

表 12 フロセミド吸入を使用する際に感じている問題点、
フロセミド吸入を使用しない理由

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value	
	n	%	n	%			
フロセミド吸入を使用する際の問題点							
副作用	選択	9	1.8	2	0.7	2.65	0.1909
	非選択	503	98.2	300	99.3	0.58-12.20	
エビデンスが無い	選択	23	4.5	32	10.6	0.42	0.0008
	非選択	489	95.5	270	89.4	0.25-0.71	
適応外使用である	選択	24	4.7	25	8.3	0.57	0.0375
	非選択	488	95.3	277	91.7	0.33-0.97	
院内での使用制限	選択	4	0.8	2	0.7	1.18	0.8479
	非選択	508	99.2	300	99.3	0.22-6.40	
フロセミド吸入を使用しない理由							
有効性が不明	選択	193	37.7	169	56.0	0.67	< 0.0001
	非選択	319	62.3	133	44.0	0.58-0.78	
用法・用量がわからない	選択	221	43.2	97	32.1	1.34	0.0018
	非選択	291	56.8	205	67.9	1.11-1.63	
副作用	選択	10	2.0	1	0.3	5.90	0.0528
	非選択	502	98.0	301	99.7	0.76-45.85	
適応外使用である	選択	117	22.9	56	18.5	1.23	0.1466
	非選択	395	77.1	246	81.5	0.93-1.64	
エビデンスが無い	選択	73	14.3	53	17.5	0.81	0.2097
	非選択	439	85.7	249	82.5	0.59-1.12	
院内での使用制限	選択	14	2.7	8	2.6	1.03	0.9422
	非選択	498	97.3	294	97.4	0.44-2.43	

図 8 フロセミド吸入の効果に対する満足度

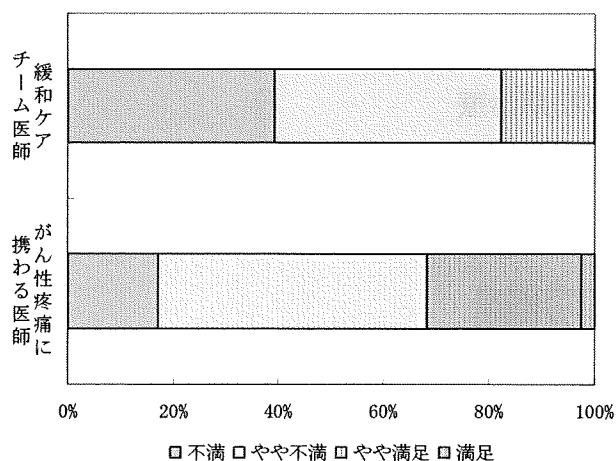


表 13 1ヶ月あたりに診察する
がん性腹膜炎に伴う腹痛を訴える症例数

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師	
	n	%	n	%
	(n=485)		(n=301)	
診察していない	101	20.8	4	1.3
1症例未満	204	42.1	36	12.0
1-5症例	154	31.8	197	65.4
6-10症例	22	4.5	52	17.3
11症例以上	4	0.8	12	4.0

図 9 がん性腹膜炎に伴う腹痛に対して最初に用いる鎮痛薬

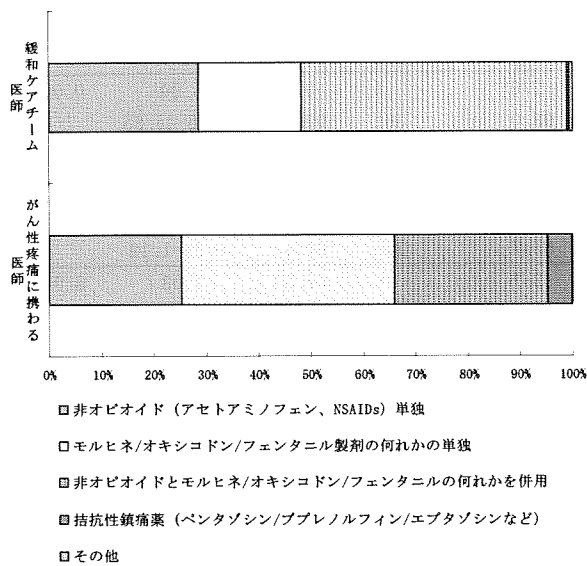


図 10 がん性腹膜炎に伴う腹痛の初期治療で軽度の痛みのレベルにまで改善が得られる患者の割合

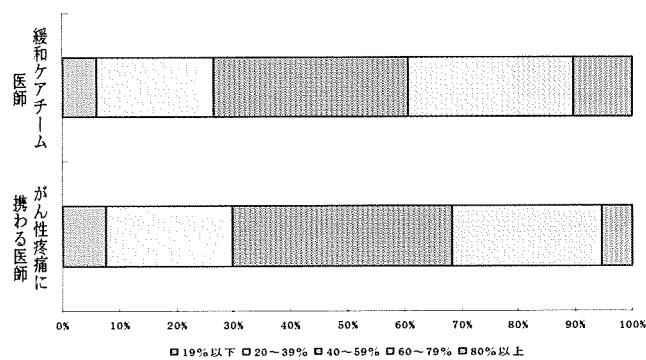


表 14 がん性腹膜炎に伴う腹痛によく用いる鎮痛薬以外の薬物療法

		がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value
		n	%	n	%		
抗けいれん薬	選択	60	11.7	70	23.2	0.51	< 0.0001
	非選択	452	88.3	232	76.8	0.37-0.69	
抗うつ薬	選択	158	30.9	43	14.2	2.17	< 0.0001
	非選択	354	69.1	259	85.8	1.60-2.94	
抗不整脈薬	選択	24	4.7	101	33.4	0.14	< 0.0001
	非選択	488	95.3	201	66.6	0.09-0.21	
ステロイド	選択	207	40.4	196	64.9	0.62	< 0.0001
	非選択	305	59.6	106	35.1	0.55-0.71	
ケタミン	選択	24	4.7	20	6.6	0.71	0.2382
	非選択	488	95.3	282	93.4	0.40-1.26	
薬物療法を行わない	選択	63	12.3	18	6.0	2.06	0.0035
	非選択	449	87.7	284	94.0	1.25-3.42	

