

- Quasthoff S, Hartung HP (2002) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 249:9–17.
- Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC (1993) Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 20:1–15.
- Savoca R, Ziegler U, Sonderegger P (1995) Effects of L-serine on neurons *in vitro*. *J Neurosci Methods* 61:159–167.
- Siau C, Xiao W, Bennett GJ (2006) Paclitaxel- and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: loss of epidermal innervations and activation of Langerhans cells. *Exp Neurol* 201:507–514.
- Snell K (1984) Enzymes of serine metabolism in normal, developing and neoplastic rat tissues. *Adv Enzyme Regul* 22:325–400.
- Snyder SH, Kim PM (2000) α -amino acids as putative neurotransmitters: focus on D-serine. *Neurochem Res* 25:553–560.
- Tredici G, Tredici S, Fabbria D, Minoia C, Cavaletti G (1998) Experimental cisplatin neuropathy in rats and the effect of retinoid acid administration. *J Neurooncol* 36:31–40.
- van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarsen VJ, Verweij J, Doom PA, Smitt S (1997) Progression of paclitaxel-induced neuropathy following discontinuation of treatment. *Muscle Nerve* 20:750–752.
- Xiao WH, Bennett GJ (2008) Chemotherapy-evoked neuropathic pain: abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. *Pain* 135:262–270.
- Yamashita N, Sakai K, Furuya S, Watanabe M (2003) Selective expression of L-serine synthetic enzyme 3PGDH in schwann cells, perineuronal glia, and endoneurial fibroblasts along rat sciatic nerve and its upregulation after crush injury. *Arch Histol Cytol* 68:429–436.
- Yamasaki M, Yamada K, Furuya S, Mitoma J, Hirabayashi Y, Watanabe M (2001) 3-Phosphoglycerate dehydrogenase, a key enzyme for L-serine biosynthesis, is preferentially expressed in the radial glia/astrocyte lineage and olfactory ensheathing glia in the mouse brain. *J Neurosci* 21:7691–7704.

(Accepted 22 November 2010)
(Available online 29 November 2010)

Reduction of bone cancer pain by CB1 activation and TRPV1 inhibition

Tomoyuki Kawamata · Yukitoshi Niiyama ·
Jun Yamamoto · Shingo Furuse

Received: 25 December 2009 / Published online: 7 April 2010
© Japanese Society of Anesthesiologists 2010



T. Kawamata

As advances in cancer detection and treatment have increased the life expectancy of cancer patients, more attention to improving patient quality of life is needed. Among the various types of cancer pain, bone cancer pain is often debilitating, difficult to treat, and insufficiently relieved. Recently, a preclinical model of bone cancer pain has been developed [1]. This model has begun to provide insights into the mechanisms by which tumors cause pain and how cancer-pain-related sensory information is processed. Here we present new strategies for bone-cancer pain based on our data obtained from analyses of a mouse model.

T. Kawamata · Y. Niiyama · J. Yamamoto · S. Furuse
Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University
School of Medicine, Sapporo, Japan

Present Address:

T. Kawamata (✉)
Department of Anesthesiology and Resuscitology,
Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi,
Matsumoto 390-8621, Japan
e-mail: tomoyuki@shinshu-u.ac.jp

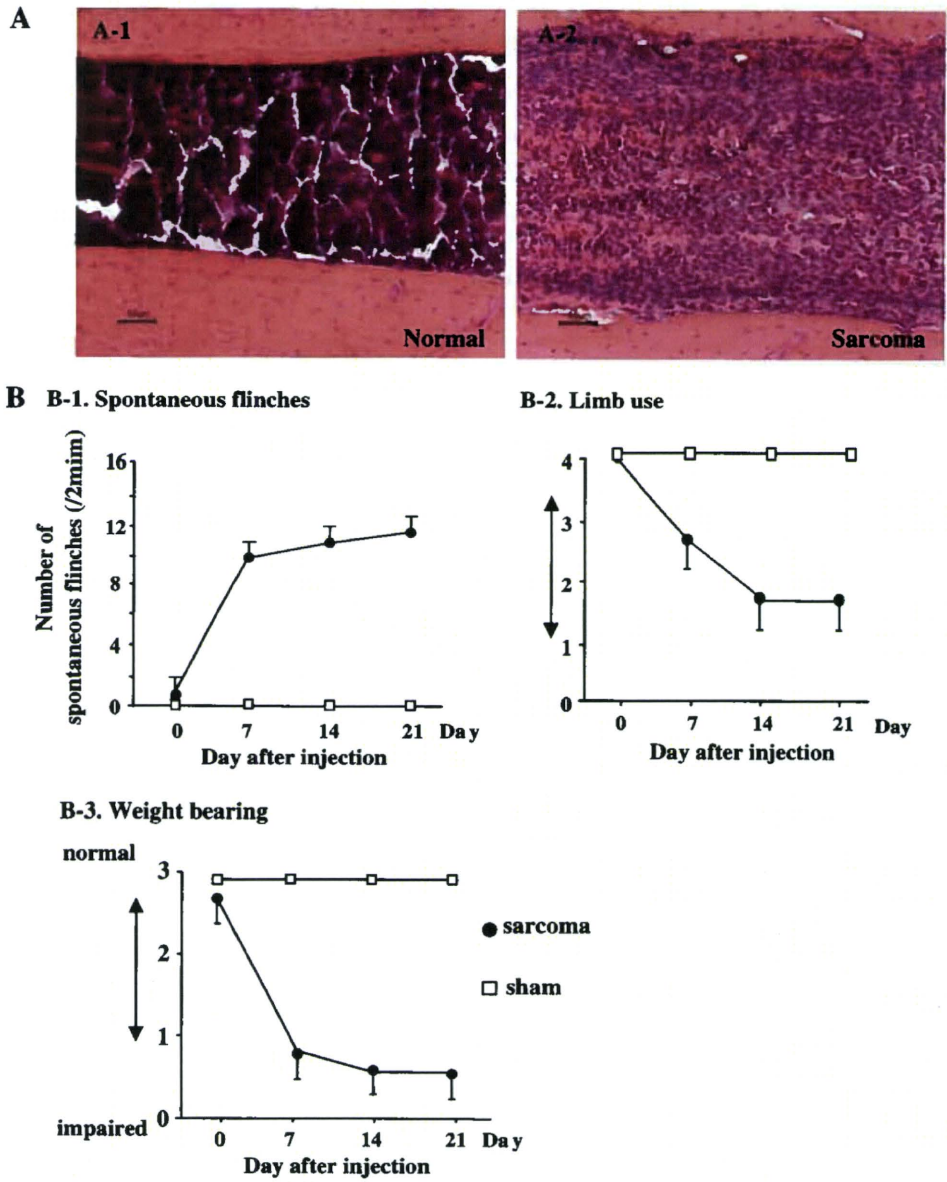
Murine model of bone-cancer pain

The murine model of bone-cancer pain was created by injecting osteosarcoma cells into the intramedullary space of the femur [1]. Although bone marrow cells fill the intramedullary space in the normal mouse femur, they are largely replaced by tumor cells in the femur at day 14 after osteosarcoma injection (Fig. 1). This model features a reproducible pattern and rate of tumor growth within the intramedullary cavity following implantation of sarcoma cells [2]. Figure 2 shows pain-related behavior before, and at days 7, 14, and 21 after sarcoma or sham injection. The mice with sham injection exhibit no detectable pain-related behavior throughout the observation period. On the other hand, mice with osteosarcoma injection exhibit spontaneous flinches and impaired weight-bearing at day 7. These pain-related behaviors remained unchanged at days 14 and 21. Mice with sarcoma injection also exhibited impaired limb use during spontaneous ambulation at day 7. At days 14 and 21, more pronounced impairment of limb use was observed.

Transient receptor potential vanilloid subfamily 1 (TRPV1)

TRPV1 is expressed predominantly in unmyelinated neurons and is activated not only by capsaicin but also by noxious heat, protons, and membrane-derived lipids [3]. Because these stimuli cause pain *in vivo*, this sensitivity of TRPV1 to multiple types of noxious stimuli might explain the properties of so-called polymodal nociceptors. TRPV1 is essential for selective modalities of pain as well as for tissue-injury-induced thermal hyperalgesia [4]. Pharmacological studies have also suggested a contribution of

Fig. 1 a Hematoxylin and eosin (H&E) staining of normal (A-1) and sarcoma-bearing femur (14 days after sarcoma injection) (A-2). Note replacement of the darkly stained marrow cells with the more lightly stained sarcoma cells in the sarcoma-bearing femur. **b** Time course of bone-cancer pain-related behaviors. All behaviors were analyzed before (day 0), and on days 7, 14, and 21 after sarcoma or sham injection. **B-1** the number of spontaneous flinches during a 2-min observation period. **B-2** limb use score during spontaneous ambulation. **B-3**, weight-bearing score during spontaneous standing. *Sarcoma* mice with sarcoma injection; *normal* untreated mice; *sham* mice with sham injection



TRPV1 to hyperalgesia observed in neuropathic pain and diabetes [5, 6]. In addition, change in the pattern of expression and up-regulation of TRPV1 in dorsal root ganglion (DRG) neurons can contribute to abnormal increase in pain transmission. However, the potential role of TRPV1 in bone-cancer pain is unknown, and we therefore examined its involvement.

