

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09380

研究課題名(和文)破骨細胞をターゲットとした骨がん痛メカニズムの解明：新規の骨がん痛治療法の開発

研究課題名(英文)Elucidation of bone cancer pain mechanism targeting osteoclasts: To develop of a novel bone cancer pain treatment

研究代表者

栗山 俊之 (KURIYAMA, Toshiyuki)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10405467

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では(1)骨転移による痛みを抱えている患者に対してデノスマブという薬剤を投与して痛みと骨吸収マーカーの変化を経時的に観察する臨床研究でヒトでの急性効果を明らかにし、(2)骨転移による痛みを引き起こした実験動物を用いてデノスマブによる鎮痛のメカニズムを解明を行う予定であった。しかし、デノスマブは骨転移を有するがん患者の有害事象の発生率を低下させることはこれまでの報告からも明らかでない。骨転移による痛みを抑制する急性効果は期待できるものではなかった。基礎研究からは、デノスマブによる骨転移による痛みに対する鎮痛効果の可能性の有無について迫ることができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国では、がん患者の増加とがん治療の進歩によって、長期間にわたり治療を受けるがん患者が急増している。がん患者の生活の質を妨げる一番の大きな要因は痛みで、特に治療困難な痛みとして骨転移による痛みがある。そのため骨転移による痛みの治療法を開発することは喫緊の課題といえる。骨転移を引き起こすには破骨細胞の役割が重要とされている。破骨細胞の活性化を抑制するデノスマブという薬剤に、骨転移による痛みの軽減効果がないかを明らかにすることが本研究の主な目的だった。しかし本薬剤では痛みを十分に抑える効果は認められなかった。今後、骨転移の痛みの治療法開発にあたって、他のアプローチが必要となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we planned to (1) clarify the acute effect of Denosumab in humans through a clinical study in which patients with bone cancer pain were treated with Denosumab and changes in pain and bone resorption markers were observed over time, and (2) elucidate the analgesic mechanism of Denosumab in a bone cancer pain model mouse. However, although it is clear from previous reports that Denosumab reduces the incidence of bone-related adverse events in cancer patients, the acute effect of Denosumab in relieving bone cancer pain was not expected. The basic research did not allow us to determine whether Denosumab has a potential analgesic effect on bone cancer pain.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：緩和医療

キーワード：骨がん痛 デノスマブ 破骨細胞

## 1. 研究開始当初の背景

わが国では、がん患者の増加とがん治療の進歩によって、長期間にわたり治療を受けるがん患者・がんサバイバーが急増している。がん患者の Quality of Life (QOL) を妨げる一番の大きな要因は痛みで、特に治療困難な痛みとして骨がん痛がある。

骨がん痛の基礎研究により、活性化破骨細胞が骨がん痛発現に重要な役割を果たしていることが想定されている。すなわち、活性化破骨細胞は酸を分泌し、酸感受性侵害受容器を興奮させることが骨がん痛の機序の一つであるが想定されている。しかしながら、破骨細胞をターゲットした鎮痛法の有効性は現在のところ明らかになっていない。

近年、破骨細胞抑制薬として receptor activator for nuclear factor  $\kappa$  B ligand (RANKL) を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であるデノスマブが開発され、骨関連有害事象の抑制効果が確かめられているが、急性の鎮痛効果は明らかになっていない。本研究では、デノスマブが、骨がん痛を抑制する急性効果を有するのか、また、その効果に破骨細胞からの酸分泌と酸感受性侵害受容器活性化が関与しているのかを臨床研究と動物研究で明らかにする。その結果、破骨細胞をターゲットとした治療の有効性を確立することであった。

## 2. 研究の目的

わが国ではがん患者が増加しており、新たにがんと診断される国民は年間約 101 万 4000 人にのぼっている (がんの統計 '17.2018)。近年、がん治療の急速な進歩にともなって罹病期間が長期化しているため、がんと共生しながら生活しているがん患者、いわゆる“がんサバイバー”が増加している。そのため、がん患者の生活の質の向上が強く求められている。

がん患者の生活の質に最も影響を与える要因は痛みである。現在、標準的がん疼痛治療法として、モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬を中心とした WHO 方式がん疼痛治療法が広く普及している。WHO 方式がん疼痛治療法の導入により 70 ~ 90% の患者は痛みが緩和されるが (Zech DF. Pain, 1995) 骨がん痛はオピオイド抵抗性であり WHO 方式がん疼痛治療法によっても十分な鎮痛は得られない。特に、乳がん・前立腺がんの罹病期間が長く骨転移の頻度が極めて高く、骨転移がおきると患者の生活の質は著しく損なわれる。そのため、骨がん痛治療の開発は、喫緊の課題となっている。

骨転移による痛みのキープレーヤーが破骨細胞である。破骨細胞の活性化により骨破壊が生じ、骨折による痛みが起きる。しかしながら、骨転移を合併した患者では明らかな骨折がなくとも痛みを訴える。その原因として、活性化破骨細胞から分泌される酸感受性侵害受容器を活性化することが示されている。したがって、破骨細胞は、骨破壊による間接的な痛みだけでなく、酸分泌による直接的な痛みも引き起こす (Yoneda T, Biochim Biophys Acta. 2015)。したがって、破骨細胞をターゲットとした治療は、明らかな骨折・骨破壊が観察されない初期の痛みから骨折による痛みまで有効である可能性がある。しかしながら、骨折・骨破壊が観察されない痛みで破骨細胞をターゲットとした治療が有効であるかは不明である。