図 11 がん性腹膜炎に伴う腹痛の治療の印象

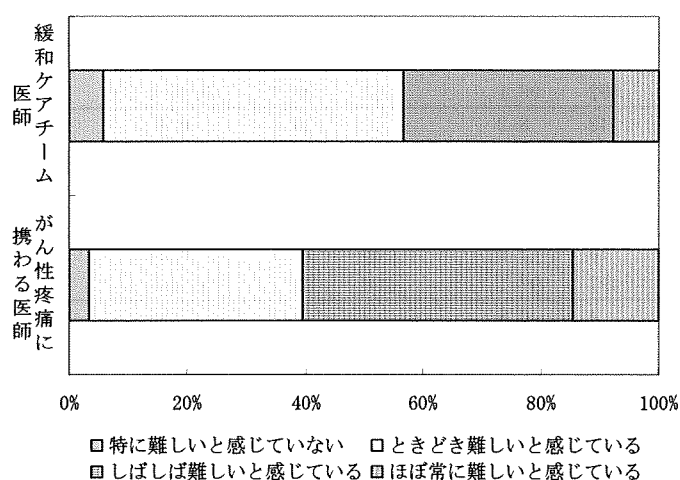


表 15 がん性腹膜炎に伴う腹痛に対するリドカインの投与とその積極性

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value
	n	%	n	%		
リドカインの投与						
投与することがある	89	23.2	163	55.3	1.72	< 0.0001
投与することがない	295	76.8	132	44.7	1.50-1.97	
積極性						
やむを得ない場合に限って使用する	23	26.1	15	9.3		
他の方法を優先的に試み、効果が不十分な場合に使用する	33	37.5	79	49.1		
必要と判断されれば他の方法と同等な選択肢の一つとして使用する	29	33.0	59	36.6		
他の方法より優先的に使用する	3	3.4	8	5.0		

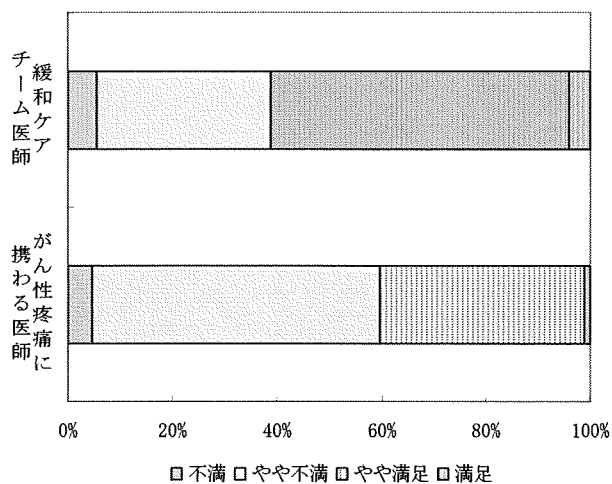
表 16 リドカインを投与する際に感じている問題点、リドカインを投与しない理由

		がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value
		n	%	n	%		
リドカインを投与する際の問題点							
副作用	選択	22	4.3	51	16.9	0.25	< 0.0001
	非選択	490	95.7	251	83.1	0.16-0.41	
皮下注での皮膚障害	選択	20	3.9	13	4.3	0.90	0.7807
	非選択	492	96.1	289	95.7	0.46-1.80	
薬用量が確立していない	選択	42	8.2	62	20.5	0.40	< 0.0001
	非選択	470	91.8	240	79.5	0.28-0.58	
適応外使用である	選択	38	7.4	75	24.8	0.30	< 0.0001
	非選択	474	92.6	227	75.2	0.21-0.43	
エビデンスがない	選択	15	2.9	36	11.9	0.25	< 0.0001
	非選択	497	97.1	266	88.1	0.14-0.44	
院内での使用制限	選択	4	0.8	2	0.7	1.18	0.8479
	非選択	508	99.2	300	99.3	0.22-6.40	
リドカインを投与しない理由							
有効性が不明	選択	134	26.2	81	26.8	0.98	0.8391
	非選択	378	73.8	221	73.2	0.77-1.24	
用法・容量がわからない	選択	164	32.0	38	12.6	2.55	< 0.0001
	非選択	348	68.0	264	87.4	1.84-3.52	
副作用	選択	30	5.9	17	5.6	1.04	0.8918
	非選択	482	94.1	285	94.4	0.58-1.85	
適応外使用である	選択	78	15.2	28	9.3	1.64	0.0146
	非選択	434	84.8	274	90.7	1.09-2.47	
エビデンスが無い	選択	48	9.4	13	4.3	2.18	0.0080
	非選択	464	90.6	289	95.7	1.20-3.95	
院内での使用制限	選択	17	3.3	3	1.0	3.34	0.0383
	非選択	495	96.7	299	99.0	0.99-11.31	

表 17 リドカイン投与の実際

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師	
	n	%	n	%
投与経路				
持続静注	54	60.7	140	84.3
持続皮下注	34	38.2	21	12.7
その他	1	1.1	5	3.0
投与量				
200mg/日未満	15	16.9	12	7.2
200～399mg/日	45	50.6	44	26.5
400mg～799mg/日	20	22.5	80	48.2
800mg/日以上	7	7.9	19	11.4
その他	0	0.0	4	2.4
体重当たりで設定している	2	2.2	7	4.2

図 12 リドカインの効果に対する満足度



厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

分担研究報告書

新規緩和治療薬の作用機序検証: カナビノイド製剤のがん病態への効果
研究ならびにリドカインのがん性腹膜炎に対する鎮痛メカニズムと
ケタミンの動作時痛に対する鎮痛メカニズムの解明についての研究

上園 保仁 国立がんセンター研究所 がん患者病態生理研究部部長

研究要旨: 本研究においては、1. がん性腹膜炎疼痛評価モデルを作製し、リドカインの鎮痛効果のメカニズムを分子細胞レベルで解明する。2. 骨がん動作時痛評価モデルを作製し、ケタミンの骨転移動作時痛の鎮痛メカニズムを解析する。3. カナビノイド製剤の制吐・食思増進・鎮痛作用の分子細胞メカニズムを解明する。以上の目的の下、研究を行った。1. 胃がん細胞をラットに植え付け、がん性腹膜炎ラットを作成した。これを用いて疼痛評価を行い、疼痛評価可能であることを確認した。2. 骨融解性骨肉腫細胞をマウス大腿骨に植え付け、骨転移モデルを作製し疼痛評価を行った。動作時痛の評価についてはさらに検討が必要であり現在モデル作成の工夫を行っている。3. カナビノイド製剤の細胞レベルでのシグナル解析を行った。鎮痛作用を有するオピオイド受容体シグナルと同様のシグナルを示すことを証明した。食思増進、制吐作用等についてはがん性腹膜炎ラットがやせ、食思不振を来すことが本研究により判明した。今後はこのモデルを用いてカナビノイド製剤の作用解析を行う予定である。加えて悪液質を来たす担がん動物を新たに作成中であり、このモデルも用いてカナビノイド製剤の制吐・食思増進の機構を明らかにする予定である。

A. 研究目的

本研究は、1. がん性腹膜炎疼痛評価モデルを作製し、リドカインの鎮痛効果のメカニズムを分子細胞レベルで解明する。
2. 骨がん動作時痛評価モデルを作製し、

ケタミンの骨転移動作時痛の鎮痛メカニズムを解析する。3. カナビノイド製剤の制吐・食思増進・鎮痛作用の分子細胞メカニズムを解明し、臨床応用の基盤データを構築することにある。