Analgesic effects of TRPV1 inhibition on bone-cancer pain [7]

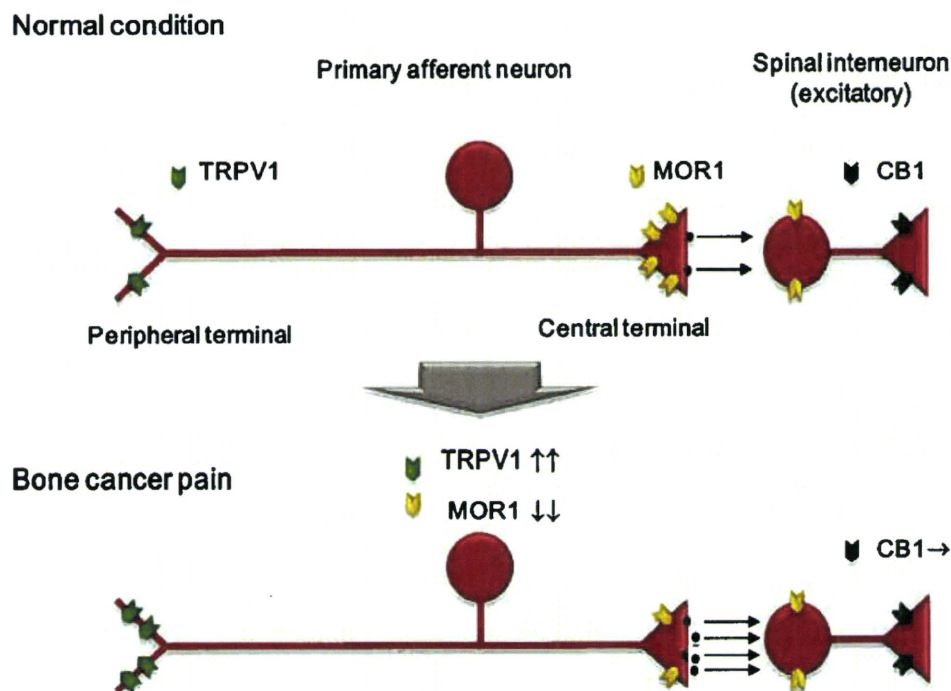
Systemic administration of a potent TRPV1 antagonist, 5-iodoresiniferatoxin, reduced bone-cancer-related pain behaviors without producing any observable side effects

in a dose-dependent fashion at day 14 after sarcoma injection.

Altered expression of TRPV1 in DRG neurons in bone-cancer pain [7]

TRPV1 level was significantly increased in DRG neurons and peripheral axons ipsilateral to the site of osteosarcoma injection in a transcription-dependent fashion at day 14 after injection. Sarcoma injection increased the number of TRPV1-positive neurons, and a TRPV1-positive profile was observed not only in small neurons but also in medium to large neurons in ipsilateral DRGs. The percentage of the ratio of TRPV1-positive neurons was notably increased in

Fig. 2 Possible mechanism of bone-cancer pain. Under a bone-cancer condition, transient receptor potential vanilloid subfamily 1 (TRPV1) is up-regulated in the peripheral neurons and sensitized. On the other hand, mu-opioid receptor (MOR) is down-regulated in the peripheral neurons. Cannabinoid receptor type 1 (CB₁) is located in the axon terminals of excitatory spinal interneuron, and its expression is preserved under a bone-cancer condition



neurons positive for neurofilament protein 200 (NF200) (a marker of neurons with myelinated fibers) and in neurons positive for calcitonin-gene-related peptide (CGRP) (a marker of peptidergic neurons) but not in neurons positive for isolectin B4 (IB4) (a marker of non-peptidergic neurons).

Increased excitability of TRPV1 [8]

Many chemical mediators released from tumor and inflammatory cells can be involved in bone-cancer pain. Among the various chemical mediators, endothelin-1 (ET-1) is released by osteosarcoma cells, and activation of endothelin type A receptor (ETA) by ET-1 generates bone-cancer pain. We performed an *in vitro* experiment on interaction of TRPV1 with ET-1 and found that ET-1 sensitized TRPV1 in an ETA-protein kinase C (PKC)-dependent manner and that the thermal threshold of TRPV1 was decreased below normal body temperature.

Rescue of decreased analgesic effect of morphine by a TRPV1 antagonist

The analgesic effect of intrathecal morphine in bone-cancer pain is decreased compared with that in nonmalignant inflammatory pain. Decreased analgesic effect of morphine in bone-cancer pain is associated with down-regulation of the μ opioid receptor in TRPV1-positive DRG neurons [9].

The combination of morphine and a TRPV1 antagonist, SB366791, was shown to have a potent analgesic effect on bone-cancer pain, and a subanalgesic dose of SB366791 therefore potentiated the reduced analgesic effect of morphine [10]. Thus, the combination of morphine and a TRPV1 antagonist can rescue the decreased analgesic effect of morphine.

Our results show that TRPV1 is an important molecule in the generation of bone-cancer pain and a target for its treatment.

Cannabinoid receptor type I (CB1)

Recently, there has been increasing interest in the use of cannabinergic-system-based drugs for pain management. Cannabinoids exert their effects via activation of CB1 and CB2, which are coupled to $G_{i/o}$ protein. The role of spinal CB1 in nociceptive transmission has been extensively studied. Activation of spinal CB1 has been shown to inhibit glutamatergic excitatory postsynaptic currents in spinal cord slices of naïve rats [11] and c-fiber-evoked neuronal response of the dorsal horn [12–14]. It has also been shown that spinal CB1 activation reduced several types of pain [15, 16]. However, the role of spinal CB1 in bone-cancer pain has not been elucidated. Therefore, we focused on spinal CB1 to develop a novel strategy for treating bone-cancer pain.

Analgesic effect of spinal CB1 activation on bone-cancer pain

Spinal CB1 activation by the CB1 agonist arachidonyl-2-chloroethylamide reduced bone-cancer-related pain behaviors in a dose-dependent manner without inducing catalepsy or motor impairment, which were associated with systemic administration of CB1 agonists. However, spinal inhibition of the metabolism of two endogenous cannabinoids, anandamide and 2-arachidonoyl glycerol, and inhibition of spinal CB1 did not affect bone-cancer pain [17]. These results suggest that nociceptive input by bone cancer does not activate the spinal endocannabinoid system involving CB1.

Expression of CB1 in the spinal cord in a murine model of bone-cancer pain

In the dorsal horn of the spinal cord, CB1 was mainly expressed in specific laminae, including the superficial dorsal horn, deep layer of the dorsal horn, dorsolateral funiculus, and around the central canal. In the superficial dorsal horn, which plays an important role in the processing of nociceptive transmission from the periphery to the central nervous system, CB1 was expressed in lamina I and lamina II outer and the ventral part of lamina II inner but not in the dorsal part of lamina II inner. Dorsal root rhizotomy did not alter expression of CB1 in the dorsal horn, and CB1 was not colocalized with any neuronal markers of primary afferents, including CGRP, IB4, and cholera toxin β subunit. In addition, CB1 was expressed within the axon terminals of the spinal interneurons rather than in the dendritic processes. In contrast to MOR expression, CB1 expression in the superficial dorsal horn ipsilateral to the site of implantation of sarcoma cells was preserved, compared with that contralateral to the site of implantation.

The results of our study demonstrate that spinal CB1 activation by an exogenously administered CB1 agonist reduced bone-cancer-related pain behaviors, including behaviors related to spontaneous pain and movement-evoked pain. Presynaptic inhibition of spinal neurons may contribute to spinal CB1 activation-induced analgesia.

Mechanism and possible therapeutic strategies of bone-cancer pain

The possible mechanism of bone-cancer pain based on our data is shown in Fig. 2. TRPV1 is an important molecule in the generation of bone-cancer pain and a target for its treatment. CB1, but not MOR, expression is preserved in the dorsal horn of the spinal cord under a bone-cancer pain-related condition. Therefore, spinal CB1 activation may be effective for treating bone-cancer pain compared with

MOR activation. The reduced analgesic effect of morphine can be rescued by its combination with a TRPV1 antagonist. In addition to our findings, other researchers have shown that bradykinin, prostaglandin E2, ET-1, nerve growth factor, and osteoclasts are important molecules in the generation of bone-cancer pain. It is expected that these findings will lead to mechanism-based treatment resulting in improved quality of life of bone-cancer patients.

