

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390374

研究課題名(和文) 難治性がん疼痛の脳での認知・制御機構の解明とそれに基づく新たな治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapies for cancer pain based on supraspinal mechanisms

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円、(間接経費) 4,260,000円

研究成果の概要(和文)：がん疼痛は十分に緩和されているとは言い難い。本研究では、難治性がん疼痛の1つである骨がん痛の上位脊髄機序を明らかにすることを目的とした。特に、扁桃体と下行性疼痛制御系の機能変化に注目し研究を行なった。その結果、骨がん疼痛状態では、扁桃体と下行性疼痛制御系の機能変化は起こらず、骨がん疼痛の形成・維持には末梢神経-脊髄神経系が重要であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Bone cancer pain is often debilitating, difficult to treat, and insufficiently relieved. In this study, we examined the supraspinal mechanisms of intractable bone cancer pain. To clarify the supraspinal mechanisms, we focused on amygdala and descending pain inhibitory system. We found that persistent intractable bone cancer pain did not affect the functions of amygdala and descending pain inhibitory system. Since we reported that bone cancer induced the functional changes of spinal neurons and peripheral neurons, the results of this study indicate that peripheral and spinal nervous systems rather than supraspinal system play an important role in development and maintenance of bone cancer pain.

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：骨がん痛

## 1. 研究開始当初の背景

近年のがん治療の飛躍的な発展にも拘わらず、わが国の死因の第一位はがんである。この現状を踏まえ、わが国ではがん治療だけでなくがん患者のQOL向上のために緩和医療の充実が求められている。特に痛みはがん患者のQOLに大きく影響するため最優先で緩和されるべき症状である。がん疼痛に対してオピオイドを中心としたWHO方式がん疼痛治療法の普及によって疼痛治療成績は向上したものの、病態によってはオピオイド抵抗性の難治性疼痛を呈し進行がん患者の約30%は疼痛コントロールが不良であることが明らかになっている。したがって、難治性がん疼痛の発生機序と新たな治療法の開発が急務である。これまでに我々は骨がん疼痛モデル動物を用いて末梢神経-脊髄神経レベルで難治性骨がん疼痛の機序と新たな治療法について研究を行ってきた。そして、難治性骨がん疼痛責任分子の同定、脊髄神経系の可塑的变化、モルヒネ抵抗性の機序解明、内因性大麻受容体活性化による鎮痛とその機序を末梢神経-脊髄レベルで明らかにしてきた。しかしながら、上位脊髄での骨がん疼痛の認知・維持・修飾については明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

本研究ではさらに難治性がん疼痛を深く理解するために、末梢神経-脊髄を伝達したがん疼痛情報がいかにして上位脊髄において制御・修飾を受けるかを明らかにするそして、新たな視点からの疼痛治療法を開発することを目的とする。具体的には、扁桃体-下行性疼痛抑制系による脊髄レベルおよび行動レベルでの難治性がん疼痛伝達の制御機構を明らかにする。がん疼痛の上位脊髄での認知・制御の神経伝達機構については重要なテーマであるにも関わらず、これまでに全く行われていない。

## 3. 研究の方法

### (1) 骨がん疼痛モデルの作成

骨がん疼痛モデルはMantyhらの方法(Schweiz, J Neurosci 1999)に従い作成した。Osteosarcoma cellをC3H/HeJマウスの左大腿骨に移植し作成した。

### (2) 疼痛評価

自発疼痛関連行動、動作時疼痛関連行動評価を行った。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した。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を点数化することによって評価した。

### (3) 免疫組織化学

扁桃体と延髄吻側腹内側部(Rostroventromedial medulla: RVM)および青班核(locus coeruleus: LC)でc-fos、セロトニントランスポーター(HTT)、GABA合成酵素(GAD)、ミューオピオイド受容体(MOR)を免疫染色した。さらに、immunoblotによりリン酸化MAPキナーゼ(pERK1/2)の発現を調べた。そして、対照動物と骨がん疼痛モデルで比較検討した。

### (4) 扁桃体への薬物投与

扁桃体中心核外側外包部周辺に薬物投与用のマイクロインジェクションカニューレを慢性留置した。留置後、骨がん疼痛モデルマウスを作成した。モデルマウス作製2週間後に、疼痛評価し、モデルが完成している事を確認した後に、マイクロインジェクションカニューレよりAMPA型グルタミン酸受容体拮抗薬CNQX、NMDA型グルタミン酸受容体拮抗薬MK801を投与して、行動学的評価を行った。

### (5) 電気生理学的検討

ウレタン麻酔下に脳幹部を露出し、LC細胞に対してin vivo細胞外電位測定を適応して、LC神経細胞の機能解析を行なった。骨がんモデルと対照動物で、自発活動と下肢への刺激に対する反応を比較検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 骨がん疼痛の経時的変化