B. 研究方法

本年度は、1. がん性腹膜炎疼痛評価モデルの作製にあたり、60As6Lm 低分化型胃癌細胞をヌードラットに腹腔内および壁側腹膜内移植し、二つの腹膜播種モデル動物を作製し、痛み評価を行った。2. 現在確立されている骨転移モデルを作製し、疼痛評価を行うにあたり、マウス大腿骨に NTCT2472 osteolytic sarcoma 細胞を接種することにより、骨転移モデルを作成する。このモデルを用いて、痛み評価を行った。3. カナビノイド製剤の制吐・食思増進・鎮痛作用を惹起する細胞レベルでのシグナル解析にあたり、Baby Hamster Kidney (BHK) 細胞にカナビノイド CB1 受容体を発現させたもの、 μ オピオイド受容体を発現させたものを用いて、それぞれの細胞内シグナルについての評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では動物モデルの構築と、メカニズムの解明などの基礎研究を実施する。従って基礎研究における実験動物については、各施設の実験動物倫理審査委員会の承認を得た。また、研究状況の定期報告・実施調査などの対策を行う。

C. 研究結果

本年度の研究成果

1. 60As6Lm 低分化型胃癌細胞をヌードラットに腹腔内および壁側腹膜内移植し、腫瘍結節の局在が異なる2種類の腹膜播種

モデル動物を作製した。60As6Lm 細胞を腹腔内投与したラットでは、腸間膜に腫瘍結節が認められ、腹部の圧刺激に対する逃避行動が認められた。一方、60As6Lm 細胞を壁側腹膜内に移植したラットでは、壁側腹膜/腹壁部に明らかな腫瘍結節が認められ、腹部の触および圧刺激に対し著しい逃避行動が認められた。これらの痛み反応を客観的に評価する目的で、下腹部の Neurometer 電気刺激に対する腹筋収縮力(筋性防御反応)を用いて評価したところ、腹腔内細胞投与ラットは 5Hz の電流(C 線維刺激)に対する腹筋収縮力増大が認められた。また、壁側腹膜内細胞移植ラットでは、250Hz の電流(Ad 線維刺激)に対する反応性の増大が認められた。

2. Mantyh(1999)らの方法に従い、NTCT2472 osteolytic sarcoma 細胞をマウスの大腿骨に移植することにより、骨がん疼痛モデルを作製した。腫瘍細胞の進展に伴い、接種側にアロディニア(痛覚過敏)、自発痛、動作時痛が認められた。この動物モデルが骨転移の動作時痛を反映しているかどうかについては議論もあり、現在、腫瘍細胞の生着および増殖を非侵襲的に観察(in vivo imaging)にするため、Green fluorescent protein (GFP) 蛍光レポーター遺伝子、並びに luciferase 発光レポーター遺伝子プラスミドを NTCT2472 細胞に各々導入した安定発現株を作製し、大腿骨以外の新たな部位での接種を考えている。

3. カナビノイド CB1 受容体、並びにオピ

オイド μ 受容体を発現させた Baby hamster kidney (BHK)細胞を用いて、CB1 受容体、 μ 受容体刺激時の鎮痛効果を惹起する際の細胞内シグナルである K⁺チャンネル活性化を指標に比較解析を行った。両者は鎮痛作用を起こす濃度でほぼ同等の K⁺チャンネル活性化を生じた。

D. 考察

1 について：がん性腹膜炎患者の疼痛にはオピオイドが効かずリドカインの奏功する例が少なからずあり、臨床でのリドカイン使用は多くの患者の痛みを取り除いている。しかしそのメカニズムは明らかになっておらず、さらに効果的なリドカイン使用、あるいはリドカインを超える臨床効果を持つ薬剤の開発等への道は現段階では困難である。

鎮痛薬の薬効を解明できるがん性腹膜炎疼痛評価モデルを作製することにより、初めて基礎病態生理学データに基づいて、リドカイン鎮痛効果のメカニズムを解析することが出来る。このことにより、がん性腹膜炎における腹痛の鎮痛に対するリドカイン使用の標準化、さらにはさらに効果のある薬物の選択、薬物の開発への道を開くものと期待される。

2 について：骨がん疼痛モデルを作製し、疼痛評価を行った。しかし、がん患者の骨転移の動作時痛を反映し、ケタミンの薬効を評価できる動物モデルとして適切であるかどうかについては議論もあり、新た

に作成した Luc/GFP 遺伝子導入 NTCT2472 細胞株を用い、できれば脊椎椎体へのがん細胞移植による腫瘍作製モデルを作成する予定である。

3 について：カナビノイド製剤は、欧米では末期がん患者の制吐作用、食思増進作用を目的に使用されている。本邦においても、化学療法時の嘔吐作用、末期がんの食思不振に対してその使用を考慮していきたいと考えている。細胞レベルでの細胞シグナルの結果を踏まえて、今後は1, 2で作製した担がんモデルを用いてカナビノイド製剤の食思増進効果、制吐作用等について動物モデルでのデータを蓄積していく予定である。

E. 結論

1. がん性腹膜炎の痛みを評価できるモデル動物の作成に成功した。
2. 骨転移痛モデルを作成した。骨転移の動作時痛を反映し評価できるモデルについては工夫が必要でありその取り組みを行う。
3. カナビノイド製剤のシグナルについて検討した。次は担がんモデルを用いて、カナビノイド製剤の食思増進効果、制吐作用等について検討する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami K, Sudo Y, Shiraishi S, Seo M, Uezono Y. The analysis of the effects of anesthetics and ethanol on m-opioid receptors. J Pharmacol. Sci, 112:424-431, 2010
 2. Yanagita T, Maruta T, Nemoto T, Uezono Y, Matsuo K, Satoh S, Yoshikawa N, Kanai T, Kobayashi H, Wada A. Chronic lithium treatment up-regulates cell surface Nav1.7 sodium channels via inhibition of glycogen synthase kinase-3 in adrenal chromaffin cells: enhancement of Na⁺ influx, Ca²⁺ influx and catecholamine secretion after lithium withdrawal. Neuropharmacology, 57:311-321, 2009
 3. Torashima Y, Uezono Y, Kanaide M, Ando Y, Enjoji A, Kanematsu T, Taniyama K. Presence of GABAB receptors forming heterodimers with GABAB1 and GABAB2 subunits in human lower esophageal sphincter. J Pharmacol Sci, 111:253-259, 2009
 4. 上園保仁 がん対策基本法とがん疼痛基礎医学研究. がん患者と対症療法 Vol. 20 (2), 71-73, 2009
 5. 上園保仁 自律神経の薬理 自律神経 Vol. 46 (3), 139-146, 2009
 6. 上園保仁, 須藤結香 急速に世界に広まった TRPV6 チャネル変異体のチャネル特性の解析 - TRPV6 クローン発現細胞を用いての解析 - 自律神経 Vol. 46 (3), 190-197, 2009
2. 学会発表
 1. Ando Y, Uezono Y et al. Opioid receptors show distinct internalization/recycling profiles in a cellular chronic model. American Society of Anesthesiologists. 2009 New Orleans.
 2. Kurata S, Uezono Y et al. Remifentanil-induced internalization and impaired recycling profiles of μ -opioid receptor: implication of acute tolerance of remifentanil and possible improvement by S(+)-ketamine co-treatment. American Society of Anesthesiologists. 2009 New Orleans.
 3. Ando Y. Uezono Y et al., Internalization and recycling profiles of μ - and dimerized μ - δ opioid receptors induced by remifentanil: implication of acute tolerance of remifentanil. International Anesthesia Research Society. 2010 Honolulu.
 4. Hojo M, Uezono Y et al., Cellular signaling and internalization profiles

of heterodimerized cannabinoid CB1 and opioid μ receptors: implication of cannabinoid/opioid interaction at the receptor level. International Anesthesia Research Society. 2010 Honolulu.

5. 安藤優子、上園保仁 他. 医療用麻薬による μ オピオイド受容体の細胞内移行と再感作の新たな知見: 疼痛下におけるオピオイド鎮痛耐性発現の解釈と誤解. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 2009 神戸

6. 上園保仁 「緩和医療による生活の質向上を求めて—基礎から臨床まで 根拠を踏まえた情報提供のありかたを探る—」緩和医療による患者さんの生活向上を目指して—基礎医学者のできること. 第19回日本医療薬学会年会. 2009 長崎

7. 鈴木雅美、上園保仁 他. シンポジウム「末梢性疾患発現における中枢神経機能制御: 中枢神経をターゲットとした新たな治療戦略」がん性悪液質の病因、臨床的意義とその治療戦略. 第83回日本薬理学会年会. 2010 大阪

8. 鈴木勉、上園保仁 他. シンポジウム「難治性疼痛治療薬へのシーズ創出研究最前線」マウスモデルにおけるがん疼痛の発症機構を基軸としたがん疼痛の薬物治療アルゴリズム: オピオイドの有用性. 第83回日本薬理学会年会. 2010 大阪

9. 須藤結香、上園保仁 他. μ -CB1 ヘテロ二量体と、それぞれのホモ受容体とのインターナリゼーション様式の違い. 第83回日本薬理学会年会. 2010 大阪

10. 中口加奈子、上園保仁 他. 神経障害性疼痛下での fentanyl 鎮痛耐性形成機構における PKC の役割. 第83回日本薬理学会年会. 2010 大阪

11. 上園保仁 シンポジウム「統合医療」緩和ケア推進から3年—緩和医療研究における基礎医学の役割: 経験を科学に. 第16回日本行動医学会学術総会. 2010 鹿児島

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) なし

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記すべきことなし

平成21年度 厚生労働省 第3次対がん総合戦略事業
[研究分野6] がん患者のQOLに関する研究

がん性疼痛などの緩和のための病態生理に基づいた
新たな治療法の開発研究

がん疼痛治療の課題克服のためのストラテジー
-基礎医学からのアプローチ-

国立がんセンター研究所
がん患者病態生理研究部
上園保仁・白石成二・寺脇潔
鈴木雅美・須藤結香・中口加奈子

がん性疼痛などの緩和のための病態生理に基づいた新たな治療法の開発研究

オピオイド製剤の効かない疼痛症状緩和
オピオイド製剤等による副作用軽減

1. がん性腹膜炎モデル構築 – リドカインの鎮痛メカニズム解明
2. がん骨転移の動作時痛解析モデル構築 – ケタミンの鎮痛メカニズム解明
3. カナビノイド製剤の嘔気嘔吐・食思不振・痛みに対する効果の研究

1. がん性腹膜炎モデル構築 – リドカインの鎮痛メカニズム解明

・がん性腹膜炎の痛みコントロールには、NSAIDs やオピオイドが用いられているが、オピオイドの増量で適切な鎮痛が得られず、鎮静等の副作用を引き起こすなど、症状緩和に難渋する場合も多い。

・がん性腹膜炎の痛みは、痛みの性質や機序から神経障害性疼痛とは異なるが、神経障害性疼痛治療に用いられる**リドカイン**が有効であることが臨床の場において明らかになって来つつある。しかしながら、その使用は経験に基づいて行われているものであり、そのメカニズムは不明である。

がん性腹膜炎モデル動物を作製、それを用いてリドカインの有効性の作用メカニズムを明らかにする

リドカイン Lidocaine, (キシロカイン Xylocaine®)

鎮痛補助薬、局所麻酔薬、Ib群抗不整脈薬
=Na⁺ チャネルブロッカー

仮説:

がん性腹膜炎では、がん性腹膜炎の部位、並びに疼痛を伝える脊髄後根神経節や脊髄後根細胞において、リドカインの薬物ターゲットである電位依存性Na⁺チャネルに量的質的変化がある。それが痛み増強に関与している。

がん性腹膜炎疼痛モデルの作製

Development of peritonitis carcinomatosa pain model

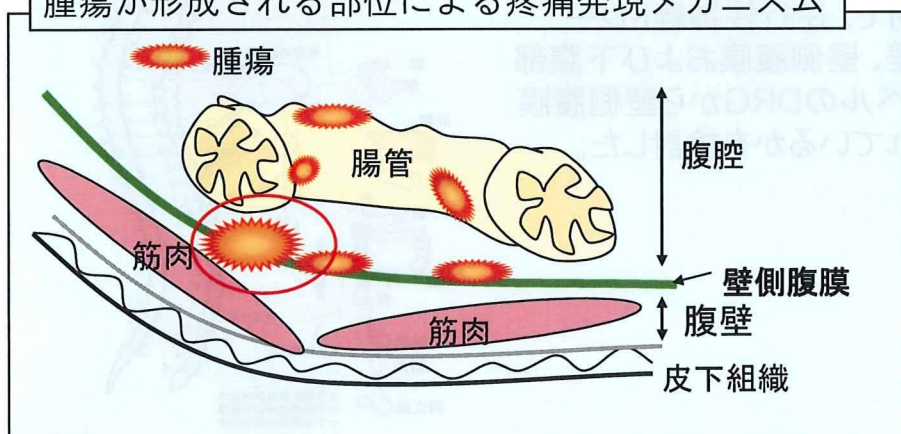
- ・がん性腹膜炎に伴う腹痛に対するリドカインの効果の立証
- ・病態生理に基づいた鎮痛機序解明による臨床処方確立

これまでの検討結果 1

オピオイドでは取り除くことができない痛みを持つがん性腹膜炎の患者の疼痛発現機序解明のため、低分化型胃癌細胞である60As6Lm細胞をヌードラットの②腹腔内、および③壁側腹膜内に移植し、(①はコントロールとしてPBSを注射) 腫瘍結節の局在が異なる2種類の腹膜播種モデル動物を作製した。

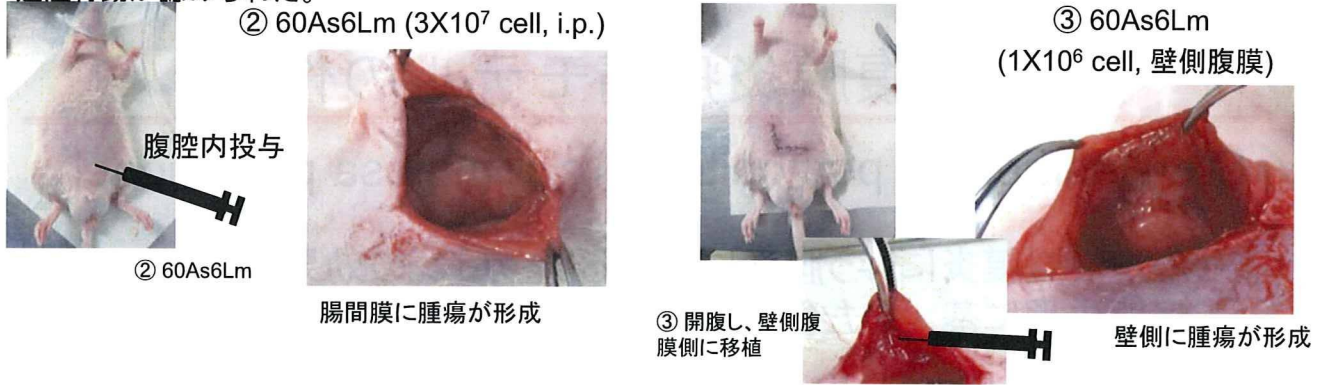
- ① PBS, i.p. = control ラット
- ② 60As6Lm (3×10^7 cell, i.p.)
- ③ 60As6Lm (1×10^6 cell, 壁側腹膜)

腫瘍が形成される部位による疼痛発現メカニズム



これまでの検討結果 2

60As6Lm細胞を腹腔内投与したラット②では、腸間膜に腫瘍結節が認められ、壁側腹膜内に移植したラット③では、壁側腹膜/腹壁部に明らかな腫瘍結節が認められた。これらの動物では腹部の機械的刺激に対し、逃避行動が認められた。

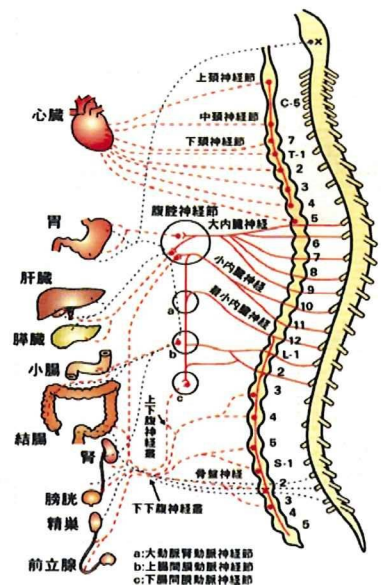


下腹部のNeurometer刺激に対する筋性防御反応を評価したところ、60As6Lm細胞を腹腔内投与したラット②では、コントロールラット①に比し、5Hzの電流(C線維刺激)に対する腹筋収縮力の増大が認められた。一方、細胞を壁側腹膜内に移植したラット③では、250Hzの電流(Aδ線維刺激)に対する反応性の増大が認められた。

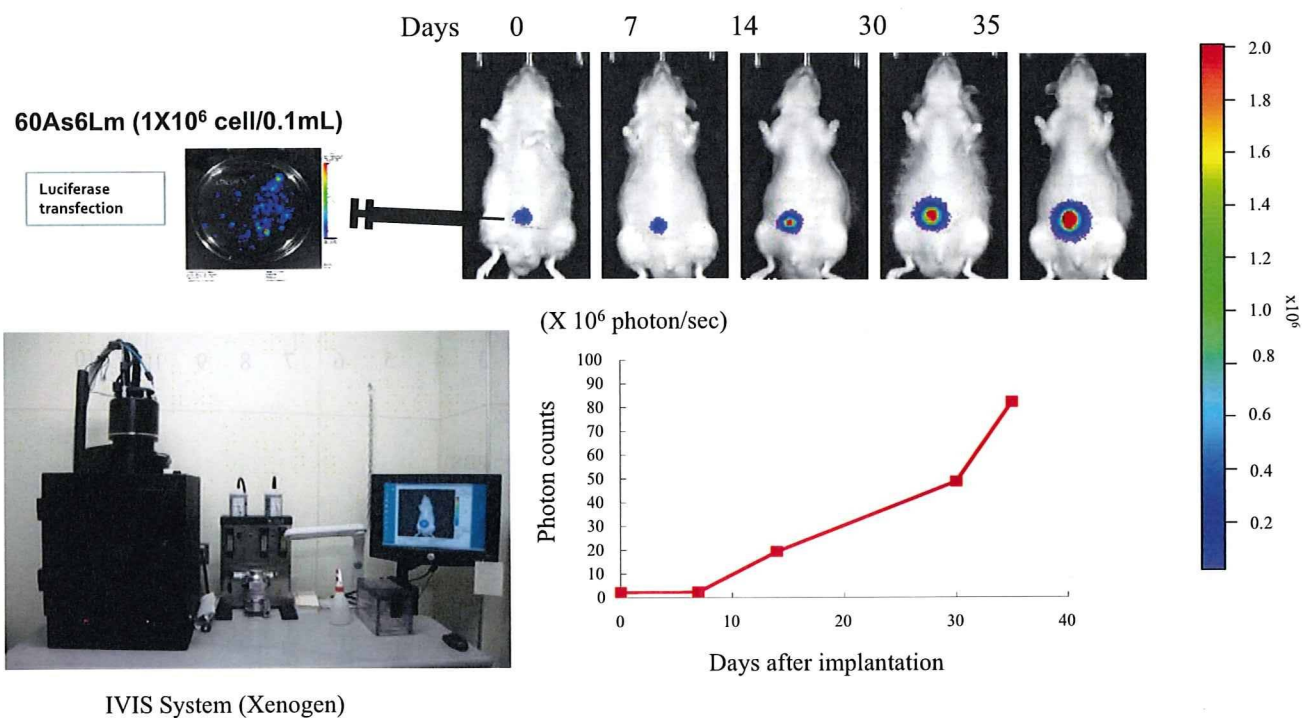
本会議での追加実験報告

◎ 壁側腹膜移植したラット③の例数を追加し、同ラットを用いて、低用量リドカイン静注の鎮痛効果を検討した。

◎ 腫瘍結節が形成される壁側腹膜部位からの神経の走行を確認する目的で、逆行性神経トレーサーであるDil色素を腹壁、壁側腹膜および下腹部の皮下に投与し、どのレベルのDRGから壁側腹膜へと神経の投射が行われているかを検討した。



60As6Lm細胞を壁側腹膜に移植したラットの腫瘍形成の経時変化



ラット腹膜播種モデルの機械的刺激に対する行動評価

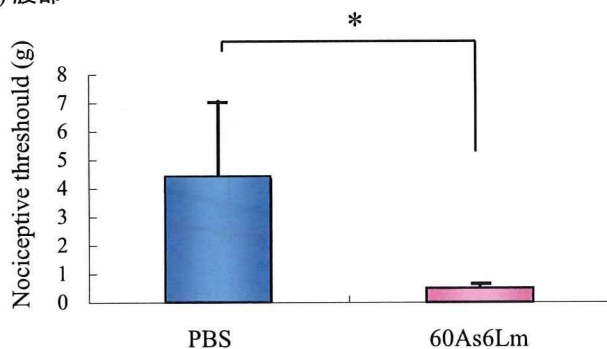
60As6Lm細胞移植 5週後

- { PBS (= Control ラット)
- { 60As6Lm (1X10⁶ cell, 壁側腹膜)

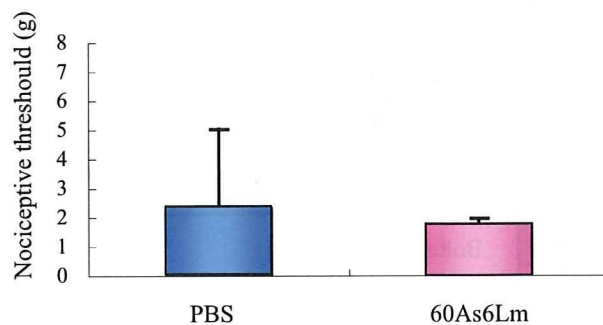
von Frey filament を用いて刺激に対する行動観察を行った。



(A) 腹部



(B) 足蹠



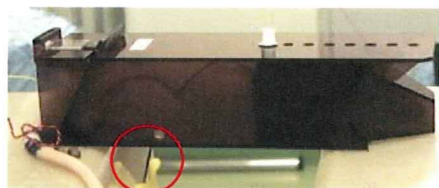
ラット腹膜播種モデルのNeurometer刺激に対する腹筋筋電図の変化

60As6Lm細胞移植 6週後

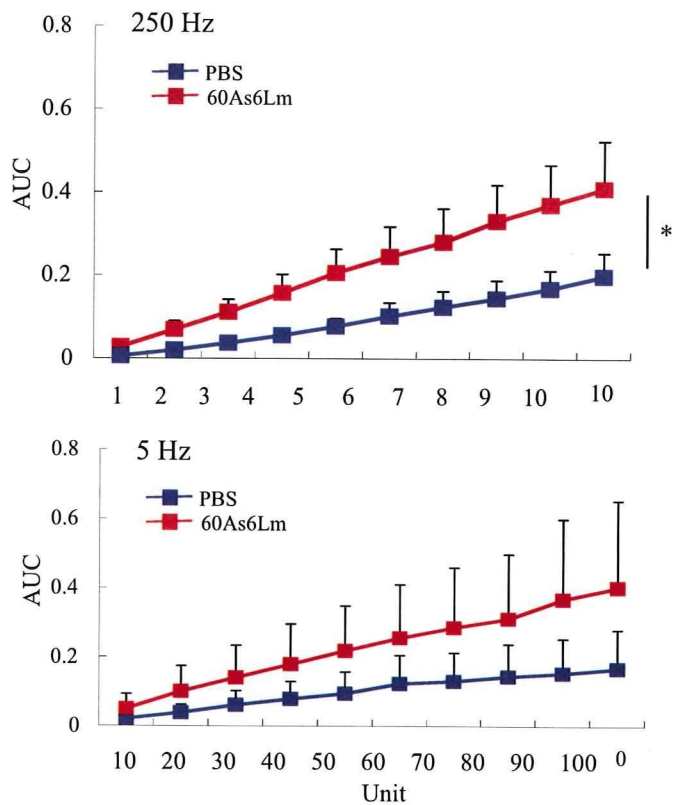
- PBS (= Control ラット)
- 60As6Lm (1×10^6 cell, 壁側腹膜)



→ 上腹部の腹斜筋に筋電図用電極を埋め込む



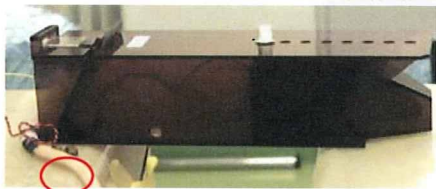
→ 底に穴をあけたアニマルホルダにラットを入れ、下方から電極を押しあてて刺激し、腹筋の収縮を測定



Neurometer刺激による腹筋筋電図の変化に対するリドカインの効果

60As6Lm細胞移植 7週後

- PBS (= Control ラット)
- 60As6Lm (1×10^6 cell)



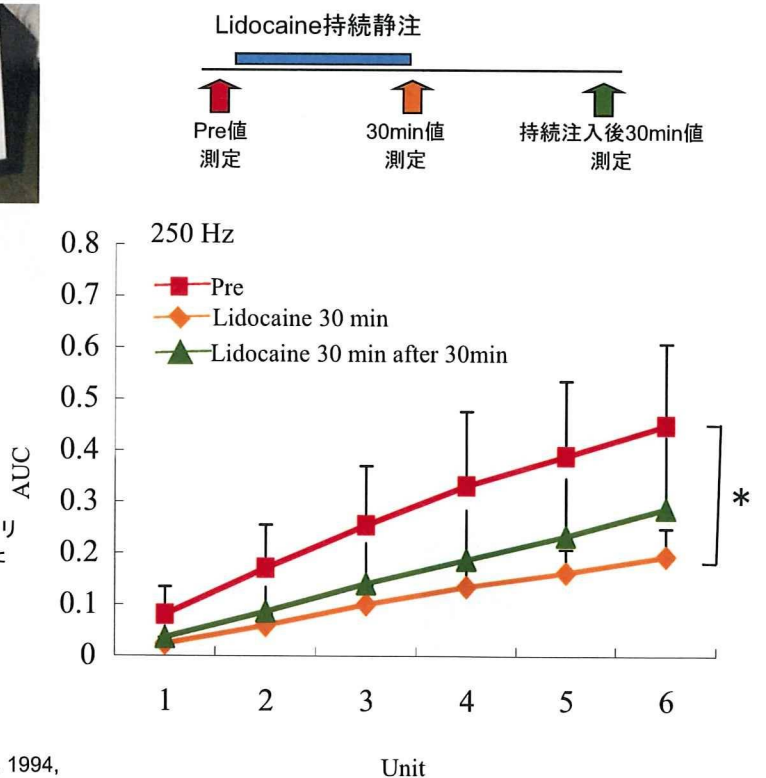
Lidocaine → アニマルホルダにラットを入れ、尾静脈からリドカインをシリンジポンプを用いて持続注入した



Bolus Dose: 0.6 mg

Infusion Rate: 5 μ g/min

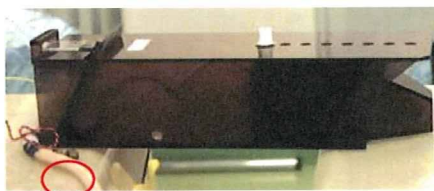
Abram & Yaksh, Anesthesiology, 80:383-391, 1994,



Neurometer刺激による腹筋筋電図の変化に対するリドカインの効果

60As6Lm細胞移植 7週後

{ PBS (= Control ラット)
60As6Lm (1X10⁶ cell)



Lidocaine

→ アニマルホルダにラットを入れ、尾静脈からリドカインをシリンジポンプを用いて持続注入した



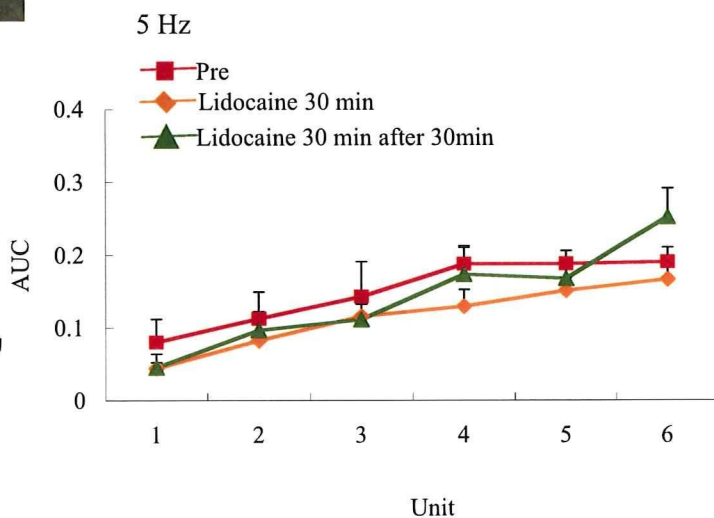
Bolus Dose: 0.6 mg

Infusion Rate: 5 µg/min

Abram & Yaksh, Anesthesiology, 80:383-391, 1994,

Lidocaine持続静注

↑ Pre値測定
↑ 30min値測定
↑ 持続注入後30min値測定



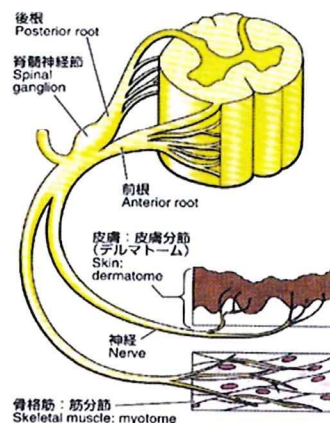
Dil色素を用いた壁側腹膜への神経の投射の検討

使用動物: Whister系雄性ラット, 9週齢

- ① Dil (5mg/mL) を壁側腹膜にマイクロシリンジ/30G注射針にて 20µL 投与
- ② Dil (5mg/mL) をガーゼにしみ込ませ、壁側腹膜に20分間暴露
- ③ Dil (5mg/mL) を下腹部の皮下にマイクロシリンジ/30G注射針にて 20µL 投与

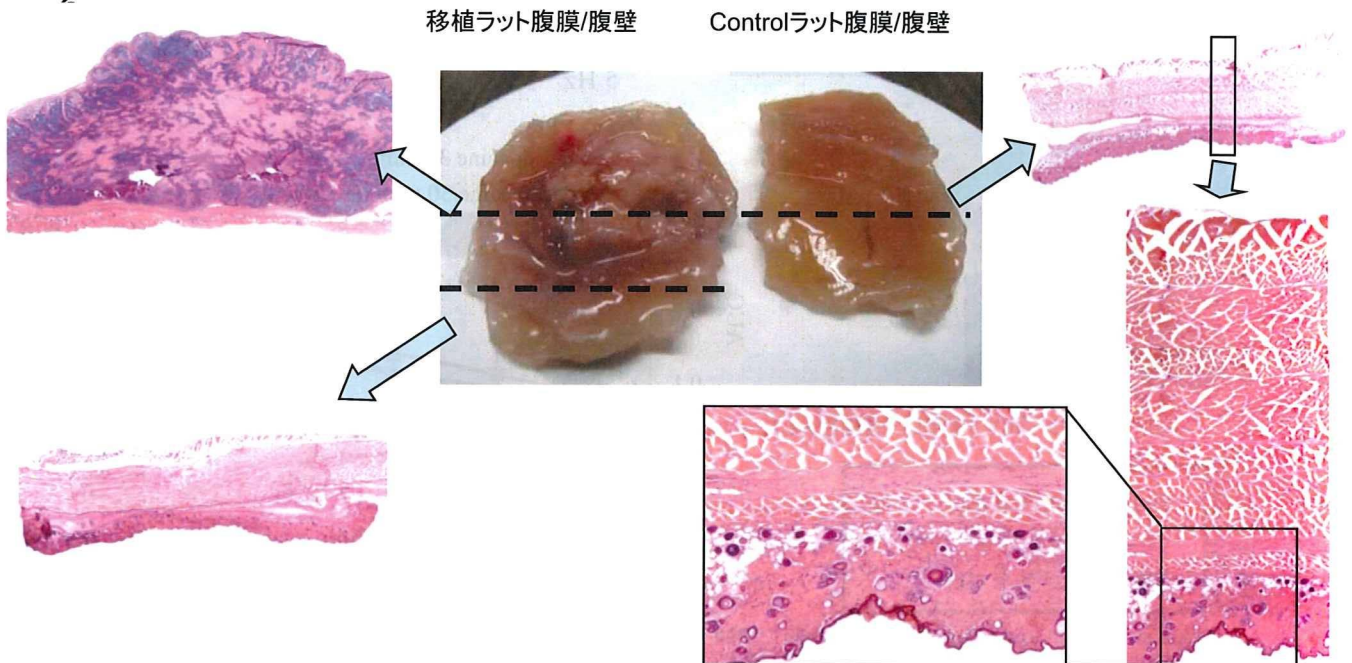
→ Dil投与の2週間後にTh5-13, L1-6のDRGを摘出し、DRG神経細胞の急性単離を行い、蛍光顕微鏡下にてDilの蛍光の有無を観察した。

① Dilを壁側腹膜投与 (がん細胞移植する部位)	Th11, Th10
② Dilを壁側腹膜に暴露	Th12, Th11
③ Dilを皮下投与 (機械的刺激をする部位)	Th13, Th12, Th11



今後の展望

壁側腹膜の神経終末の形態変化の観察、並びに壁側腹膜神経、DRGおよび脊髄における各種Na⁺チャンネルの発現変化を解析する



がん性腹膜炎モデルを用いたリドカインの鎮痛効果の基礎研究

平成21
-22年度

動物モデルの構築

- がん性腹膜炎疼痛モデルの構築
- 痛み評価実験の構築
- 痛みを伝えている脊髄神経レベルの同定

疼痛モデル動物を用いた研究

- がん性腹膜炎モデルにおけるリドカインの鎮痛効果の解析
- がん性腹膜炎の痛みを惹起していると思われるNaチャンネルの同定—免疫組織、ウェスタンブロット、RT-PCR