References

- Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, Salak-Johnson JL, Finke MP, Ramnaraine ML, Clohisey DR, Mantyh PW. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci*. 1999;19:10886–97.
- Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP, Kubota K, Lindsay TH, Luger NM, Mach DB, Schwei MJ, Sevcik MA, Mantyh PW. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Exp Neurol*. 2005;193:85–100.
- Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*. 1998;21:531–43.
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Traffon J, Petersen-Zeitl KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*. 2000;288:306–13.
- Pomonis JD, Harrison JE, Mark L, Bristol DR, Valenzano KJ, Walker K. *N*-(4-Tertiarybutylphenyl)-4-(3-chlorophenyl)-2-yl)tetrahydropyrazine-1(2H)-carboxamide (BCTC), a novel, orally effective vanilloid receptor 1 antagonist with analgesic properties. II. In vivo characterization in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:387–93.
- Rashid MH, Inoue M, Bakoshi S, Ueda H. Increased expression of vanilloid receptor 1 on myelinated primary afferent neurons contributes to the antihyperalgesic effect of capsaicin cream in diabetic neuropathic pain in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:709–17.
- Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Omote K, Namiki A. Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*. 2007;148:560–72.
- Kawamata T, Ji W, Yamamoto J, Niiyama Y, Furuse S, Namiki A. Contribution of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 to endothelin-1-induced thermal hyperalgesia. *Neuroscience*. 2008;154:1067–76.
- Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, Omote K, Namiki A. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience*. 2008;151:65–72.
- Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Furuse S, Omote K, Namiki A. SB366791, a TRPV1 antagonist, potentiates analgesic effects of systemic morphine on bone cancer pain. *Br J Anaesth*. 2009;102:251–8.
- Morisset V, Urban L. Cannabinoid-induced presynaptic inhibition of glutamatergic EPSCs in substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. *J Neurophysiol*. 2001;86:40–8.
- Kelly S, Chapman V. Selective cannabinoid CB1 receptor activation inhibits spinal nociceptive transmission in vivo. *J Neurophysiol*. 2001;86:3061–4.

13. Sagar DR, Kelly S, Millns PJ, O'Shaughnessey CT, Kendall DA, Chapman V. Inhibitory effects of CB1 and CB2 receptor agonists on responses of DRG neurons and dorsal horn neurons in neuropathic rats. *Eur J Neurosci*. 2005;22:371–9.
14. Drew LJ, Harris J, Millns PJ, Kendall DA, Chapman V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats. *Eur J Neurosci*. 2000;12:2079–86.
15. Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol*. 2007;152:765–77.
16. Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ, Rubino T, Michalski CW, Marsicano G, Monory K, Mackie K, Marian C, Batkai S, Parolaro D, Fischer MJ, Reeh P, Kunos G, Kress M, Lutz B, Woolf CJ, Kuner R. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci*. 2007;10:870–9.
17. Furuse S, Kawamata T, Yamamoto J, Niiyama Y, Omote K, Watanabe M, Namiki A. Reduction of bone cancer pain by activation of spinal cannabinoid receptor 1 and its expression in the superficial dorsal horn of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *Anesthesiology*. 2009;111:173–86.

学際的治療による有効な疼痛マネジメントを追求する

Practice of Pain Management

2010年12月号 (Vol.1 No.1)

別刷

 **メディカルレビュー社**

E-mail: editor-2@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL 03-3835-3041

【テーマ③】

痛みのメカニズム —末梢で感じて脊髄に伝える—



倉州大学医学部麻酔蘇生学講座
准教授

川股知之

はじめに

ヒトは生体に損傷を引き起こすような外環境・内環境(病気など)の変化を「痛み」として敏感に察知し、外環境から逃避したり、内環境の異常をみつけて、生体を防御し恒常性を維持してきた。先天性無痛無汗症やNaチャンネルのひとつであるNa_v1.7の遺伝子異常をもつヒトでは、生まれつき「痛み」を感じないため外的侵害刺激から自身を守ることができないことが知られている^{1,2)}。すなわち「痛み」は生存に必須な感覚であり、生体防御のための警告システムである。本稿では末梢神経での痛み刺激の受容とその伝達について概説する。

末梢での痛みの受容と伝達

痛みを惹起する外的侵害刺激は外環境と接する皮膚などに存在する侵害受容神経(nociceptor)によって受容され、その情報は脊髄-脳へと伝達される。痛みを惹起する侵害刺激は温度刺激(熱・冷刺激)、機械刺激、化学刺激に大別される。侵害刺激がnociceptorを興奮させるには、その終末で温度刺激(熱・冷刺激)、機械刺激、化学刺激が電気的な信号(活動電位)に変換される必要がある。この変換器が痛み受容体である。痛

み刺激は末梢神経自由終末に存在する痛み受容体を活性化し、受容器電位を発生させる。そして、受容器電位が十分に脱分極し電位依存性Naチャンネルの活性化閾値を超えると全か無かの法則に従う活動電位が発生し、侵害刺激情報は脊髄終末へと伝達され、興奮性神経伝達物質としてグルタミン酸を放出し脊髄神経に情報伝達する(図1)。

痛み受容体

—痛み刺激を電気信号に—

長いあいだ、痛み受容体が何であるかは不明であったが、分子生物学の進歩によりいくつかの痛み受容体の分子実体が明らかになってきた。

1. TRPV1(transient receptor potential V1)

1997年にトウガラシの主成分であるカプサイシンの受容体が単離され³⁾、vanilloid receptor subtype 1 (VR1)と命名された。VR1はTRPスーパーファミリーに属するイオンチャンネル内蔵型受容体であり、現在はTRPV1と分類されている。TRPV1は末梢知覚神経の無髄神経線維に特異的に発現する。カプサイシンは辛味成分であるとともに痛みも惹起する。異所性発現型を用いた電気生理学的機能解析により、TRPV1

[テーマ③] 痛みのメカニズム—末梢で感じて脊髄に伝える—

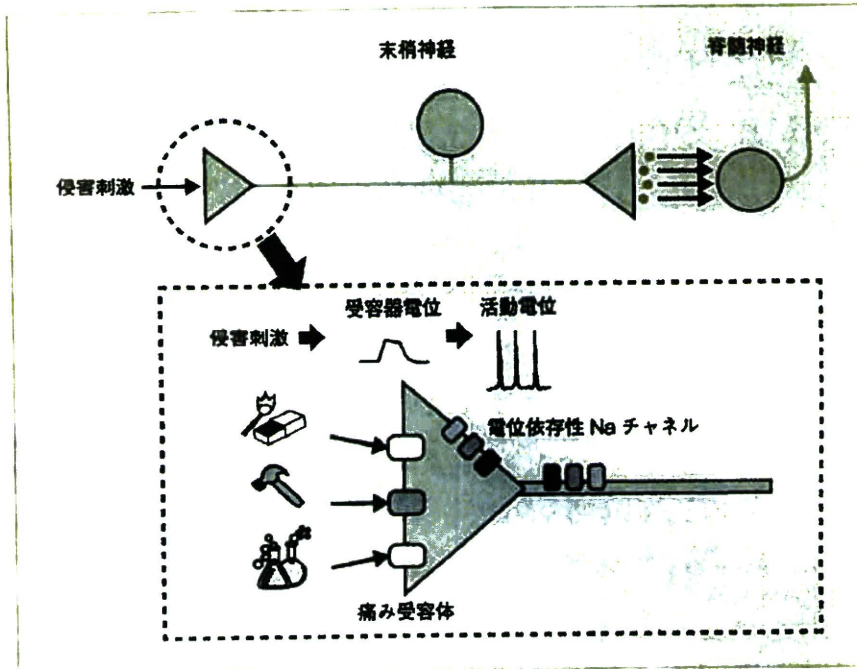


図1 侵害刺激の電気信号への変換

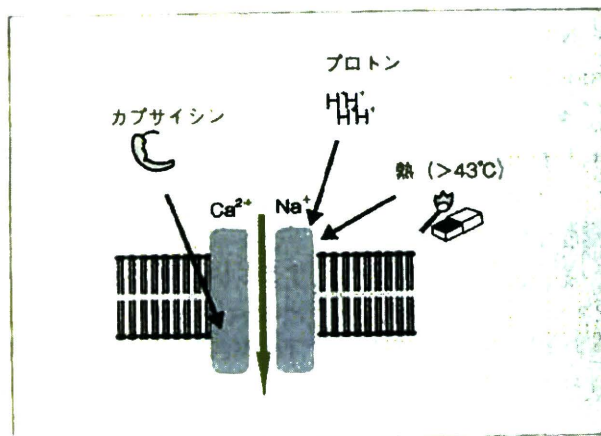


図2 TRPV1と有効刺激

はカプサイシンだけでなく熱や酸によっても活性化することが明らかとなった⁴⁾。TRPV1は43℃以上の熱刺激で活性化されるが、43℃はヒトや動物に痛みを引き起こす温度閾値とほぼ一致している。また、虚血や炎症で起こりうる酸性化でもTRPV1は活性化される。