骨がん細胞移植 7 日目より、自発痛関連行動および動作時疼痛関連行動が明らかになり、14 日目まで徐々に増強した。その後、21 日目までは、同程度の疼痛関連行動が観察された。したがって、薬理学的研究、免疫組織研究、電気生理学的研究は 14-21 日の間に行なった。

##### (2) 扁桃体での pERK1/2 の発現

骨がん細胞移植 14 日後に、扁桃体での pERK1/2 の発現を調べた。その結果、対照群（培養液のみ移植）と比べ、骨がん痛モデルで、pERK1/2 発現上昇を認めた。これらは、骨がん痛モデルで扁桃体神経が活性化されることを示す。

##### (3) 扁桃体でのグルタミン酸神経伝達の検討

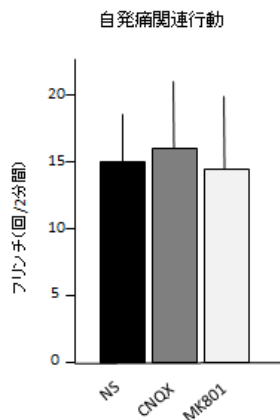
扁桃体では主にグルタミン酸が興奮性神経伝達物質として働いている。そこで、グルタミン酸神経伝達の阻害によって扁桃体の活性化を抑制して、疼痛関連行動を評価した。マイクロインジェクションカニューレより AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗薬 CNQX、NMDA 型グルタミン酸受容体拮抗薬 MK801 を投与したが、自発痛関連行動および動作時痛関連行動に変化はなかった。

##### (4) 扁桃体-下行性疼痛調節系の骨がん疼痛関連行動に及ぼす影響

扁桃体はその線維を下行性疼痛調節系の起始部である RVM と LC に投射し下行性疼痛調節系を制御する。

RVM での疼痛関連分子発現変化

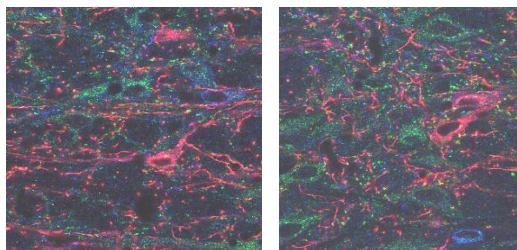
c-fos やリン酸化 MAP キナーゼの発現は骨がん疼痛モ



デルと対照動物で変わらなかった。また、HTT、GAD、MOR の発現も変化しなかった。

##### 骨がん疼痛モデル

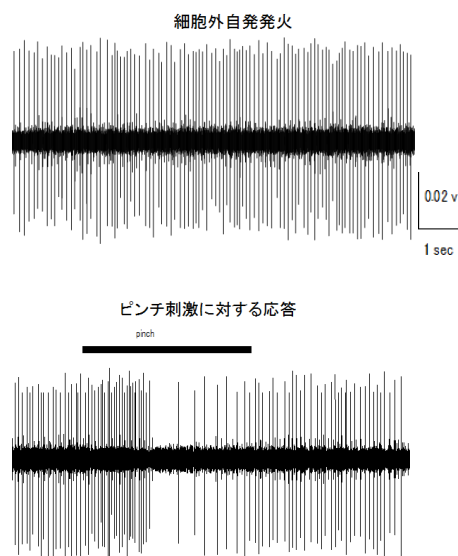
##### 対照動物



(赤、MOR ; 緑、GAD ; 青、HTT)

##### LC 神経の電気生理学的機能解析

骨がん細胞移植 14 日-21 日後に全身麻酔下で、小脳を除去し、LC 神経の in vivo 細胞外電位測定を行なった。



対照動物では、6-10Hz 程度の自発発火が観察された。下肢へのピンチ刺激によって、活動電位の発生頻度は低下した。これらの反応は対照動物と骨がん疼痛モデルで変わらなかった。

以上より、骨がん疼痛モデルで扁桃体での pERK1/2 発現上昇を認め、骨がん痛により扁桃体神経が活性化されるが、下行性疼痛調節系の機能や痛み関連行動にはあまり影響しなかった。骨がん痛には上位脊髄の影響は少ないことが示唆された。

## 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10件)

川股知之, 木谷友洋: 外套細胞より供給されるL-セリンに注目した化学療法誘起末梢神経障害の機序. 日薬理誌 2013; 141:71-75. 査読あり

鈴木雅美, 成田 年, 川股知之, 的場元弘, 上園保仁: がん性腹膜炎による難治性疼痛の病態解析. ペインクリニック 2013; 34: 255-262. 査読なし

鈴木雅美, 川股知之, 成田 年, 上園保仁: がんの神経浸潤と痛みにおけるがん細胞と神経のクロストーク. ペインクリニック 2013; 34: 625-63. 査読なし

Suzuki M, Narita M, Hasegawa M, Furuta S, Kawamata T, Ashizawa M, Miyano K, Yanagihara K, Chiwaki F, Suzuki T, Matoba M, Sasaki H, Uezono Y. Sensation of abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis is accompanied by changes in the expression of substance P and  $\mu$ -opioid receptors in the spinal cord of mice. Anesthesiology 2012;117:847-56 査読あり