デノスマブは、receptor activator for nuclear factor  $\kappa$  B ligand (RANKL) を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。RANKL は、破骨細胞および破骨細胞前駆細胞表面の RANK に結合する破骨細胞の形成、機能、生存に必須のメディエーターである。デノスマブは RANKL を特異的に阻害することによって破骨細胞活性化を抑制する。

デノスマブを投与することによって、骨吸収を抑制し、骨破壊の進行を抑え、骨関連事象の発現を減少させることにより、痛みが悪化するまでの期間および中程度～高度の痛みが出現する期間を有意に延長させる (Cleeland CS, Cancer. 2013)。したがって、デノスマブは、骨破壊を抑制することで間接的鎮痛効果を有し、投与開始から鎮痛効果発現まで数週間かかると考えられている。一方で、破骨細胞から酸分泌を抑制することによる鎮痛効果は投与後直後に得られることが予想されるが、急性鎮痛効果については検討されていない。

本研究の目的は、デノスマブの急性鎮痛効果を臨床的に確認し、動物実験でその機序を明らかにすることだった。

## 3. 研究の方法

#### 【臨床研究】

2020年4月1日から2021年3月31日までの1年間に緩和ケアチームが介入した患者242名のうち、明らかな骨折がないが骨痛を訴える患者を対象として、デノスマブを120mg投与された患者に対して、その後の4週間までの痛みの強さと痛みの性状を評価する後ろ向き研究をおこなった。また、242名のうち骨転移を有していた患者の痛み・鎮痛薬の使用状況も調査した。また、同期間のうちデノスマブを投与した患者で骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン、尿中Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド、尿中Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド、血中酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5bを測定した患者についても、後ろ向き調査をおこなった。

#### 【基礎研究】

体重20-25gのC3H/HeJ雄性マウスに左大腿骨骨髄内にosteosarcoma細胞を移植して骨がん痛モデルマウスを作成した。osteosarcoma細胞移植3週間後には明らかな骨折がなく、痛み関連行動がピークに達して安定することが確認された。そのため、今回の基礎研究は骨がん痛モデルマウスとして、osteosarcoma細胞移植3週間後に一連の基礎実験をおこなった。この骨がん痛モデルマウスにデノスマブ(溶媒のみ、0.2、1.0 or 5.0 mg/kg)皮下投与し、経時的に自発疼痛関連行動、動作時疼痛関連行動評価をおこなった。自発疼痛関連行動は足舐め行動、足振り行動に費やす時間を測定する。動作時疼痛関連行動は自発的歩行時の患側下肢の使用状況および立位時の患肢使用状況を点数化することによって評価した。

## 4. 研究成果

本研究の臨床研究調査期間で緩和ケアチーム介入患者242名のうち、25名がデノスマブを投与されていた。これら25名の患者のデノスマブ投与後に手術を要する骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症をきたしたものはなかった。しかしながら、デノスマブ投与4週間以内という短期間ではデノスマブによる鎮痛効果は明らかにできなかった。調査対象になった患者はほぼすべての患者において、鎮痛薬のみならず放射線治療・手術療法・ビスフォスフォネート製剤の投与なども併用していた。また、骨吸収マーカーの変動と痛みの変化が一致していないことも確認された。以上のことから、デノスマブによる急性鎮痛効果は大きいものではないことが示唆された。また、一方デノスマブによる鎮痛効果が確認できなかった要因として、デノスマブによる鎮痛効果が他の併用療法によってマスクされてしまった可能性も示唆された。

本臨床研究では、骨転移痛を有する患者に対して使用したオピオイド鎮痛薬の投与量も調査したが、痛みのために日常生活を妨げられているにもかかわらず投与されていたオピオイド鎮痛薬は経口モルヒネ換算量にして、30 [0-82.5] mg/日(中央値[四分位])のみであったことが明らかになった。

基礎研究では、デノスマブ(溶媒のみ、0.2、1.0 or 5.0 mg/kg)皮下投与後から、足舐め行動、足振り行動を調査した。しかしながら、自発疼痛関連行動、動作時疼痛関連行動を示す、足舐め行動、足振り行動に変化を見出すことはできなかった。

以上のことから、本研究からは、デノスマブによる鎮痛効果の機序のみならず、デノスマブ投与による急性の鎮痛効果も明らかにすることはできなかった。

もともと、本研究の着想は、オピオイド鎮痛薬に対して対処困難である骨転移による痛みを軽減させるための新たな治療法を開発することだった。治療困難な骨転移による痛みを軽減させるための1つの手段としてデノスマブに着目したという経緯があった。手術を要する病的骨折、脊髄圧迫によって痛みの増強を抑える効果は十分にあるが、現在訴えている痛みを軽減させることを目的としてデノスマブを投与することに臨床的意義は乏しいと考えられる。

今回の臨床研究では、骨転移を有するすべての患者に対してオピオイド鎮痛薬によって痛みの軽減を図っていた。安静時痛のコントロールは軽減させることができても、体動時の単一のアプローチでは困難で、それよりもむしろ、デノスマブ投与をはじめ、放射線治療・ビスフォスフォネート製剤・手術療法・理学運動療法などを融合させることがより重要であることも明らかになった。

今後の展望として、骨転移による痛みを軽減させるための方法としては、デノスマブ投与という

単独の方法ではなく、これらの薬剤の組み合わせ、放射線治療とデノスマブとの併用療法というさまざまなアプローチ法を見出すことが求められることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗山俊之
2. 発表標題 骨転移による痛みの問題点
3. 学会等名 第14回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	川股 知之  (Kawamata Tomoyuki)  (80336388)	和歌山県立医科大学・医学部・教授    (24701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------