カプサイシン、熱、酸はいずれも生体で痛みを惹起するため、TRPV1は多刺激痛み受容体として機能すると考えられる(図2)。

TRPV1欠損マウスの行動学解析では侵害熱刺激に対する逃避反応は完全には消失しない⁵⁾。したがって、

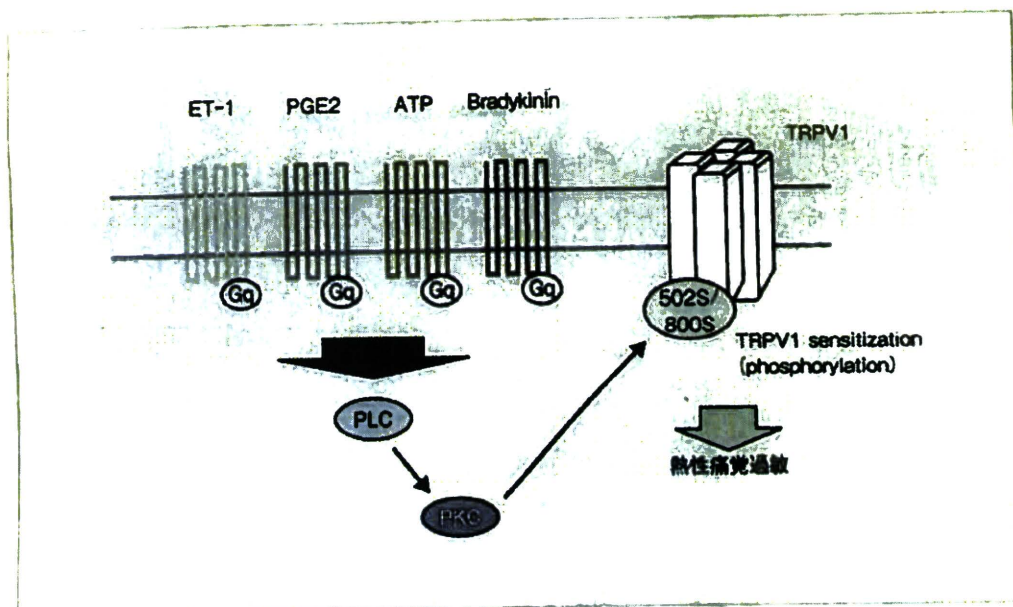


図3 Gq 蛋白共役型受容体による TRPV1 の感作

TRPV1 以外に侵害熱刺激を感知する受容体が存在すると思われる。一方で、炎症にともなう熱性痛覚過敏は消失するが神経障害による熱性痛覚過敏は野生型マウスと変わらないため⁶⁾、炎症と神経障害による熱性痛覚過敏の発生機序は異なり、TRPV1 は炎症にともなう熱性痛覚過敏の責任分子であると考えられる。

TRPV1 はさまざまな生理活性物質によって感作される。PGE2⁷⁾、ATP⁸⁾、Bradykinin⁹⁾、ET-1¹⁰⁾などの生理活性物質はそれぞれの Gq 蛋白共役型受容体 (EP1, P2Y, BK2, ETA 受容体) に結合し phospholipase C を介して PKC を活性化し、TRPV1 を感作する。感作された TRPV1 は有効刺激に対して反応性が増大し、活性化閾値は低下する(図3)。TRPV1 活性化温度閾値は 43℃ から正常体温レベルまで低下する。PGE2、ATP、ET-1 などの投与によって熱性痛覚過敏が発生するが、TRPV1 欠損マウスでは熱性痛覚過敏が観察されない。したがって、PGE2、ATP、Bradykinin、ET-1 など Gq 蛋白共役型受容体を有する生理活性物質による熱性痛覚過敏には TRPV1 の感作と活性化が関与している⁷⁾。また、Gs 蛋白共役型受容体

/PKA を介した経路によっても感作される。ET-1 投与によって発生する自発痛関連行動も TRPV1 欠損マウスで軽減するため¹¹⁾、ある種の自発痛は感作された TRPV1 が体温を有効刺激として活性化され発現している可能性がある。

2. TRPV2(transient receptor potential V2)

TRPV2 は TRPV2 のホモログとしてクローニングされた¹²⁾。TRPV2 は TRPV1 と異なり、カプサイシンや酸には反応しないが 52℃ 以上の熱で活性化される。TRPV2 は末梢神経では A δ 線維に発現する。A δ 線維は機械刺激閾値および活性化温度閾値から Type I と Type II に分類され、TRPV2 は活性化温度閾値の高い Type II の熱感受性を担っていると推測される。TRPV2 は熱による痛みを受容すると推測されるが、TRPV2 欠損マウスの表現型はまだ報告されていない。

3. TRPA1(transient receptor potential A1)

熱刺激だけでなく冷刺激もまた痛みを惹起するが、TRPA1 は 17℃ 以下の侵害冷刺激によって活性化され

る新たな TRP チャンネルとして報告された¹³⁾。その後の研究から TRPA1 が冷侵害刺激を受容するのか議論のあるところで、結論は得られていない。一方で、TRPA1 がさまざまな刺激性化学物質、環境刺激物によって活性化されることが明らかとなった。アリルイソチオシアネート(ワサビの辛味成分)、シナモンアルデヒド(シナモンの辛味成分)、アリシン(ニンニクの辛味成分)、マスタードオイル、強アルカリ、プロポフォール(静脈麻酔薬)、たばこの煙、アクロレイン(催涙ガスの成分)、メチルパラベン、ホルマリン、アルデヒドなどによって TRPA1 は活性化される¹⁴⁾。これらの多くは痛みを惹起することが知られており、TRPA1 は侵害刺激を受容するものと考えられる。行動解析でも、アルデヒド¹⁵⁾、マスタードオイル¹⁶⁾、プロポフォール¹⁷⁾、ホルマリン¹⁸⁾による疼痛関連行動は TRPA1 欠損マウスで消失する。イソフルランなどの吸入麻酔薬の気道過敏性にも関与している¹⁷⁾。また、TRPA1 は末梢知覚神経の無髄神経線維に特異的に発現し、TRPV1 と高率に共存している。TRPA1 は広範囲な化学刺激による痛みを受容していると考えられる。また、TRPA1 も炎症メディエーターによって感作される¹⁹⁾。

4. 侵害機械刺激受容体

痛みを惹起する侵害熱刺激や化学刺激に対する受容体はいくつか同定されたが、侵害機械刺激および非侵害機械刺激に対する受容体についてはまだ確定したものはない。これまでに機械刺激受容体として酸感受性 Na チャンネルである acid-sensing ion channel (ASIC1, 2, 3), TRPV2, TRPV4, TRPA1, KCNK2/4/18 が候補として挙げられているが確定はしていない。最近の研究では、G 蛋白共役型受容体 Mrgprd を発現している無髄神経知覚神経が選択的に侵害機械刺激を伝達していることが示唆されているが²⁰⁾、いかなる受容体が関与しているかは同定されていない。今後の研究が待たれる。

電位依存性 Na チャンネル —痛みを伝導する—

痛み受容体の活性化により受容体電位が十分に脱分極し電位依存性 Na チャンネル(voltage-dependent sodium channel: VDSC)の活性化閾値を超えると活動電位が発生し、脊髄終末に向かって伝導する。VDSC はフグ毒テトロドトキシン(TTX)に対する感受性によって TTX 感受性(TTX-s)と TTX 非感受性(TTX-r)に分類される。TTX-s VDSC のほうが活性化閾値が低く、活動電位が発生するときには、TTX-s VDSC が開き、遅れて TTX-r VDSC が開く。VDSC はその遺伝子から 9 種類に分類される(表 1)。生理的状态では Na_v 1.1 と Na_v 1.6 は主に有髄神経に発現し、Na_v 1.7 はほぼすべての知覚神経に発現する。Na_v 1.8, Na_v 1.9 は主に侵害刺激情報を伝搬すると考えられる無髄神経に特異的に発現している²¹⁾。VDSC は単なる活動電位 generator ではなく、痛みの修飾や病的疼痛発現に関与している。近年、Na_v 1.7 の遺伝子異常を有するヒトの表現型がいくつか報告されている。Na_v 1.7 遺伝子のある部位の SNP では無痛が生じ²²⁾、ほかの部位の SNP では肢端紅痛症²³⁾、paroxysmal extreme pain disorder²³⁾といった病的疼痛疾患が生じることが報告されている。また、無髄侵害受容線維特異的に Na_v 1.7 をノックアウトした動物では侵害機械刺激・熱刺激に対する閾値が上昇する²⁴⁾。侵害受容線維特異的に Na_v 1.8 をノックアウトした動物では侵害熱刺激や弱い機械刺激に対しては正常な反応を示すが、侵害機械刺激や冷刺激には反応しない²⁵⁾。VDSC はさまざまな病態下でその発現・機能が変化し、病的疼痛の形成に関与していることが示唆されている。末梢神経損傷では Na_v 1.8, Na_v 1.9 の DRG 神経細胞体での発現が抑制され通常末梢神経には存在しない Na_v 1.3 発現が誘導される²⁶⁾。Na_v 1.8 は DRG 細胞体での発現は減少するものの軸索での発現が増強し、空間的な再分布が生じる²⁷⁾。また、炎症性疼痛では Na_v 1.8, Na_v 1.9 の DRG 神経細胞体での発現が増加する。無髄侵害受容線維特異的に Na_v 1.7 をノックアウト

