

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 6 月 14 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22792003

研究課題名（和文）顔面部癌性疼痛における三叉神経脊髄路核の神経—免疫系機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the nerve - immune system mechanism of facial cancer-induced pain in nucleus of spinal tract of trigeminal nerve.

研究代表者

布巻 昌仁 (NUNOMAKI MASAHITO)

九州歯科大学 歯科侵襲制御学分野 助教

研究者番号：10341489

研究成果の概要（和文）：末期ガン患者はしばしば治療困難な耐え難い痛みを訴える。特に、口腔顔面領域に発生するガン性疼痛は重篤な状態に陥りやすい。それゆえ、一刻も早い効果的な鎮痛法の開発が望まれるが、いまだガン性疼痛のメカニズムの詳細は明らかになっていない。本研究では顔面ガンモデルラットを作製し、口腔顔面領域におけるガン性疼痛の特性を明らかにする。

研究成果の概要（英文）：Many advanced and terminal cancer patients must cope with chronic pain. In orofacial cancer patients, pain can readily lead more severe symptoms than found in cancers of other regions. Because cancer pain is sometimes intractable, there is an urgent need to improve the quality of life of patients with incurable cancer and seek means to prevent the development of cancer pain. Therefore, to study effect of cancer on the trigeminal nerve, we have developed a rat facial cancer model and have revealed some characteristics in the mechanisms of facial cancer-induced pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：歯科

科研費の分科・細目：歯科麻酔

キーワード：癌性疼痛

1. 研究開始当初の背景

近年、さまざまな難治性神経疾患は、患者の生活の質低下、医療費高騰に大きな影響を及ぼしている。したがって、それら疾患の病態メカニズムの解明とそれに基づく治療法の確立が極めて急務と考えられる。神経障害性疼痛や癌性疼痛などの慢性疼痛も例外ではなく未だ有効な治療法が無い。本研究では顔面ガンモデルを作製し、ガン性疼痛のメカニズムを解明する。

2. 研究の目的

本研究では癌性疼痛の分子機構解明を脊髄の神経—グリア相互作用の時系列的・局所的变化の解明によって、神経栄養因子誘導による治療が予防的および慢性期に応用できるか否かの基礎的知見を得る。また、脊髄ニューロン死の機序の解明を脊髄三叉神経核脊髄路核で神経細胞の apoptosis 有無や c-fos 遺伝子発現やマイクログリアとの関係を明

らかにする。

3. 研究の方法

実験動物として Wister 系ラットを用い、チオペンタール腹腔内投与による麻酔下に、右側上顎骨部分に 1 ml 注射器にて Wister 系ラット由来乳癌細胞 (Walker 256B carcinocarcinoma ; 2×10^6) を注入し、癌性疼痛モデルを作製する。ガン性疼痛モデルを用い、モルヒネ、NSAID(非ステロイド性消炎剤)をくも膜下腔に投与して鎮痛効果を調べると共に、細胞修復を詳しく調べるため、1、3、7、14 日目に脊髄を摘出、凍結切片を作成、これらの組織切片に対して c-fos 遺伝子発現を in situ hybridization 法にて検討する。

4. 研究成果

癌性疼痛モデルにおいて、癌細胞接種後に自発痛が出現することを観察した。異常疼痛は時間経過とともに増悪し、アロディニアや痛覚過敏を示す領域は拡大された。この顔面癌モデルにおける異常疼痛の発生時期は、これまでに報告されるどのガン性疼痛モデルと比較しても圧倒的に発症が早かった。この結果は、口腔顔面部の癌患者における早期のガン性疼痛発症を反映していると考えられた。予備実験として、Walker256B 細胞が 1 日に 1 回程度で倍数分裂していることを確認した。ガン性疼痛モデルを用いた研究より、腫瘍増大や骨浸潤に伴った 2 次的炎症および圧迫や浸潤による神経障害がガン性疼痛の原因となっていることが示唆されたため、モルヒネ、NSAID(非ステロイド性消炎剤)をくも膜下腔に投与して鎮痛効果を調べると共に、細胞修復を詳しく調べた。顔面癌性疼痛モデルにおけるアロディニアに対して、抗炎症薬は非常に小さい抑制しか示さなかった。また、癌性疼痛に対するグリア細胞活性化の影響、自発痛の指標となる顔面グルーミング時間の延長ならびにアロディニアに対して、グリア細胞活性化抑制薬であるプロペントフィリンの投与はいずれも有意な抑制を示した。

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. Sago Teppei, Ono Kentaro, Harano Nozomu, Furuta-Hidaka Kazumi, Hitomi Suzuro, Nunomaki Masahito, Yoshida Mistuhiro, Shiiba Shunji, Nakanishi Osamu, Matsuo Kou, Inenaga Kiyotoshi ;

Distinct time courses of microglial and astrocytic hyperactivation and the glial contribution to pain hypersensitivity in a facial cancer model : ; Brain research , 1457 , 70-80, 2012

