

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2010  
 課題番号：19390407  
 研究課題名（和文）内因性大麻受容体活性化による鎮痛機構の神経科学的基盤と難治性がん疼痛治療への応用  
 研究課題名（英文）Mechanisms of endogenous cannabinoid receptor activation-induced analgesia and its application to intractable cancer pain  
 研究代表者  
 川股 知之（KAWAMATA TOMOYUKI）  
 信州大学・医学部・准教授  
 研究者番号：80336388

研究代表者の専門分野：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：がん疼痛，大麻，鎮痛

### 1. 研究計画の概要

#### 目的

- (1) 内因性大麻受容体活性化による鎮痛作用の神経科学的基盤の解明
- (2) 大麻（カンナビノイド）受容体作動薬の難治性がん疼痛治療応用

#### 内容

骨がん疼痛モデルマウスと正常マウスを用いて次の事項を検討する。

- (1) 脊髄でのカンナビノイド受容体と内因性カンナビノイド合成酵素の発現と分布解析
- (2) 内因性カンナビノイドによる侵害情報伝達制御とがん疼痛制御の解析
- (3) カンナビノイド受容体作動薬の鎮痛作用
- (4) カンナビノイド受容体作動薬のシナプス伝達に及ぼす作用

### 2. 研究の進捗状況

- (1) 脊髄でのカンナビノイド受容体（CB1）の発現と分布解析

脊髄において CB1 は脊髄後角表層，dorsolateral funiculus，中心管周囲に密に発現した。末梢からの痛み情報が修飾・統合される脊髄後角表層では第Ⅰ層，Ⅱ層外側，およびⅡ層内側腹側に強い発現が観察された。脊髄後角表層では末梢神経終末ではなく，脊髄介在神経に発現していた。さらなる解析では興奮性脊髄介在神経の軸策終末に特異的に発現することが明らかとなった。これらの CB1 の発現・分布は骨がんモデルマウスと正常マウスで同様であった。

- (2) CB1 作動薬による脊髄 CB1 活性化による鎮痛作用

CB1 作動薬のクモ膜下投与による脊髄 CB1

活性化により正常マウスでは侵害性熱刺激による痛みに対して鎮痛効果が観察された。骨がん疼痛モデルマウスにおいても自発痛および体動時痛の両方に鎮痛効果が認められた。しかしながら，内因性大麻代謝酵素の阻害によって，鎮痛効果は観察されなかった。

- (3) カンナビノイド受容体作動薬のシナプス伝達に及ぼす作用

正常マウスと骨がん疼痛モデルマウスで脊髄神経の電気生理学的解析をおこなった。正常マウスおよび骨がんモデルマウスから脊髄スライス標本を作成し，一部では後根を付した脊髄スライス標本を作製した。ブラインドホールセルパッチクランプ法を用いて，脊髄第Ⅱ層の介在神経より miniature EPSC (mEPSC)，spontaneous EPSC (sEPSC)，グルタミン酸受容体作動薬投与による evoked EPSC (eEPSC)，および後根刺激による eEPSC を記録した。sEPSC，mEPSC，eEPSC ともにモデルマウスでは正常マウスに比べ有意に大きな振幅を示した。後根刺激により惹起される eEPSC の解析では C 線維刺激による単シナプス性の入力を受ける介在神経の数と A $\delta$  線維および C 線維からの多シナプス性入力を受ける介在神経の数がモデルマウスで有意に増加した。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。  
 3年間で計画概要 内容の(1)，(3)，(4)を終了し，H22年度に(2)を実施することにより計画は達成されるため。

### 4. 今後の研究の推進方策

現在まで，計画は順調に遂行されているため，これまでの研究体制で今年度も実施する。

5. 代表的な研究成果  
(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5件)

1. Kawamata T, Wenjin J, Yamamoto J, Niiyama Y, Furuse S, Omote K, Namiki A. Involvement of TRPV1 in endothelin-1-induced pain-like behavior. *Neuroreport* 2009; 20: 233-237.
2. Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Furuse S, Namiki A. SB366791, a TRPV1 antagonist, potentiates analgesic effects of systemic morphine in a murine model of bone cancer pain. *Brit J Anaesth* 2009; 102: 251-258.
3. Furuse S, Kawamata T, Yamamoto J, Niiyama Y, Omote K, Watanabe M, Namiki A. Reduction of bone cancer pain by activation of spinal cannabinoid receptor 1 and its expression in the superficial dorsal horn of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *Anesthesiology* 2009; 111:173-186
4. Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, Omote K, Namiki A. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience* 2008;151: 843-53.
5. Kawamata T, Ji W, Yamamoto J, Niiyama Y, Furuse S, Namiki A. Contribution of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 to endothelin-1-induced thermal hyperalgesia. *Neuroscience* 2008;154:1067-1076.

[学会発表] (計5件)

1. Niiyama Y, Kawamata T, Niiyama Y, Furuse S, Namiki A. Analgesic effects of a novel TRPV1 antagonist and its interaction with morphine on bone cancer pain. 12<sup>th</sup> World Congress of Pain. 2008.8.17-22 Glasgow, UK.

2. Kawamata T, Furuse S, Yamamoto J, Namiki A. Expression of phospholipase C $\beta$ 3 and  $\beta$ 4 in the spinal cord. 12<sup>th</sup> World Congress of Pain. 2008.8.17-22 Glasgow, UK.
3. Furuse S, Kawamata T, Niiyama Y, Yamamoto J, Kiya T, Namiki A. Effects of activation of spinal cannabinoid system on bone cancer pain. The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. 2008.11.15-19 Washington D.C., USA
4. Kiya T, Ninomioya T, Kawamata T, Furuse S, Namiki A. Change of TRPM8 expression in a rat model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. 2008.11.15-19 Washington D.C., USA
5. Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Namiki A, Iwamoto Y and Yoshimura M. The behavioral and electrophysiological analysis of spinal nociceptive transmission in a murine model of bone cancer pain. The 3rd Asian Pain Symposium. 2008.7.18-19 Fukuoka, Japan

[図書] (計3件)

1. 川股知之, 表 圭一, 並木昭義. 慢性疼痛動物モデルの作り方. 神経障害性疼痛の基礎と臨床 I. S73-S79, 2009
2. 川股知之. I. オピオイド製剤の解説 3. 硫酸モルヒネ細粒 (モルペス®細粒). オピオイド研究と臨床応用の課題. 並木昭義編. 東京, 真興交易 (株) 医書出版部. 2008 ; 29 : S550-S553.
3. 山本 純, 川股知之, 新山幸俊, 表 圭一, 並木昭義. 骨がん疼痛モデルにおける MOR1 発現とモルヒネ鎮痛効果. オピオイド研究と臨床応用の課題. 並木昭義編. 東京, 真興交易 (株) 医書出版部. 2008 ; 29 : S339-S348.