

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月20日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592025

研究課題名（和文） 緩和医療におけるオレキシンの意義

研究課題名（英文） Possible usefulness of orexin in palliative care

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（和文）：

視床下部ペプチドであるオレキシシン(OX)は食欲や覚醒状態に関わっており、鎮痛も持つ。食欲増進、覚醒、鎮痛のいずれの作用もがん患者の緩和医療に有用である可能性がある。本研究ではOXの鎮痛機序、モルヒネによる鎮静に対する覚醒効果、化学療法薬による食欲不振に対する食欲増進効果を動物を用いて検討した。OXは脳内に作用し、カナビノイド受容体を介して鎮痛効果を発揮することが示唆された。OXはモルヒネの鎮静効果に拮抗し、覚醒をもたらすことが示された。OXは化学療法薬による食欲不振に対する食欲増進効果は示さなかった。

研究成果の概要（英文）：

The hypothalamic peptide, orexin, plays important roles in wakefulness and appetite, and also has analgesic properties. These effects of orexin may be useful in palliative care. In the present study we investigated the mechanisms of action of the analgesic effects of orexin and examined whether orexin can reverse sedative effects of morphine. In addition, we studied the effects of orexin on appetite loss due to chemotherapeutic agents. We showed that orexin acts in the brain to produce analgesia and this involves the release of endocannabinoids. Furthermore, orexin attenuated the sedative effect of morphine, but did not reverse appetite loss due to cisplatin.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：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：疼痛管理学、オレキシシン、緩和医療、鎮痛、モルヒネ、鎮静、食思不振

1. 研究開始当初の背景

オレキシシンは近年報告された神経ペプチドで視床下部のニューロンでのみ産生され

る。オレキシシンニューロンの軸索は視床下部から中枢神経系に広く投射し、多彩な生理学

的現象に関与している。中でも、オレキシンは食欲や覚醒状態に関わっていることが知られている。また、我々はオレキシンには鎮痛作用があり、内因性疼痛抑制機序に関与していることを示した。このようなオレキシンの作用である食欲増進、覚醒、鎮痛はいずれもがん患者の緩和医療に有用である可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、オレキシンの鎮痛作用の機序を探求すると同時に、がん性疼痛治療のため投与されるオピオイドによる鎮静および化学療法による食欲不振に対するオレキシンの効果を検討し、緩和医療におけるオレキシンの有用性を見出すことを目的とした。

(a) オレキシンの鎮痛効果の機序について過去の検討でオレキシンは内因性疼痛抑制系に関与していることが明らかにしたが、内因性疼痛抑制系の中でオレキシンの作用部位および作用機序は明らかになっていない。そこで、本研究ではオレキシンの作用が主として脳内なのか、また脊髄なのかを明らかにし、脳内であれば下行性鎮痛系に大きく関与し、オレキシンの受容体も存在する中脳水道周囲灰白質の関与を検討する。さらに、オレキシンがどのような受容体系を介して鎮痛効果を発揮しているのかも検討する。

(b) オピオイドによる鎮静に対する効果について

がん性疼痛治療の主軸をなすオピオイド性鎮痛薬は強力な鎮痛効果を持つが、その副作用は鎮痛が得られない投与量でも発現し、鎮痛に必要な十分な量のオピオイドを投与するには副作用対策は不可欠である。副作用のうち眠気は投与開始初期に出現しやすく、時間経過で軽減する場合もあるが、持続する場合は患者のQOLを低下させる。この眠気の積極的な治療法として、これまでアンフェタ

ミン様中枢神経刺激薬であるメチルフェニデートが用いられてきたが、うつ病治療薬としての乱用のためわが国では処方が制限され、緩和医療でも事実上使用できなくなった。このため、現在、オピオイドの眠気に対する有効な薬物療法はなく、新たな作用機序を持つ治療薬の開発が求められており、我々はオレキシンに着目した。睡眠からの覚醒に関わる神経系にはいわゆる上行性覚醒系とオレキシン神経系が知られている。上行性覚醒系は単一のものではなく脳幹部および視床下部から間脳、大脳辺縁系、新皮質に投射する複数の神経系である。オレキシン神経系も同様に間脳、大脳辺縁系、新皮質に投射するが、そのほかに上行性覚醒系の諸神経核にも投射することから、覚醒系全体を調節している可能性が考えられる。さらに、オレキシン投与によりバルビツレートの麻酔持続時間が短縮することや吸入麻酔薬による全身麻酔からの覚醒を促進することが報告されており、異なる原因による意識レベルの低下からの回復にオレキシン神経系の活性化が関与していることが示唆される。また、オレキシンを脳内に投与すると覚醒度が高まることも報告されている。以上よりオレキシンはオピオイドの眠気に有効である可能性は高いと考えられる。ラットにモルヒネなどのオピオイド受容体刺激薬の全身投与を行うと、行動上はもうろう状態を示し、脳波上はヒトのモルヒネ全身投与と同様の所見を示すことが報告されている。このためラットは患者でみられるオピオイドによる眠気のモデルとして有用と考えられる。そこで本研究ではラットを用いてオピオイドの全身投与による脳波と行動に対する効果を確認し、これに対するオレキシンA脳室内投与の影響を明らかにする。

(c) 化学療法による食思不振に対する効果

について

視床下部には古くより摂食中枢が存在することが知られており、近年摂食に関わる視床下部ペプチドが複数見いだされている。オレキシンもこの1つであり、これらの神経ペプチド相互の関係など、摂食に関する研究は近年特に肥満の治療法開発の観点から注目されている。これに対し、化学療法による食欲不振のメカニズムはいまだ十分解明されていないが、最近の研究ではサイトカインの関与が示唆されている。サイトカインがどのように食思不振を引き起こすかは不明だが、視床下部に対し直接作用するという報告もある。以上のことからがん終末期の食思不振には視床下部の摂食ペプチドによる調節機能の不全が関わっている可能性が考えられる。オレキシンAを正常動物に中枢神経投与すると摂食量の増加がみられるが、本研究では化学療法による食思不振動物モデルにおいてオレキシンAにより摂食量が増加するか否かを検討する。

3. 研究の方法

オレキシンの鎮痛効果の機序の検討

オレキシンの主たる作用部位が脳であるか脊髄であるかを検討するため、マウスに対しオレキシンAの側脳室内投与および脊髄くも膜下投与を行い、tail flick testにおける用量依存性鎮痛効果を検討した。また、全身麻酔下に定位脳固定装置を用いて、中脳水道灰白質にオレキシンAの微量注入を行い、tail flick testにおける鎮痛効果を検討した。

また、オレキシンの作用機序を検討するため、内因性疼痛機序に関わる各種神経伝達物質の受容体拮抗薬のオレキシン鎮痛への影響を検討し、オレキシンの作用機序への各受容体の関与の有無を検討した。検討する受容

体はオピオイド受容体、アドレナリン α 2受容体、アデノシン1型受容体、セロトニン5-HT₁/5-HT₂受容体、カナビノイド受容体1とした。

オピオイドの鎮静効果に関する検討

オピオイド受容体刺激薬のラットへの全身投与は脳波上 slow spindle burst やEEGの同期など徐波睡眠と類似の所見を示すと同時に、行動上はもうろう状態を示すことが報告されている。これはヒトのモルヒネ全身投与と同様であり、ラットへのモルヒネ投与は患者でみられるモルヒネによる眠気のモデルとして有用と考えられる。本研究ではラットを用いてモルヒネの全身投与を行い、脳波と行動量（筋電図により評価）に対する効果を確認し、これに対するオレキシン脳室内投与の影響を検討した。

実験の1週間前に全身麻酔下にラットに脳波電極と脳室内投与用カニューラの植え込みを行った。脳波電極は左右の側頭骨を通し、これを繋いだコネクターと左側脳室カニューラは頭蓋骨に歯科用セメントで固定した。脳波シグナルは増幅後、アナログ・デジタル変換し、パソコンにて解析した。実験装置は脳波測定中も自由に動き回れるようスイベル付きの透明な樹脂容器を用いた。まずモルヒネによる脳波および筋電図への影響を観察した。環境に十分順応させた後、ベースラインの脳波および行動量を1時間記録する。次いで実験装置からラットを取り出し、モルヒネまたは生理食塩水を皮下投与した。投与量はtail flick testでの急性疼痛に対する鎮痛量(10mg/kg)を用いた。投与後ラットを装置に戻し、さらに4時間記録を行った。投与後の脳波の評価は1分間ごとのslow spindle burstの数および高電位低頻度活動(HVLF)の有無で評価した。次に、ここで確認したモルヒネの脳波および筋電図に及ぼす

効果に対するオレキシンA (3 nmol) 脳室内投与の影響を検討した。モルヒネ投与 30 分後にオレキシンAまたは生食を側脳室カニューレより投与し、同様に脳波と筋電図を記録した。

化学療法による食思不振に関する検討

化学療法による食思不振のマウスモデルを作成し、本モデルマウスの餌摂取量に対するオレキシンの効果を検討した。

マウス食思不振モデルの作成

抗がん薬であるオキサリプラチンもしくはシスプラチンを用いることとした。オキサリプラチンを 5、10、15mg/kg 投与し、餌摂取量および体重に対する効果を経時的に測定した。餌摂取量は暗サイクルの 12 時間に摂取する量とした。オキサリプラチンは高用量 (15mg/kg) では高度の体重減少がみられたにも関わらず、餌摂取量の低下は軽微であったため、シスプラチンを検討した。シスプラチンは 20mg/kg 投与し、同様の検討をし、有意な餌摂取量と体重の減少がみられたため、実験モデルとして採用した。

食思不振に対するオレキシンの効果の検討

上記の食思不振モデルにおける餌摂取量に対するオレキシンA投与の効果を検討した。食思不振モデルマウスおよび対照マウスにおいて、オレキシンAまたは生食を暗サイクル(19:00-7:00)開始直前に脳室内投与し、暗サイクル中の餌摂取量を測定した。オレキシンAの投与量は 0.3、1、3 nmol とした。

4. 研究成果

オレキシンの鎮痛効果の機序

脳室内投与では、オレキシンAは用量依存性に鎮痛効果を示し、高度の鎮痛効果が得られる容量でも、鎮静や hyperlocomotion などの副作用は見られなかった。これに対し脊髄くも膜下投与では、オレキシンAは脳室内投与での鎮痛量の 30 倍量の投与でも鎮痛効果が

見られなかった。以上より、オレキシンAの受容体は脊髄を含め中枢神経系に広く存在するが、鎮痛効果は脊髄ではなく、脳内の受容体の活性化によると考えられた。さらに脳内の作用部位を特定するため、特定部位におけるオレキシンAの微量注入を行った。下行性鎮痛系に大きく関与し、オレキシンAの受容体も存在する中脳水道周辺灰白質へのオレキシンAの微量注入では鎮痛効果は認められなかった。また、オレキシンAの脳室内投与による鎮痛効果は、オピオイド受容体、アドレナリン α 2受容体、アデノシン1型受容体、セロトニン5-HT₁/5-HT₂受容体の拮抗薬のいずれにも影響されなかったが、カナビノイド受容体1拮抗薬により減弱した。カナビノイド受容体1拮抗薬は、全身および脊髄くも膜下投与で効果があったが、脳室内投与では効果がなかった。以上より、オレキシンAの鎮痛効果は、脳内のオレキシン受容体の活性化により脊髄において内因性カナビノイドが放出されることを介すると考えられた。

オピオイドによる鎮静に対する効果

モルヒネ全身投与により行動量が減少し、脳波上は高電位低頻度活動が見られ、slow spindle burst が出現した。これらのモルヒネによる脳波上の変化はオレキシンの投与により抑制され、行動量の低下も回復した。以上により、オレキシンはモルヒネによる鎮静作用や眠気に対して有効である可能性が示唆された。

化学療法による食思不振に対する効果

オキサリプラチン腹腔内投与では、高用量で体重減少が見られたが、餌摂取量の低下は軽微であり、オレキシン脳室内投与の効果を明らかにすることができなかった。このため、化学療法薬をオキサリプラチンからシスプラチンに変更して実験を継続した。シスプラ

チン腹腔内投与ではオキサリプラチンに比べ餌摂取量の低下は大きく、食思不振モデルとして有用と考えられた。このモデルにおいて、オレキシシン A または生食を暗サイクル開始直前に脳室内投与し、暗サイクル中の餌摂取量へのオレキシシンの用量依存性の効果を調べた。この結果、鎮痛効果を示す容量の 10 倍量投与でも、餌摂取量の増加は見られなかった。よって、シスプラチンなどの化学療法薬による食思不振に対して、オレキシシンは効果が期待できないと考えられた。

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 17 件)

1. Shimoyama, M., Toyama, S., Tagaito, Y. and Shimoyama, N., Endogenous endomorphin-2 contributes to spinal-opioid antinociception, *Pharmacol.* 89 (2012)145-148. (査読有)
2. 下山直人、下山恵美: 《トータルペイン》社会的苦痛。麻酔 60(9):1032-1036, 2011 (査読無)
3. 下山恵美、下山直人: 今後がん疼痛に使用が検討されているオピオイド フェンタニル速放性製剤、複合性オピオイド製剤。プロフェッショナルがんナーシング 1(4):505-508, 2011 (査読無)
4. 下山直人、尾澤芳子、下山恵美: 癌性疼痛—頭頸部癌。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83(3):208-212, 2011 (査読無)
5. 下山直人、尾澤芳子、下山恵美: がんの痛みの評価とその治療法。東京都医師会雑誌 64(1):49-53, 2011 (査読無)
6. 下山直人、下山恵美: 頭頸部がん患者の緩和ケア。頭頸部外科 20(2):113-118, 2011 (査読無)
7. 下山恵美、下山直人: 消化器癌終末期の疼痛管理。臨床外科 65(9):1224-1230, 2010 (査読無)
8. 下山恵美、尾澤芳子、下山直人: がん疼痛緩和の個別化医療をサポートする新たな製剤開発 WHO が定めたエッセンシャル・メディシン「メサドン」。薬局 61(10):3252-3255, 2010 (査読無)
9. 下山恵美、尾澤芳子、下山直人: がん性疼痛とその治療—骨盤内腫瘍に対するニューロパシクペインへの対応。産婦人科治療 101(2):157-161, 2010 (査読無)
10. 下山恵美、高橋秀徳、下山直人: がん疼痛の薬物療法、鎮痛補助薬。ペインクリニック 31 (別冊春号): S83-S93, 2010 (査読無)
11. 下山直人、高橋秀徳、下山恵美: がん対策基本法とがん疼痛緩和の現状。ペインクリニック 31 (別冊春号): S3-S13, 2010 (査読無)
12. 下山直人、下山恵美: 頭頸部がん患者の緩和ケア。頭頸部外科 20(2):113-118, 2010 (査読無)
13. 橘谷エルナン、鈴木春子、下山恵美、下山直人: がんと統合医療 緩和医療。日本統合医療学会誌 3(1):42-46, 2010 (査読無)
14. 下山恵美: がんの痛みと鎮痛補助薬。帝京医学雑誌 32(3):199-204, 2009 (査読無)
15. 下山恵美、下山直人: サイコオンコロジー・緩和医療 緩和医療の位置づけ。日本臨床 67: 528-533, 2009 (査読無)
16. 下山直人、下山恵美: 臨床痛の要因分析: がんの痛みの病態生理、理学療法 26(8):1017-1024, 2009 (査読無)

17. 下山直人、下山恵美：がん性疼痛と緩和医療の進歩、日本医師会雑誌
138(6):1156-1157, 2009 (査読無)

〔図書〕(計2件)

1. 下山恵美、下山直人：WHO方式癌性疼痛治療法、癌性疼痛(編者：花岡一雄)、克誠堂出版、p 111-121、2010
2. 下山恵美、下山直人：疼痛対策、がん診療 update (跡見裕監修)、日本医師会、p 333-334、2009

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

田垣内祐吾 (TAGAITO YUGO)
帝京大学・医学部・准教授
研究者番号：90282475

松岡鐘文 (MATSUOKA KANEFUMI)
帝京大学・医学部・助教
研究者番号：80527739