表1 電位依存性Na⁺チャネルの分類

| Formal name | Traditional names | Gene symbol | Chromosomal location* | TTX-sensitivity** | Predominant location | Expression in DRG*** |
|---------------------|--|------------------|-----------------------|-------------------|---|---------------------------|
| Na _v 1.1 | type I, rat I, Scn1a HBSC I, GPB I | SCN1A | M: 2 H: 2q24 | S | CNS, PNS | +++ |
| Na _v 1.2 | type II, rat II HBSC II, HBA | SCN2A | M: 2 H: 2q23-24 | S | CNS | + |
| Na _v 1.3 | type III, rat III | SCN3A | M: 2 H: 2q24 | S | CNS (embryonic) | upregulated after axotomy |
| Na _v 1.4 | SkM1, μ 1 | SCN4A | M: 11 H: 17q23-25 | S | skeletal muscle | - |
| Na _v 1.5 | SkM2, rH1, H1 | SCN5A | M: 9 H: 3p21 | R | heart muscle | - |
| Na _v 1.6 | type IV, NaCh6, Na6 PN4, Scn8a, Cer III | SCN8A | M: 15 H: 12q13 | S | CNS, PNS, glia nodes of Ranvier | +++ |
| Na _v 1.7 | PN1, hNE, Nas | SCN9A | M: 2 H: 2q24 | S | PNS Schwann cell | +++ |
| Na _v 1.8 | SNS, PN3, NaNG | SCN10A | M: 9 H: 3p22-24 | R | PNS (sensory neurons) | +++ |
| Na _v 1.9 | SNS2, NaN, NaT, SCN12A | SCN11A | M: 9 H: 3p21-24 | R | PNS | +++ |
| Na _v x | Na _v 2.1, Na _v 2.2, Na _v 2.3, SCL11, NaG | SCN6A (SCN7A) | M: 2 H: 2q21-23 | R | heart, uterus, glia, PNS smooth muscle | + |

*: M: mouse, H: human. **: S: sensitive, R: resistant. ***: +++: rich, +: present, -: absent.
TTX: tetrodotoxin, DRG: dorsal root ganglion.

トした動物では炎症性疼痛が減弱する²⁴⁾。一方、侵害受容線維特異的にNa_v1.8をノックアウトした動物では炎症性痛覚過敏・自発痛は消失するが、神経障害性疼痛の減弱は認められない²⁵⁾。侵害受容線維に特異的に発現するNa_v1.8がなぜ刺激のmodalityによって関与が異なるのか、疼痛病態(炎症・神経損傷)によって関与が異なるのかは不明である。Na_v1.1, Na_v1.6, Na_v1.9と各種疼痛関連行動の関連は不明な点が多い。

■ おわりに

以上、末梢神経、特に痛み刺激を電気信号に変換す

る痛み受容体と活動電位を発生させるNa⁺チャネルについて概説した。痛み受容体、Na⁺チャネルは単に痛み刺激を電気信号に変換して活動電位を発生させるだけではなく、炎症メディエーターによって活性調節を受け、特に熱に対する痛みを修飾する。一方で、侵害機械刺激受容の分子機構、および神経障害性疼痛における痛み受容体・Na⁺チャネルの機能変化については不明である。今後のさらなる研究の発展が望まれる。

References

1) Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y et al: *Nat Genet*

【テーマ③】痛みのメカニズム—末梢で感じて脊髄に伝える—

- 13 : 485-488, 1996
- 2) Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK et al : *Nature* **444** : 894-898, 2006
- 3) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M et al : *Nature* **389** : 816-824, 1997
- 4) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB et al : *Neuron* **21** : 531-543, 1998
- 5) Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ et al : *Nature* **405** : 183-187, 2000
- 6) Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB et al : *Science* **288** : 306-313, 2000
- 7) Moriyama T, Higashi T, Togashi K et al : *Mol Pain* **1** : 3, 2005
- 8) Moriyama T, Iida T, Kobayashi K et al : *J Neurosci* **23** : 6058-6062, 2003
- 9) Premkumar LS, Ahern GP : *Nature* **408** : 985-990, 2000
- 10) Kawamata T, Ji W, Yamamoto J et al : *Neuroscience* **154** : 1067-1076, 2008
- 11) Kawamata T, Ji W, Yamamoto J et al : *Neuroreport* **20** : 233-237, 2009
- 12) Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M et al : *Nature* **398** : 436-441, 1999
- 13) Story GM, Peier AM, Reeve AJ et al : *Cell* **112** : 819-829, 2003
- 14) Tominaga M : *Yakugaku Zasshi* **130** : 289-294, 2010
- 15) Trevisani M, Siemens J, Materazzi S et al : *Proc Natl Acad Sci USA* **104** : 13519-13524, 2007
- 16) Bautista DM, Jordt SE, Nikai T et al : *Cell* **124** : 1269-1282, 2006
- 17) Matta JA, Cornett PM, Miyares RL et al : *Proc Natl Acad Sci USA* **105** : 8784-8789, 2008
- 18) McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM et al : *Proc Natl Acad Sci USA* **104** : 13525-13530, 2007
- 19) Dai Y, Wang S, Tominaga M et al : *J Clin Invest* **117** : 1979-1987, 2007
- 20) Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L et al : *Proc Natl Acad Sci USA* **106** : 9075-9080, 2009
- 21) Fukuoka T, Kobayashi K, Yamanaka H et al : *J Comp Neurol* **510** : 188-206, 2008
- 22) Yang Y, Wang Y, Li S et al : *J Med Genet* **41** : 171-174, 2004
- 23) Fertleman CR, Baker MD, Parker KA et al : *Neuron* **52** : 767-774, 2006
- 24) Nassar MA, Stirling LC, Forlani G et al : *Proc Natl Acad Sci USA* **101** : 12706-12711, 2004
- 25) Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO et al : *Science* **321** : 702-705, 2008
- 26) Lai J, Hunter JC, Porreca F : *Curr Opin Neurobiol* **13** : 291-297, 2003
- 27) Gold MS, Weinreich D, Kim CS et al : *J Neurosci* **23** : 158-166, 2003

Feature
Articles

静脈麻酔薬の作用機序： 受容体と細胞内シグナル伝達機構

ケタミン

Ketamine

信州大学医学部麻酔蘇生学講座 准教授

川股 知之

Tomoyuki Kawamata

ケタミンは1960年代に臨床応用された古くから使用される静脈麻酔薬である。ケタミンは単剤で強力な催眠・鎮痛・健忘が得られることに加え、気管支拡張作用・昇圧効果を有すること、また、大脳皮質機能を抑制し辺縁系機能を賦活するなど、他の静脈麻酔薬にないユニークな特徴を有する。また、麻酔薬としてだけでなく、ペインクリニック領域では治療抵抗性の神経障害性疼痛治療薬として、また、抗うつ薬としても注目されている。その薬理作用の分子基盤を明らかにすべく研究がすすめられ、脳神経機能に関わるいくつかの重要な分子への作用が明らかになってきている。

ケタミンの負の歴史

1959年に麻酔薬として開発されたフェンサイクリジン (Phencyclidine : PCP) は幻覚などの精神作用が強く臨床応用が断念された。その後、PCPに代わる麻酔薬として1962年にケタミンが開発された。1965年から臨床応用が開始された。しかしながら、PCP同様その幻覚作用が問題となり、1965年にはすでに娯楽目的での使用が報告されている。米国では長い間「スペシャルK」として街頭で違法に売られており、幻覚・妄想などの精神症状および依存性が社会問題となり1999年から麻薬類に指定されている。本邦でも2004年に薬物中毒による死亡者からケタミンが検出されたことから法律で所持・使用が規制されることとなり、2007年からケタミンに対して麻薬お

よび向精神薬取締法に基づく「麻薬」指定が施行されている。それに伴い、病院内でも使用手続きが以前と比べ煩雑になったため、手術麻酔での使用頻度はますます少なくなってきた印象がある。

臨床薬理作用

幻覚・妄想などの精神症状および依存などの薬理作用を有するケタミンであるが、他の静脈麻酔薬と比べ、単独で強力な催眠、鎮痛、健忘が得られること、また、気管支拡張作用・昇圧効果を有し、喘息患者やショック患者に使いやすいなど、他の静脈麻酔薬にない魅力的な特徴を有する。また、大脳皮質機能を抑制し、辺縁系機能を賦活化するため「解離性麻酔薬」としての特徴を有する。

