鎮痛補助薬では鎮痛効果は不十分であり、臨床で見られるがん浸潤による神経障害性疼痛を反映していると考えられた。本モデルは新たながん性神経障害性疼痛の治療薬の開発に有用と考えられた。

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 14 件)

1. Shimoyama, M., Szeto, H. H., Schiller, P. W., Tagaito, Y., Tokairin, H. Eun, C. and Shimoyama, N., Differential analgesic effects of a mu-opioid peptide, [Dmt¹] DALDA, and morphine, *Pharmacol.* 83 (2009) 33-37. (査読有)
2. 下山恵美, 飯塚亨, 下山直人: ペインクリニックに関わる「がん対策基本法」、ペインクリニック (0388-4171) 30 (1) 83-91, 2009 (査読無)

3. 下山恵美、鈴木春子、関恵子、横川陽子、
下山直人：がんと統合医療—緩和医療、
Modern Physician 28 (11) :1605-1607, 2008 (査読無)
 4. 下山恵美、下山直人：鎮痛補助薬総論(そ
の意義)、緩和医療学
10 (2) :111-116, 2008 (査読無)
 5. 下山恵美、下山直人：緩和ケアチームの
現状と課題、総合臨床
57 (6) :1807-1808, 2008 (査読無)
 6. 下山直人、高橋美奈、下山恵美：がん性
疼痛を取り除くための薬剤の知識、エキ
スパートナース 24 (10) :33-39, 2008 (査
読無)
 7. 下山直人、下山恵美：がん性疼痛患者へ
のチームによる全人的緩和医療、慢性疼
痛 (1340-2331) 27 (1) 31-36, 2008 (査読
無)
 8. 下山直人、下山恵美：難治性疼痛の治療
(解説)、麻酔 (0021-4892) 57 (増刊)
S170-S179, 2008 (査読無)
 9. 下山直人、飯塚亨、下山恵美：緩和医療
の最前線(解説/抄録あり)、頭頸部癌
(1349-5747) 34 (3) 300-304, 2008 (査読
無)
 10. 下山恵美、門田和気、下山直人：経口オ
ピオイド鎮痛薬の重要性とオキシコド
ンが果たす臨床的役割、がん患者と対症
療法 18 (2), 6-10, 2007 (査読無)
 11. Yamada, H., Shimoyama, N., Sora, I.,
Uhl, G. R., Fukuda, Y., Moriya, H., and
Shimoyama, M., Morphine can produce
analgesia via spinal kappa opioid
receptors in the absence of mu opioid
receptors, Brain Res. 1083 (2006)
61-69. (査読有)
 12. Zhang, W., Shimoyama, M., Fukuda, Y.,
Kuwaki, T., Multiple components of the
defense response depend on orexin:
evidence from orexin knockout mice and
orexin neuron-ablated mice, Auton.
Neurosci. 2006 Jun 30;126-127:139-45.
(査読有)
 13. 下山恵美、下山直人：がん性神経障害性
疼痛の基礎研究、ペインクリニック
27:959-964, 2006 (査読無)
 14. 下山直人、村上敏史、高橋秀徳、中山理
加、首藤真理子、下山恵美：麻酔科医が
ペインクリニシャン、そして緩和ケア医
となって、日本臨床麻酔学会誌
26:18-24, 2006 (査読無)
- [学会発表] (計 1 件)
1. Shimoyama, M., Kuwaki, T. and
Shimoyama, N., Endocannabinoids are
involved in the pain modulation by
orexin, 12th World Congress on Pain,
Glasgow, Aug. 20th, 2008.
- [図書] (計 5 件)
1. 下山恵美、高橋秀徳、下山直人：鎮痛補
助薬、臨床緩和医療薬学(編者：日本緩
和医療薬学会)、真興交易(株)医書出版
部 p78-92, 2008
 2. 大上俊彦、門田和気、下山恵美、下山直
人：睥がんの疼痛マネジメント、睥が
ん標準化学療法の実際(編者：奥坂拓志)、
金原出版、p59-61, 2008
 3. 下山恵美、下山直人：疼痛管理、みんな
に役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床
(編者：神田善伸)、医薬ジャーナル社、
p299-302, 2008

4. 下山直人、鈴木正寛、下山恵美：疼痛のメカニズム、癌緩和ケア（東原正明編著）、振興医学出版社、p6-9、2008
5. 下山恵美、下山直人：緩和医療1. オピオイドの使い方は？ EBM 呼吸器疾患の治療（永井厚志、吉澤靖之、大田健、江口研二編集）、中外医学社、p405-408、2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下山 恵美 (SHIMOYAMA MEGUMI)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号：10206253

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし