

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 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：37111
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590252
 研究課題名（和文）モルヒネの耐性・精神依存形成を抑制する：バソプレシ受容体との関連性
 研究課題名（英文）Inhibition of the morphine-induced tolerance and psychic dependence: Relation to vasopressin receptors
 研究代表者
 高野 行夫（TAKANO YUKIO）
 福岡大学・薬学部・教授
 研究者番号：50113246

研究成果の概要（和文）：私たちは、脳のバソプレシ受容体拮抗薬（V1a・V1b 受容体）がモルヒネの耐性や依存を抑制するという興味深い現象を見出し、一部報告しました。

- (1) 神経障害痛モデル動物で、神経障害痛の発現に伴って、脊髄で CCL-1 および CCL-1 の受容体である CCR-8 の発現が変化していることを明らかにしました。さらに、CCL-1 中和抗体やミノサイクリンを髄腔内にあらかじめ投与すると、この神経障害痛が抑制されることを見出しました。
- (2) ヒトの痛みにより近いものとするために、「脳での痛みの経路」、帯状回 (ACC) に注目しました。その結果、帯状回のムスカリン M1 受容体が神経障害痛に関与していることを証明しました。
- (3) バソプレシ V1b 受容体は、脳でオピオイド受容体と共存化し、モルヒネ耐性に関与する adenylate cyclase 感受性を増強することを明らかにしました。さらに、V1b 受容体は、細胞内 ERK1 を介してこの adenylate cyclase 感受性を調節していることが証明されました。

研究成果の概要（英文）：Pain control is very important, because, for instance, even now 20 million people suffer from neuropathic pain. Although many basic science and clinical researchers have made efforts to control pain, the mechanism of pain is unfortunately not fully understood.

Even today, morphine, a prototypical opioid, is useful medicine to relieve severe pain. However, repeated or continuous use of morphine and other opioids are associated with a potential risk of analgesic tolerance, which requires an increase in the dose to maintain the same efficacy. In this research, therefore, we examined (1) the mechanisms of neuropathic pain and (2) the tolerance development to morphine

The findings in this project may cast new light on clinical use of morphine in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
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：基礎医学・薬理学一般

キーワード：モルヒネの耐性・バソプレシ受容体・脊髄・痛み・サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

「疼痛」は、人の QOL を低下させる大きな

要因です。近年、高齢化、ガンや糖尿病の増加に伴い、世界中で約 2000 万人が神経因性

疼痛に苦しんでいます。それゆえ、痛みを和らげる医療は切に求められており、21世紀の課題でもあります。そこで、『痛みからの解放を目指して』を目標に、モルヒネの耐性と精神的依存に注目しました。一連の研究から、私たちは、大変興味深いことに、脳のバソプレシン受容体拮抗薬がモルヒネの耐性や依存に関与していることを見出しました。

2. 研究の目的

私たちは、脳のバソプレシン受容体拮抗薬 (V1a・V1b受容体) がモルヒネの耐性や依存を抑制するという興味深い現象を見出し、一部報告しました。本研究では、その画期的な成果を深く追求して、『痛みからの解放を目指して』を目標に、研究を展開しました。特に、次の2点に焦点を当てました。

- ① なぜバソプレシン拮抗薬がモルヒネの耐性と依存性を抑えるか。そのメカニズムを解明しました。
- ② ヒトの痛みにより近いものとするために、「脳での痛みの経路」に注目し、いくつかのモデル動物を作製し、研究を進展させました。

その研究成果を基に、「ヒトの疼痛緩和」の観点から、モルヒネの新たな使用法を提案し、かつ薬剤開発へと発展させます。

3. 研究の方法

動物を用いての痛みの評価は、主に次の方法で行ないました。熱刺激に対しては、Hot plate 法や Tail flick 法で評価しました。機械刺激に対しては、von Frey テスト法で行ないました。

神経障害痛モデル動物を作製し、グリア細胞やサイトカインとの関連性について研究しました。

モルヒネの精神依存の実験は、Conditioned Place Preference (CPP) 法で行ないました。

4. 研究成果

(1) 神経障害痛におけるグリア細胞やサイトカインとの関連性

神経障害痛モデル動物を用い、グリア細胞やサイトカインとの関連性について研究を進展させました。とりわけ、ケモカインの1つである chemokine ligand 1 (CCL-1)の役割について注目し、神経障害性疼痛発現への神経およびグリア細胞との連関について検討をしました。

その結果、神経障害痛モデルマウスで、アロディニアの発現に伴って、脊髄で CCL-1 および CCL-1 の受容体である CCR-8 の発現が変化していることを明らかにしました。さらに、CCL-1 中和抗体やミノサイクリンを髄腔内にあらかじめ投与する

と、この神経障害痛が抑制されることを見出しました。

この研究は、モルヒネでも痛みを抑えることのできない、**慢性的に激しい痛み**に苦しむ多くの患者さんに対して、**新しい薬剤開発に光を投げかける**ことと思います。また、将来さらにさらなる疼痛発現メカニズムの解明につながり、神経障害性疼痛の予防・治療戦略として大変有益であると思います。2013年5月カナダ、トロントでの第4回国際神経障害性疼痛会議で発表されます。

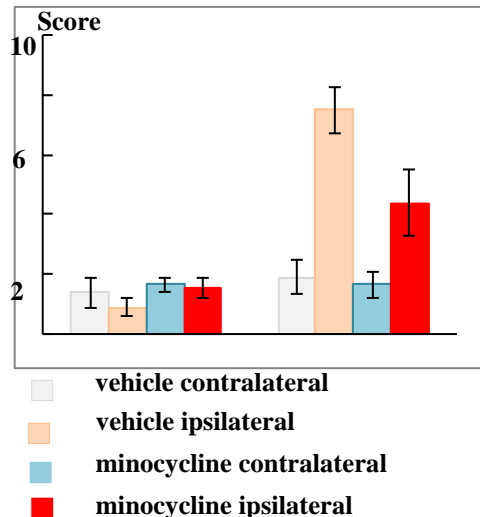


図1 神経結紮後の機械的アロディニアに対するミノサイクリンの効果

(2) 帯状回ムスカリン受容体と神経障害痛

ヒトの痛みにより近いものとするために、「脳での痛みの経路」、特に帯状回 (ACC) に注目しました。帯状回は痛みを伝える中継点で、その役割が注目されています。

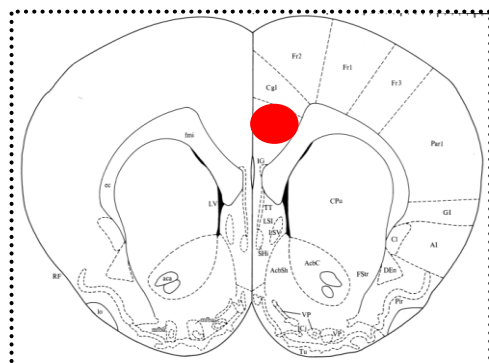


図2 Very interestingly, microinjection of muscarinic agonist into the ACC reduced the PSLN-induced allodynia.

神経障害痛モデル動物を用い、その動物の帯状回にムスカリン M1 受容体アゴニストの McN-A-343 を投与すると、神経障害痛が抑制されました。さらに、受容体研究などから、帯状回のムスカリン M1 受容体が存在し、GABA ニューロンと連携していることが証明されました。これらの結果を、イタリアでの IBRO で発表しました(2011, 7月)。

(3) バソプレシン受容体とモルヒネの耐性

本研究の主題である、脳のバソプレシン受容体拮抗薬 (V1a・V1b 受容体) がモルヒネの耐性や依存を抑制するという興味深い現象をすでに報告しています。そこで、この研究では、そのメカニズムを解明するために、分子生物学的、行動同薬理学的方法を用いて研究しました。

脳でのバソプレシン V1b 受容体は、オピオイド受容体と共存化するとモルヒネ耐性に関与する adenylyl cyclase 感受性を増強しました。モルヒネ耐性に関与する β -アレスチン欠損動物では、バソプレシンはモルヒネ耐性に関与する adenylyl cyclase 感受性が減弱しました。さらに、V1b 受容体は、細胞内 ERK1 を介してこの adenylyl cyclase 感受性を調節していることが証明されました。

詳細は、現在 Nature Neurosci に投稿準備中です。

この研究は、**モルヒネ連続投与による耐性を予防し、末期がんなどで激しい痛みから苦しむ多くの患者さんの痛みから開放をもたらす、これまでにない薬剤開発に新たな光を投げかけることと思います。**

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 4 件)

- ① Nozomi Akimoto, Kenji Honda, Daisuke Uta, Kaoru Beppu, Yuichi Ushijima, Yu Matsuzaki, Shigeto Nakashima, Mizuho A. Kido, Keiji Imoto, Yukio Takano & Mami Noda, CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury, Cell & Death Disease 査読有, (2013), in press.
- ② Kawano H, Katsurabayashi S, Kakazu Y, Yamashita Y, Kubo N, Kubo M, Okuda H, Takasaki K, Kubota K, Mishima K, Fujiwara M, Harata N and Iwasaki K., Long-Term Culture of Astrocytes Attenuates the Readily Releasable Pool of Synaptic Vesicles. PLoS ONE. 査読有, 7, (2012) e48034
- ③ Takasaki K, Uchida K, Fujikawa R, Nogami A, Nakamura K, Kawasaki C, Yamaguchi K, Morita M, Morishita K, Kubota K,

Katsurabayashi S, Mishima K, Fujiwara M, Iwasaki K., Neuroprotective Effects of Citidine-5-diphosphocholine on Impaired Spatial Memory in a Rat Model of Cerebrovascular Dementia., J Pharmacol Sci. 査読有 116, (2011) 232-237.

- ④ 秋元 望, 本多健治, 松本恵理子, 右田啓介, 牛島悠一, 高野行夫, 神経障害モデルにおけるミノサイクリンの抗アロペイニア作用、J. Japan Society of Pain Clinicians, 査読有, 17, (2010) 10-16.

[学会発表] (計 14 件)

- ① Kenji Honda, Nozomi Akimoto, Yuichi Ushijima, Ryo Saito, Mami Noda, Yukio Takano. Studies of spinal chemotactic cytokine ligand-1 (CCL-1) in neuropathic pain in mice., 4th International Congress on Neuropathic Pain, Toronto, Canada 2013 年 5 月 22-26 日
- ② Kenji Honda, Yuri Matsuda, Mao Yamanoue, Suguru Nakamizo, Noburu Honma, Ryo Saito, Yukio Takano., Cholinesterase inhibitors donepezil and galantamine reduces hypersensitivity in neuropathic pain by the central muscarinic receptors. 第 86 回日本薬理学会年会 福岡 2013 年 3 月 21-23 日
- ③ 興水崇鏡, 本多健治, 高野行夫, オピオイド鎮痛におけるバソプレシンの役割について 第 23 回バソプレシン研究会 東京 2012 年 1 月 12 日
- ④ Nozomi Akimoto, Kenji Honda, Daisuke Uta, Hidemasa Furue, Keiji Imoto, Yukio Takano, Mami. Noda., The relationship between CCL-1 and neuron/glia in the neuropathic pain model., Neuroscience 42nd Annual Meeting, New Orleans, USA, 2012 年 11 月 13-17 日.
- ⑤ 本多健治, 姫野翔子, 山之上真央, 松田ゆり, 森 結子, 斎藤 亮, 高野行夫, パクリタキセル誘導異痛症モデル動物におけるミノサイクリンの効果、第 85 回日本薬理学会年会 京都 2012 年 3 月 14-16 日.
- ⑥ 本多健治, 高野行夫, 末梢神経障害性疼痛モデル動物に対するミノサイクリンの効果 第 39 回 薬物活性シンポジウム 福岡 2011 年 11 月 21-22 日
- ⑦ Nozomi Akimoto, Kenji Honda, Yukio Takano, Mami Noda. The relationship between chemotactic cytokine ligand-1 and neuron/glia in the neuropathic pain model. 10th European Meeting on Glial Cell

Function in Health and Disease, Praha, Czech Republic, 2011年9月16日

- ⑧ Nozomi Akimoto, Kenji Honda, Kaoru Beppu, Masataka Ifuku, Yukio Takano, Mami Noda. The relationship between CCL-1 and neurons/glia-cells in the neuropathic pain model. 23rd Biennial Meeting of the International and the European Society for Neurochemistry, Athens, Greece, 2011年8月29日
- ⑨ Y. Takano, K. Honda, Y. Matsuzaki, R. Saito. Roles M1 receptors in the anterior cingulate cortex (ACC) in neuropathic pain. 8th IBRO World Congress Neuroscience, Florence, Italy. 2011年7月14-18日
- ⑩ 牛島悠一, 本多健治, 中島茂人, 福田雪絵, 末武亜依子, 姫野翔子, 斎藤 亮, 高野行夫, パクリタキセルによる末梢神経障害発生機序の解明, 第84回日本薬理学会年会 横浜 2011年3月22-24日
- ⑪ Y. Takano and K. Honda, Novel roles of central acetylcholine in pain modulation 20th Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology. Kagoshima 2010年11月26日
- ⑫ N. Akimoto, K. Honda, Y. Ushijima, S. Nakashima, M. Noda, Y. Takano, Chemotactic cytokine ligand-1 (CCL-1) contributes to neuropathic pain in mice. 40th Annual Meeting Society for Neuroscienc, San Diego, USA, 2010年11月13-17日
- ⑬ 本多健治, 松崎 雄, 中島茂人, 秋元 望, 牛島悠一, 斎藤 亮, 高野行夫 前帯状回ムスカリン受容体は GABA 作動性神経を介し疼痛閾値の上昇に寄与する。第63回日本薬理学西南部会 鹿児島 2010年11月26日
- ⑭ Y. Ushijima, Y. Matsuzaki, S. Nakashima, K. Honda, N. Akimoto, R. Saito, K. Higa, Y. Takano, Anti-allodynic effects on the tetracycline derivative antibiotic agents in neuropathic pain model of mice, 13th World Congress on Pain 2010, Montreal, Canada 2010年8月29日-9月2日

[図書] (計1件)

- ① 本多健治, 高野行夫, 学術情報協会, 書名; 慢性疼痛における薬剤選定と治療薬の開発、(2010年)、グリア系(神経障害性疼痛でのケモカインによるグリア間情報伝達、p344-347。

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高野 行夫 (TAKANO YUKIO)
福岡大学・薬学部・教授
研究者番号: 50113246

(2) 研究分担者

本多 健治 (HONDA KENJI)
福岡大学・薬学部・助教
研究者番号: 60140761

高崎 浩太郎 (TAKASAKI KOUTARO)
福岡大学・薬学部・助教
研究者番号: 70461506

(3) 連携研究者 ()