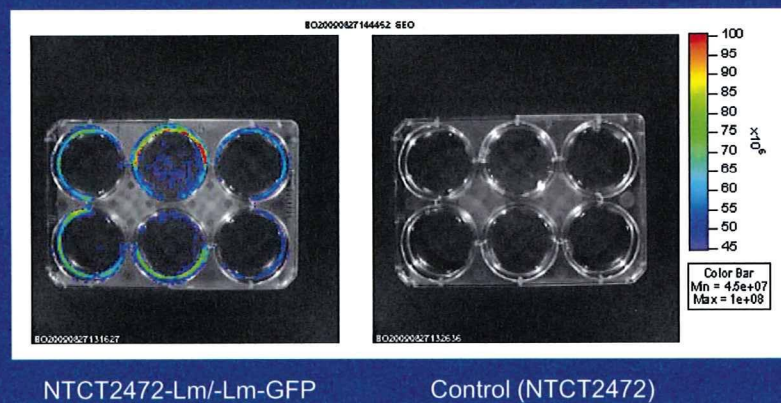
薬物作用の解析並びにさらに有効な薬物の探索

- リドカインの臨床使用の根拠となるデータの蓄積
- 新たなNaチャンネル阻害剤の発掘、創薬の可能性の追究

2. がん骨転移の動作時痛解析モデル構築 – ケタミンの鎮痛メカニズム解明

骨転移モデルマウスの作成について

大腿骨にがん細胞を植え付け、骨転移疼痛評価モデルとして用いてみた。



FBCモデルの作製方法

動物種: C57BL/6Jマウス
 感染移植時の菌株
 移植細胞: NTCT2472細胞
 (HSSで2×10⁶個/mlに調整)

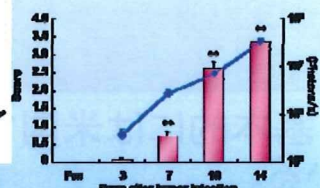
腫瘍移植の流れ

- ① イソフルタン吸入麻酔で、全身麻酔
- ② 皮膚切開し、大腿骨を露出させる。
- ③ 20G注射針を用いて、大腿骨の遠位部に穴(注入口)を開ける。
- ④ 30G注射針とマイクロシリンジで、調整した細胞液を5μL注入する。
- ⑤ 歯科用セメントで注入口をふさぐ。
- ⑥ 皮膚を縫合して、出来上がり。



FBCモデルでの体動時痛の発現

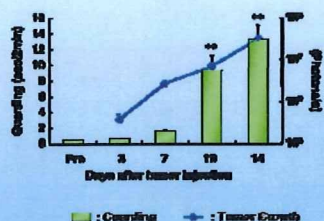
Link-use abnormality - 体動時に左足を不自然に使う行動



- 0 = Normal
- 1 = slightly limp
- 2 = clearly limp
- 3 = partial use of limb
- 4 = complete use of limb

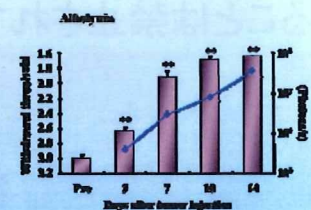
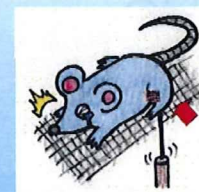
FBCモデルでの自発痛の発現

Grinding behavior - 安静時に左足を持ち上げる行動



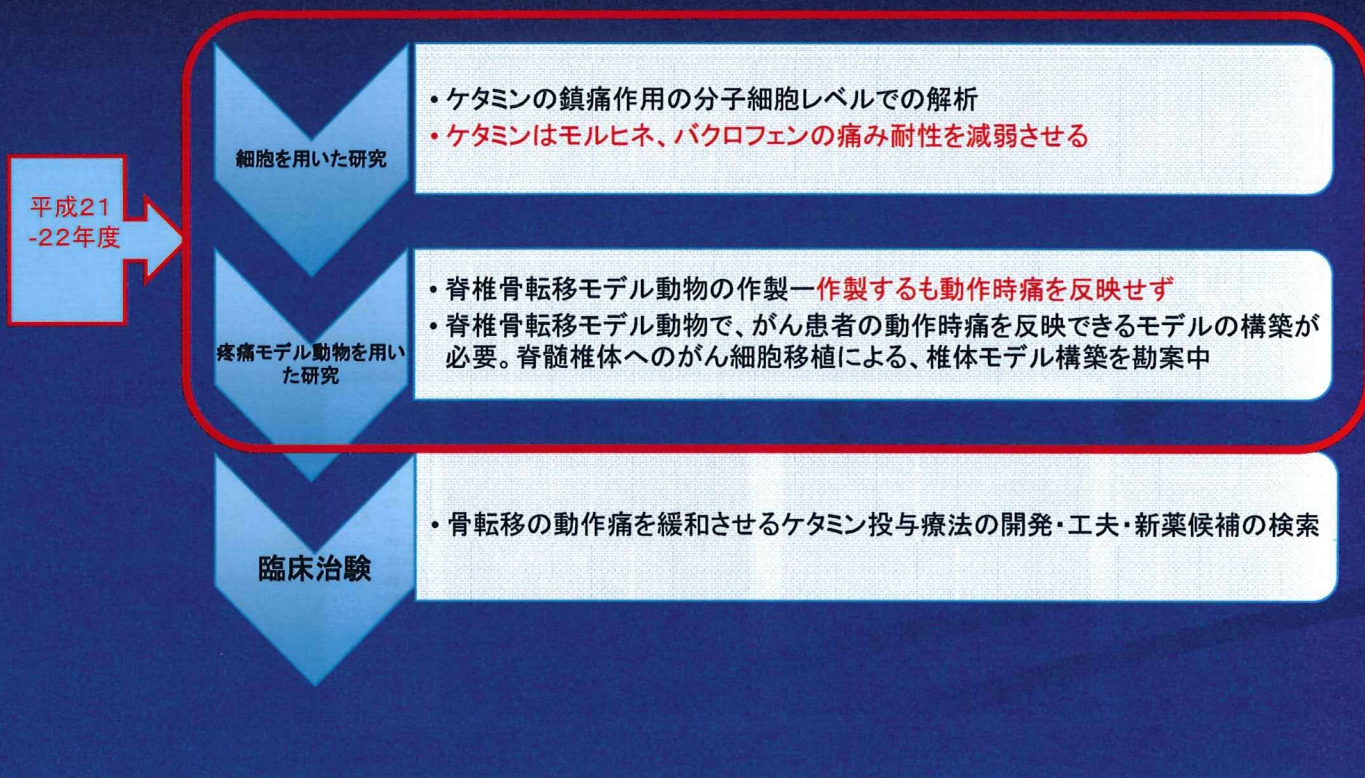
FBCモデルでのアロディニアの発現

Allodynia - 非侵害刺激に対する異常な反応



アロディニアは左足に対する van Frey hairテストで測定した。

骨転移モデルにおけるケタミンの鎮痛効果の有用性の実証とそのメカニズムの解明



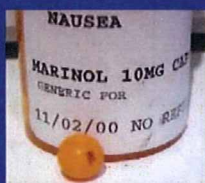
3. カナビノイド製剤の嘔気嘔吐・食思不振・痛みに対する効果の研究

医療用としてのカナビノイド

基本的には米国では、マリノール(合成THC)のみが認可されている。

カナダや欧州各国など、抽出されたカナビノイド製剤が医療用に用いられることを認可されているところもある。

本邦においては大麻取り締まり法第4条に基づき、医療用に用いることは禁止されている。



- マリノールの医療用途
- 末期がん患者の食思増進効果
- がん化学療法時の吐き気・嘔吐の制吐剤