川股知之. 疼痛治療の薬理学-末梢から脊髄への痛みの伝達-. BRAIN MEDICAL 90:7-12, 2012. 査読なし

川真田樹人, 川股知之. がん疼痛の発生メカニズム. 薬局 63:15-20, 2012. 査読なし

川股知之, 布施谷仁志, 山本克己, 石田高志, 平林高暢, 川真田樹人. 骨転移痛のメカニズムと鎮痛薬による薬物療法. ペインクリニック

33:1353-60, 2012. 査読あり

Kiya T, Kawamata T, Namiki A, Yamakage M: Role of satellite cell-derived L-serine in the dorsal root ganglion in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. Neuroscience, 査読あり, 174, 2011, 190-199

川股知之, 山本克己, 布施谷仁志, 平林高暢, 坂本明之, 川真田樹人. 癌性疼痛の発生機序. 麻酔, 査読あり, 60 巻, 2011, 1010-17

川股知之. がん疼痛を科学する. 麻酔増刊, 査読なし, 60 巻, 2011, S177-S182

[学会発表](計10件)

川股知之. がんの痛みのメカニズム(招請講演)日本麻酔科学会第59回学術集会 2012年6月7~9日:神戸

Kawamata T. Role of satellite cell-derived L-serine in the dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. The 85th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society, Kyoto, 2012.3.14-16

Ishida K, Kawamata T, Shindo T, Ishida T, Kawamata M: aCGRP is involved in inflammation- but not incision-induced thermal hyperalgesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2011.10.15-19, Chicago

Ide S, Kawamata T, Shimizu F, Mochidome M, Kawamata M: Involvement of phospholipaseCb and TRPV1 in inflammation-induced thermal hyperalgesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2011.10.15-19,

Chicago

Tanaka H, Kawamata T, Sugiyama D, Ichino T, Kawamata M: Behavioral characterization of a newly developed model of postoperative pain after laparotomy. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2011.10.15-19, Chicago

Sakamoto A, Tanaka S, Kawamata T, Tsukahara Y, Kawamata M: A low concentration of levobupivacaine has a potent differential sensory blocking property. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2011.10.15-19, Chicago

Yamamoto K. Kawamata T, Ishida K, Sakamoto A, Kawamata M: TRPV1 and TRPV2 are expressed in primary afferent neurons innervating bone marrow. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2011.10.15-19, Chicago

Mochiduki N, Kawamata T, Tanaka S, Kawamata M: Possible involvement of monoaminergic control of motoneurons in mechanically compressed spinal cord injury-induced spasticity. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2011.10.15-19, Chicago

Fuseya S, Kawamata T, Imai E, Urasawa S, Kawamata M. QX314 selectively reduces ongoing pain but not movement-evoked pain in a murine model of bone cancer pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, 2011.10.15-19, Chicago

川股知之. 骨がん疼痛における TRPV1 陽性末梢神経の関与. シンポジウム「がん患者の Quality of Life を向上させるための基礎から臨床への橋渡し研究 - その基盤を支える薬理学研究」. 日本薬理学会. 2011年3月22~24日: 横浜

〔図書〕(計6件)

川股知之: 2. 薬物療法. . 骨粗鬆症の疼痛管理. 最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症最新の知見 -. 東京, 日本臨牀社, 2013, pp421-425.

布施谷仁志, 川股知之: 骨転移. 2. がん性痛. . 痛みの原因と鎮痛薬の選択. 痛みの Science & Practice 第3巻 痛みの薬物治療. 山本達郎編. 東京, 文光堂, 2013, pp248-251.

川股知之: がんによる神経障害性痛. 2. がん性痛. . 痛みの原因と鎮痛薬の選択. 痛みの Science & Practice 第3巻 痛みの薬物治療. 山本達郎編. 東京, 文光堂, 2013, pp252-255.

川股知之: 2. 骨転移痛. . がん疼痛の発生機序と治療. 病態疾患別がん性疼痛の治療. 井関雅子編. 東京, 文光堂, 2013, pp30-33.

川股知之. 末梢神経での mu オピオイド受容体発現と鎮痛効果. . 鎮痛機序. 第2章 ペインクリニック・緩和医療. 垣花 学・成田 年編. オピオイド 基礎を知って臨床で使いこなす pp141-57. 克誠堂出版, 東京, 2012

川股知之. 2. 骨痛の緩和療法. . 骨痛のメカニズムと緩和療法. 米田俊之編. がん骨転移のバイオロジーとマネジメント. pp248-53. 医薬ジャーナル社, 東京, 2012

(1)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

(2)研究分担者

杉山 大介 (SUGIYAMA, Daisuke)

信州大学・医学部・助教 (特定雇用)

研究者番号：40467189