この“解離性”はケタミン麻酔中に“悪夢”を見る機序として考えられている。ペインクリニックやがん疼痛領域では通常の鎮痛薬では治療抵抗性である神経障害性疼痛に対して鎮痛効果が認められ、現在では麻酔薬というより難治性疼痛に対する鎮痛薬として活躍している。また、最近ではその抗うつ作用も注目されている。

ケタミン塩酸塩〔化学名：2-(2-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサノン塩酸塩、化学式 $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$ 、分子量274.19〕はS(+)とR(-)の光学異性体を有する(図1)。われわれが臨床使用しているケタミンは2つの異性体を等分を含むラセミ体である。2つの異性体は異なる臨床薬理作用力価を示し、種々の受容体に対して異なる親和性を示す。S(+)-ケタミンはR(-)-ケタミンに比べ、強い鎮痛・鎮静作用を示す一方、精神症状の発現は弱い¹⁾。

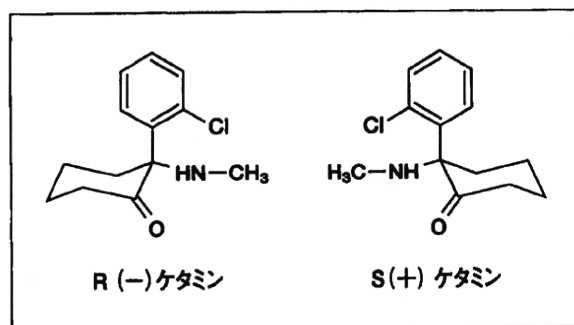


図1 ケタミン光学異性体の構造

ケタミン薬理作用の分子基盤

このようにケタミンは多種多様な薬理作用を発揮するが、その機序としてはある特定の分子に対して特異的に作用するというよりは複数の分子に作用することが予想される。表1に示すようにエトミデート、プロポフォール、バルビツレート、イソフルラン、セボフルランは麻酔機序において重要な分子と考えられるGABA_A受容体およびグリシン受容体の機能増強作用を有するが、ケタミンはこれらの受容体への作用は弱く、むしろnACh受容体やNMDA受容体といった興奮性伝達を担う受容体機能を抑制する²⁾。これまでの研究からケタミンは、nACh受容体・NMDA受容体に加え、各種受容体、各種イオンチャネル、トランスポータなどの膜タンパクや細胞内情報伝達系タンパクなど多くの分子に作用することが明らかになっている。以下に、脳神経機能に関わる分子に対するケタミンの作用について主に異所性発現系を用いた研究から概説する。

(1) NMDA受容体 (N-methyl-D-aspartate receptor)

神経系の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸はイオンチャネル型受容体と代謝型受容体に作用し、興奮性シナプス伝達を担う。イオンチャネル型グルタミン酸受容体は3回膜貫通型受容体であり、薬理学的にNMDA型とnon-NMDA型に分類される〔non-NMDA型は

表1 イオンチャネル内蔵型受容体に対する各種麻酔薬の作用 (文献2より引用・改変)

| | GABA _A 受容体 | グリシン 受容体 | nACh 受容体 (筋型) | nACh 受容体 (神経型) | 5-HT ₃ 受容体 | AMPA 受容体 | カイニン酸 受容体 | NMDA 受容体 |
|---------|--------------------------|-------------|---------------------|----------------------|--------------------------|-------------|--------------|-------------|
| エトミデート | ↑↑ | ↑ | ↓ | ↓ | → | | | |
| プロポフォール | ↑↑ | ↑↑ | ↓ | ↓ | → | ↓ | → | ↓ |
| バルビツレート | ↑↑ | ↑ | ↓ | ↓↓ | ↓ | ↓↓ | ↓↓ | → |
| ケタミン | ↑ | → | ↓ | ↓↓ | ↑ | → | → | ↓↓ |
| イソフルラン | ↑↑ | ↑↑ | ↓ | ↓↓ | ↑↑ | ↓↓ | ↑↑ | ↓ |
| セボフルラン | ↑↑ | ↑↑ | ↓ | ↓↓ | | | | |
| 亜酸化窒素 | ↑ | ↑ | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | ↓↓ | ↓↓ |

↑: 弱い機能増強, ↑↑: 強い機能増強, ↓: 弱い機能抑制, ↓↓: 強い機能抑制, →: 作用なし

さらに薬理的に、AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 型とカイニン酸型に分類される³⁾。遺伝子クローニングの結果、イオン型グルタミン酸受容体には7つのサブファミリーに分類される18種類のサブユニットが含まれる。遺伝子配列相同性をもとにした分類は薬理的性質とよく一致し、GluR1~4がAMPA型に、GluR5~7とKA1, 2がカイニン酸型に、GluR ϵ 1~4 (NR2A, B, C, D) とGluR ζ 1 (NR1), NR3A, BがNMDA型に分類される (他にGluR δ 1, 2)⁴⁾。この中で、NMDA受容体に対するケタミンの作用が詳細に調べられており、NMDA受容体はケタミンの麻酔作用および鎮痛作用の重要な分子基盤の1つであると考えられている。

NMDA受容体はNR1とNR2A~Dのいずれか1つとのヘテロメトリック2量体2セットからなる4つのサブユニットで構成される (図2)。NR1は基本構成サブユニットでありNR2はNMDA受容体の機能特性を決定する。NR2A~Dそれぞれの発現は神経系の部位や時期によって異なる。NR2Aは脳に広く存在するが、NR2Bは前脳、NR2Cは小脳に主に発現し、NR2Dは間脳・脳幹部にわずかに発現する⁵⁾。NMDA受容体は静止膜電位付近ではチャンネルポアにMg²⁺ブロックがかかっており不活性である。しかしながら、膜が十分に脱分極するとMg²⁺ブ

ロックが解除され、グリシン存在下でグルタミン酸により活性化され、細胞外からNa⁺、Ca²⁺を流入させ、細胞内からK⁺を透過させる。グルタミン酸結合部位はNR2に、グリシン結合部位はNR1に存在する。また、NR1にはポリアミン結合部位、NR2にはPCP結合部位が存在し、NMDA受容体機能を調節している。NMDA受容体は学習、記憶、痛覚過敏などを含む神経可塑性をもたらす分子基盤である⁶⁾。

ケタミンは非競合性拮抗薬としてPCP結合部位に作用する。開口チャンネル阻害薬 (open channel blocker) としてリガンドの結合を受けて開いたNMDA受容体を活動依存性に遮断する (use-dependent block)^{6,7)}。異所性発現系を用いた電気生理学的解析ではS(+)-ケタミンはNR1/NR2A型、NR1/NR2B型、NR1/NR2C型およびNR1/NR2D型NMDA受容体活性を同様に抑制する。R(-)-ケタミンの抑制作用はS(+)-ケタミンに比べ弱い⁸⁾が、4つ全てのNMDA受容体活性を抑制する。抑制の程度はNR2サブユニットの組み合わせによって異なり、NR1/NR2B、NR1/NR2Cに比べ、NR1/NR2AおよびNR1/NR2Dの抑制効果が弱い⁹⁾。また、NR1/NR2B型NMDA受容体の点突然変異 (point mutation) による研究からケタミン感受性にはNR2B M2セグメント (segment) が重要であることが示されている⁹⁾。NR2B遺伝子欠損は致死的で

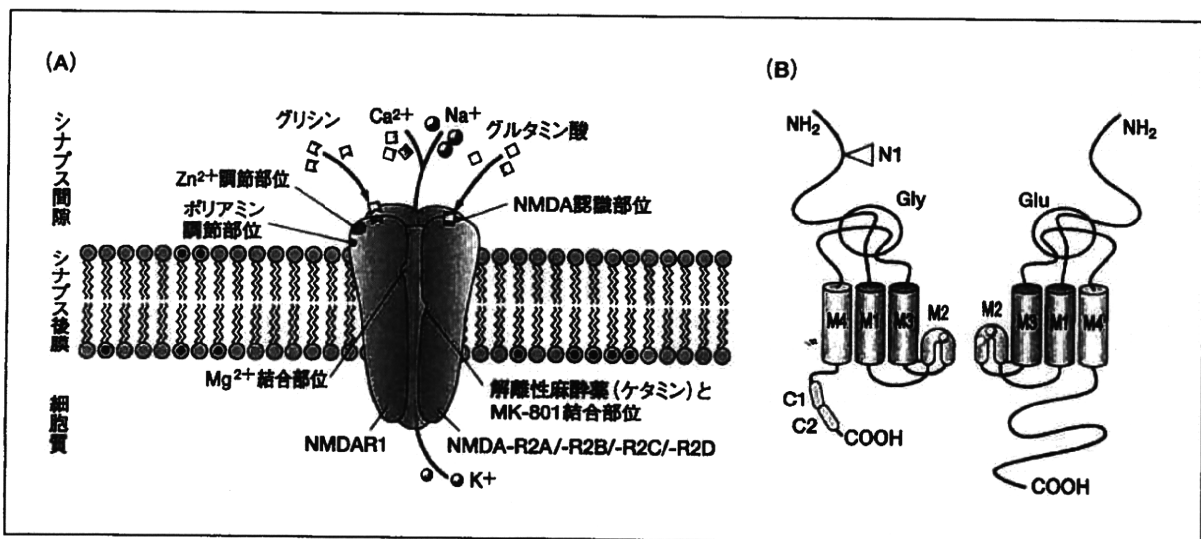


図2 NMDA受容体の模式図(A)とチャンネルトポロジ(B)