2. S. Shiiba, E. Sakamoto, T. Sago, H. Furuta, T. Yamamoto, Y. Tada, K. Yamaguchi, M. Yoshida, N. Harano and M. Nunomaki ; Effect of sweet solutions on pain tolerance threshold in pediatric oral mucosa : PEDIATRIC DENTAL JOURNAL 22(1), 1-5, 2012
3. 原野望, 布巻昌仁, 椎葉俊司 他 : 巨大な下顎骨骨腫による挿管困難症例にエアウェイスコープが有用であった症例 : 日本歯科麻酔学会雑誌, 40(1), 40-41, 2012
4. 布巻昌仁, 椎葉俊司, 左合徹平 他 ; カルバマゼピンが有効であった First Bite Syndrome の 2 症例 : 日本歯科麻酔学会雑誌, 第 4 1 巻掲載予定
5. 吉田充宏, 布巻昌仁, 椎葉俊司 他 ; 麻酔導入後に開口度の低下をきたした咀嚼筋腱・腱膜過形成症患者の 1 例 : 日本歯科麻酔学会雑誌, 40(2), 199-200, 2012
6. K. Hidaka, K. Ono, N. Harano, M. Nunomaki, S. Shiiba, O. Nakanishi, H. Fukushima and K. Inenaga ; Central glial activation mediates cancer-induced pain in a rat facial cancer model : Neuroscience, 180, 334-343, 2011
7. ガン性疼痛の発生メカニズム : 小野堅太郎, 布巻昌仁, 椎葉俊司 他 ; 九州歯科学会雑誌, 65(3), 60~67, 2011
8. 山田史子, 椎葉俊司, 布巻昌仁 他 ; ラット炎症性疼痛の機構に脊髄神経—グリア相互作用が関与する : 九州歯科学会雑誌, 64(6), 201-207, 2011
9. 椎葉俊司, 布巻昌仁 他 : 簡便な三叉神経傷害程度と予後の予測法 : 日本歯科麻酔学会雑誌, 39(1), 31~35, 2011
10. 聴覚誘発反応測定装置の静脈内鎮静法への応用 : 布巻昌仁, 椎葉俊司 他 ;

日本歯科麻酔学会雑誌, 39(1), 53~54, 2011

11. 布巻昌仁, 椎葉俊司 他 ;九州歯科大学における静脈内鎮静法の検討 : 日本歯科麻酔学会雑誌, 39(2), 169~176, 2011
12. 長畑佐和子, 椎葉俊司, 布巻昌仁 他 ; 骨形成不全患者の集中歯科治療に対する全身麻酔経験 : 日本歯科麻酔学会雑誌, 39(2), 202~203, 2011
13. 河原博, 布巻昌仁, 椎葉俊司 他 ; グライドスコープによる経鼻気管挿管一開口障害症例への使用経験 : 日本歯科麻酔学会雑誌, 38(1), 35~38, 2010
14. 山本徹, 布巻昌仁, 椎葉俊司 他 ; エアウェイスコープによる経鼻挿管を行う際のイントロク先端位置に関する研究 ; 日本歯科麻酔学会雑誌, 38(2), 187~192, 2010

[学会発表] (計 11 件)

1. Masahito Nunomaki, Teppei Sago, Kentaro Ono ; Glial activation in the medullary dorsal horn and its contributions to cancer-induced pain in a rat facial cancer model : 13th International Dental Congress on Anesthesia, Sedation and pain control(2012 2/29~3/2 Kona, Hawaii)
2. Toru Yamamoto, Nozomu Harano, Mitsuhiro Yoshida, Masahito Nunomaki, Shunji Shiiba, Seiji Watanabe ; Nociceptive mechanism via endothelin receptors in rat trigeminal ganglion neurons : The 40th Annual Meeting of the Japanese dental society of Anesthesiology (2012 10/4~10/6 Fukuoka)
3. Teppei Sago, Nozomu Harano, Masahito Nunomaki, Mitsuhiro Yoshida, Toru Yamamoto, Shunji Shiiba, Seiji Watanabe ; Time course of central glial activation in facial cancer model of rat. The 40th Annual Meeting of the Japanese dental society of Anesthesiology (2012 10/4~10/6 Fukuoka)
4. 布巻昌仁 椎葉俊司 他 : 糖尿病性末梢神経障害が原因と考えられる突発性 First

Bite Syndrome の 1 症例、口腔顔面痛学会、神戸、10 月 8~9 日、2011

5. 布巻昌仁・椎葉俊司・他 : First Bite Syndrome に対する治療経験、九州歯科麻酔シンポジウム、福岡、2 月 19 日、2011
6. 布巻昌仁・椎葉俊司 他 : 超短時間作用性麻薬性鎮痛薬の静脈内鎮静法への応用、九州歯科大学学会、福岡、5 月 28~29 日、2011
7. 原野望・布巻昌仁・椎葉俊司・他 : 歯科治療困難患者の傾向とその取り組み、九州歯科大学学会、福岡、5 月 28~29 日、2011
8. 原野望・布巻昌仁・椎葉俊司 他 : 歯科治療困難患者の傾向と行動調整法、日本歯科麻酔学会総会、神戸、10 月 8~9 日、2011
9. 山本徹・布巻昌仁・椎葉俊司・他 : 麻酔導入後に開口度の低下をきたした咀嚼筋・腱膜過形成症患者の 1 例、日本歯科麻酔学会総会、神戸、10 月 8~9 日、2011
10. 原野望・布巻昌仁・椎葉俊司 他 : 当科での全身麻酔科歯科治療の検討、日本障害者歯科学会総会、福岡、11 月 4~6 日、2011
11. 山本徹・小野堅太郎・布巻昌仁・椎葉俊司・他 : ラット三叉神経ニューロンにおけるエンドセリン B 受容体を介した細胞内カルシウム上昇 日本生理学会 2012 3 月 29 日

[図書] (計 1 件)

1. 仲西修・布巻昌仁 他 : 歯科鎮静法ハンドブック、永末書店、2011 年、62 頁

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

布巻 昌仁 (NUNOMAKI MASAHIKO)

九州歯科大学 歯科侵襲制御学分野 助教

研究者番号 : 10341489

(2)研究分担者

椎葉 俊司 (SHIIBA SHUNJI)
九州歯科大学 歯科侵襲制御学分野准教授
研究者番号：20285472

小野 堅太郎 (ONO KENTARO)
九州歯科大学 生理学講座 准教授
研究者番号：40316154