(A) NMDA受容体はNR1とNR2A~Dのいずれか1つとヘテロメトリック2量体2セットからなる4つのサブユニットで構成される。
(B) 3回膜貫通型受容体であり、M2セグメントがMg²⁺遮断部位である。

ありNR2B遺伝子欠損マウスに対するケタミンの行動解析は行われていない。NR2A遺伝子欠損マウスを用いたケタミンの行動解析ではケタミンの麻酔作用（姿勢反射の減弱で評価）は野生型マウスに比べNR2A遺伝子欠損マウスで減弱する。しかしながら、NMDA受容体に作用しないペンタバルビタールでも麻酔作用の減弱がNR2A遺伝子欠損マウスで観察される¹⁰⁾。したがって、ケタミンの麻酔作用はNR1/NR2A型NMDA受容体に直接作用した結果なのか、それとも他の系を介して間接的にNR1/NR2A型NMDA受容体に作用した結果なのかは明らかではない。また、ケタミンはホルマリン刺激のような持続的な疼痛を抑制するが、その効果は野生型マウスとNR2A遺伝子欠損マウスで変わらない¹¹⁾。したがって、NR1/NR2A型NMDA受容体はケタミンの持続的な痛みに対する鎮痛効果には関与しないようである。他のNMDA受容体遺伝子欠損マウスの開発とその行動解析が待たれる。

ケタミンのNMDA受容体拮抗作用は麻酔作用および鎮痛作用の分子基盤となっていると推測されるが、NMDA拮抗作用に必要な濃度は麻酔作用に必要な濃度の1/10程度である^{9,12)}。また、ケタミンより強力な非競合的NMDA受容体拮抗薬であるMK-801は鎮静作用を持たない^{13,14)}。したがって、ケタミンの麻酔作用にはNMDA受容体だけではなく他の分子の関与も想定される。

(2) 神経型nACh受容体 (神経型nicotinic acetylcholine receptor)

ACh受容体は薬理的にニコチン感受性のニコチンACh (nACh) 受容体とムカリン感受性のムカリンACh

(mACh) 受容体に分類される。nACh受容体は陽イオン透過性イオンチャネル型受容体であり、mACh受容体は代謝型受容体である。nACh受容体は4回膜貫通型でありM2セグメントがイオン透過性を制御する(図3)。nACh受容体は筋型と神経型に分類され、ヒトにおいて6種(α 1-7, α 9-10, β 1-4, δ , ϵ , γ)のサブタイプが報告されている。神経型nACh受容体は α 2-10と β 2-4がホモもしくはヘテロ5量体を形成し、12種類のサブユニットが同定されている。サブタイプの組み合わせによってそれぞれの構造に特異的な薬理学的特性を示す¹⁵⁾。ヒト脳では特定のサブユニットが脳全体に発現しているというよりは部位特異的に様々なサブユニットが発現しているようである¹⁶⁾。神経型nACh受容体は運動制御や学習・記憶に関わる。ヒト α 2-4と β 2, 4からなるヘテロ型nACh受容体について異所性発現系を用いた電気生理学的解析では、ケタミンは α サブタイプより β サブタイプに感受性が高い。すなわち、nACh受容体のケタミン感受性決定には β サブタイプが重要である。各サブタイプでは β 2より β 4に感受性が高く、 α 2,3に比べ α 4に対して感受性が高い、また、これらのnACh受容体に対してケタミンは非競合的に抑制する¹⁷⁾。また同様に、ホモ型 α 7nACh受容体に対しても非競合的に抑制する^{18,19)}。nACh受容体抑制に対するケタミンの活動依存性 (use-dependency) について結論は一致していない。nACh受容体抑制に必要なケタミン濃度は麻酔作用に必要な濃度とほぼ同様である¹⁷⁾。しかしながら、ケタミンの特徴である光学異性体による作用の違いはPC12細胞株に発現するnACh受容体に対する研究では認められていない²⁰⁾。

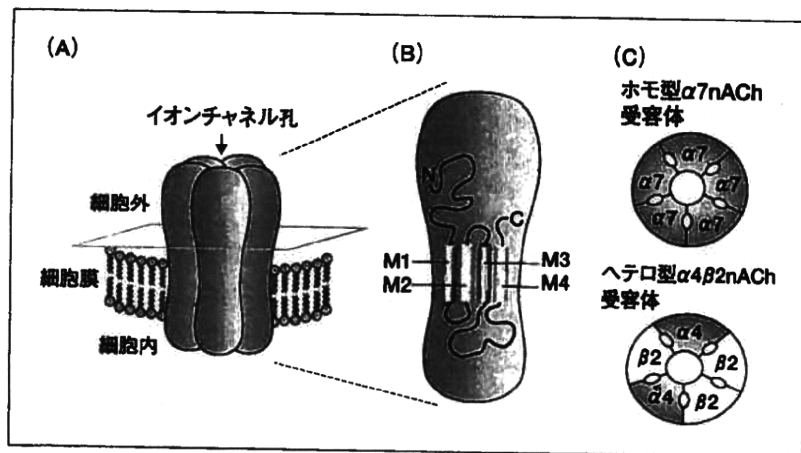


図3 神経型nACh受容体の模式図(A)とチャネルトポロジ(B, C) (A) α 2-10と β 2-4がホモもしくはヘテロ5量体を形成する。(B) nACh受容体は4回膜貫通型でありM2セグメントがイオン透過性を制御する。(C)ホモ型 α 7nACh受容体およびヘテロ型 α 4 β 2nACh受容体の構造とACh結合部位。

神経型nACh受容体に関する遺伝子改変動物を用いた行動解析が行われていないため、これらの分子に対するケタミンの作用がどのように行動に反映するかは不明である。

(3) HCN1 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1)

HCNは心筋細胞や脳神経細胞に発現し、細胞膜の過分極により活性化するイオンチャネルであり、膜電位を脱分極方向に戻そうとする働きを担う。中枢神経系では、HCNチャネルは静止膜電位の決定に寄与して細胞の興奮性に大きな影響を与えるだけではなく、樹状突起や神経終末にも存在して神経伝達の調節に対しても調節機能を

有することが報告されている。そのため、HCNチャネル活性のわずかな変化が神経ネットワークに大きな影響を与える可能性がある。細胞の興奮性や神経伝達効率の変化を背景とするような中枢神経疾患とHCNチャネルとの関係も示唆され、HCNチャネルはてんかん発作閾値や神経細胞の虚血に対する抵抗性に影響を与えることが報告されている²¹⁾。HCNは6回膜貫通型であり、ホモ4量体を形成する(図4)。S4セグメントに電位センサが存在する。HCNにはHCN1-4のサブユニットがある²¹⁾。異所性発現系を用いてHCN1に対する電気生理学的解析を行った研究ではケタミンは麻酔必要濃度(5~20 μ M)でHCN1を抑制する。また、この抑制作用には光学異性体特異性があり、S(+)-ケタミンがR(-)-ケタミンの約2倍作用が強い。さらに、ケタミン全身投与による催眠作用がHCN1遺伝子欠損マウスでは減弱する²²⁾。研究結果はケタミンの臨床効果を反映していることから、HCN1はケタミンの麻酔機序の新たな分子として今後の研究の進展が待たれる。

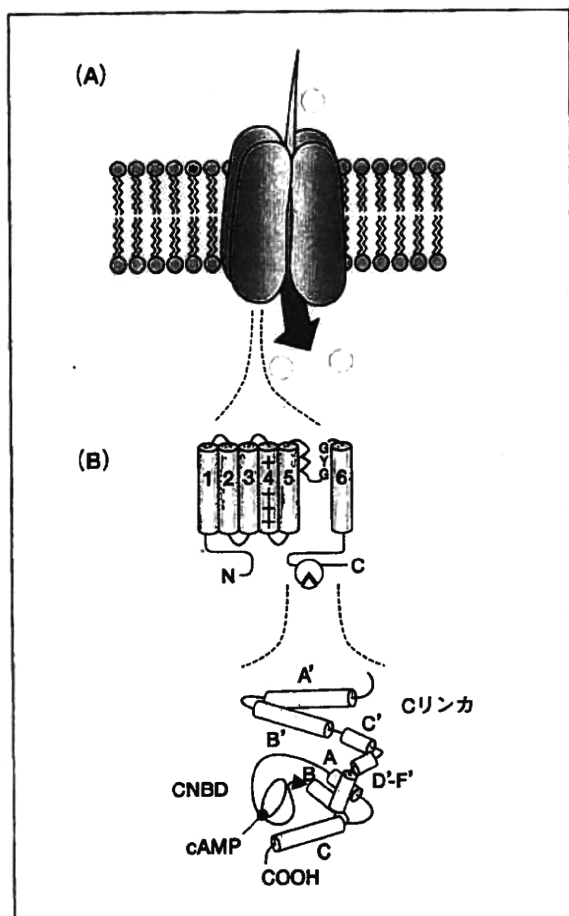


図4 HCN1チャネルの模式図(A)とチャネルトポロジ(B)
(A)ホモ4量体を形成する。(B)6回膜貫通型でありS4セグメントに電位センサが存在する。

(4) モノアミントランスポータ

モノアミンは神経伝達物質の1つであり鎮痛、精神疾患、交感神経活動に関与している。これまでにケタミンがモノアミン神経系に作用することが報告されている²³⁻²⁵⁾。モノアミントランスポータはノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンを細胞内に取り込み細胞外のモノアミン濃度の調節を行なっている。したがって、トランスポータの機能抑制により各種モノアミンの細胞濃度が上昇しその薬理作用が増強する。異所性発現系を用いた研究では、ケタミンはノルアドレナリントランスポータ、セロトニントランスポータ、ドパミントランスポータの機能を用量依存性に抑制する。一方、グリシントランスポータ (GLY1)、グルタミン酸/アスパラギン酸トランスポータ (GLAST) などのアミノ酸トランスポータにはほとんど作用しない²⁶⁾。したがって、モノアミントランスポータ機能抑制はケタミンの交感神経賦活作用、鎮痛作用、精神作用に関与している可能性がある。

(5) mTOR (mammalian target of rapamycin)

最近、標準的治療に抵抗性のうつに対して、少量のケタミン投与により数時間で抗うつ効果があらわれ、7日間持続することが明らかとなり、新たな治療法として注

目を集めている^{27,28)}。その機序としてmTORが関与しているようである²⁹⁾。mTORはマクロライド系の天然の抗生物質ラパマイシン (rapamycin) の標的タンパクであり、多くの細胞生理反応を制御するセリン/トレオニン (serine/threonine) リン酸化酵素である。mTORが関与する生理反応にはDNAの転写・翻訳の制御、細胞の大きさや細胞骨格の再構成の制御、自食作用の制御などがあげられる。ケタミンはmTORシグナル伝達系を活性化し、前頭葉でのシナプス情報伝達にかかわるタンパクを増加させることにより新生スパインの数や機能を増加させ、うつ症状を改善することが明らかとなった。これらの作用は従来の抗うつ薬にはみられない。ケタミンがmTORシグナル系を活性化する機序の詳細は不明であるが、細胞内情報伝達系に作用することが明らかとなり、今後、mTORシグナル系と麻酔作用との関連について興味を持たれる。

(6) その他のチャネル・受容体

イオンチャネル

神経系に発現しているカルシウムチャネル (P/Q型³⁰⁾、N型³¹⁾、L型³²⁾、T型³³⁾)、ナトリウムチャネル、カリウムチャネル (SK2, ERG1, ELK1, KCN2/3)^{34,35)} に対するケタミンの作用が検討されているが、高濃度で抑制作用を示すのみで、臨床的にはケタミンの薬理作用にほとんど関与しないと思われる。また、オピオイド受容体やGABA_B受容体などの代謝型受容体によって活性化されるGタンパク共役型内向き整流性カリウムチャネル (GIRK)³⁶⁾ にもほとんど作用しない。

オピオイド受容体

結合実験ではケタミンがオピオイド受容体に結合すること³⁶⁾、また、ケタミンがオピオイド神経系を介して鎮

痛作用・呼吸抑制作用を発揮すること^{37,38)}が報告されている。脊髄後角にはオピオイド受容体が豊富に発現し、オピオイド鎮痛作用部位の1つであるが、ケタミン脊髄投与による鎮痛効果については結果が一致していない^{38,39)}。また、異所性発現系を用いた結合実験ではケタミンは μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体には作用し光学異性体特異性を示すが⁴⁰⁾、電気生理学的解析ではケタミンは μ オピオイド受容体に対して作用しない、もしくは抑制効果を示す。ケタミン薬理作用発揮に関するオピオイド受容体の役割は議論があるところである。

まとめ

以上、ケタミン薬理作用の分子基盤について概説した。ケタミンは他の静脈麻酔薬とは異なり神経伝達における抑制性分子の機能を増強するというより興奮性分子機能を抑制することによりその薬理作用を示すようである。しかしながら、ケタミンの持つユニークな薬理作用 (鎮痛、鎮静、健忘、解離性など) を単一の分子で説明することは難しく、さまざまな分子に作用し機能を発揮していると思われる。また、単一分子に対する作用を解明しても神経系というシステムの中での役割、さらにはそのシステムの生体での役割を解明しなければケタミン作用機序に迫ることは難しいと思われる。今後、ケタミン作用機序を解明するために、分子から組織、個体での研究が待たれる。また、ケタミンの分子機序に関する文献を紐解いていくと日本の麻酔科医がこの分野で多大な貢献をしていることが改めてわかる。今後も日本から世界へ新たな研究成果の発信が待たれる。

■ 参考文献

- 1) White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ : Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 52 : 231-239, 1980
- 2) Rudolph U, Antkowiak B : Molecular and neuronal substrates for general anesthetics. *Nat Rev Neurosci* 5 : 709-720, 2004
- 3) Seeburg PH : The TINS/TIPS Lecture. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends Neurosci* 16 : 359-365, 1993
- 4) Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. : Glutamate receptor ion channels : structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62 : 405-496, 2010
- 5) Watanabe M, Inoue Y, Sakimura K, et al. : Developmental changes in distribution of NMDA receptor channel subunit mRNA. *Neuroreport* 3 : 1138-1140, 1992
- 6) MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P : Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. *J Neurophysiol* 58 : 251-266, 1987
- 7) MacDonald JF, Bartlett MC, Mody I, et al. : Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurons. *J Physiol* 432 : 483-508, 1991
- 8) Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K : The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-Methyl-D-Aspartate receptor channels. *Anesth Analg* 91 : 225-229, 2000
- 9) Yamakura T, Mori H, Masaki H, et al. : Different sensitivities of NMDA receptor channel subtypes to non-competitive antagonists. *Neuroreport* 4 : 687-690, 1993
- 10) Petrenko AB, Yamakura T, Fujiwara N, et al. : Reduced sensitivity to ketamine and pentobarbital in mice lacking the N-methyl-D-aspartate receptor GluR21 subunit. *Anesth Analg* 99 : 1136-1140, 2004
- 11) Petrenko AB, Yamakura T, Askalany AR, et al. : Effects of ketamine on acute somatic nociception in wild-type and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor $\epsilon 1$ subunit knockout mice. *Neuropharmacology* 50 : 741-747, 2006
- 12) Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, et al. : Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth* 55 : 1107-1111, 1983
- 13) Daniell LC : The noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonists, MK-801, phencyclidine and ketamine, increase the potency of general anesthetics. *Pharmacol Biochem Behav* 36 : 111-115, 1990
- 14) Kelland MD, Soltis RP, Boldry RC, et al. : Behavioral and electrophysiological comparison of ketamine with dizocilpine in the rat. *Physiol Behav* 54 : 547-554, 1993
- 15) Gotti C, Clementi F : Neuronal nicotinic receptors : from structure to pathology. *Prog Neurobiol* 74 : 363-396, 2004
- 16) Zoli M, Léna C, Picciotto MR, et al. : Identification of four classes of brain nicotinic receptors using $\beta 2$ mutant mice. *J Neurosci* 18 : 4461-4472, 1998
- 17) Yamakura T, Chavez-Noriega LE, Harris RA : Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anesthetics ketamine and dizocilpine. *Anesthesiology* 92 : 1144-1153, 2000
- 18) Coastes KM, Flood P : Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant $\alpha 7$ and $\alpha 4 \beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 134 : 871-879, 2001
- 19) Briggs CA, McKenna DG, Piattoni-Kaplan M : Human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor responses to novel ligands. *Neuropharmacology* 34 : 583-590, 1995
- 20) Sasaki T, Andoh T, Watanabe I, et al. : Nonstereoselective inhibition of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by ketamine isomers. *Anesth Analg* 91 : 741-748, 2000
- 21) Wahl-Schott C, Biel M : HCN channels : structure, cellular regulation and physiological function. *Cell Mol Life Sci* 66 : 470-494, 2009
- 22) Chen X, Shu S, Bayliss DA : HCN1 channel subunit are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. *J Neurosci* 29 : 600-609, 2009
- 23) Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, et al. : Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in mice. *Brain Res* 596 : 1-9, 1992
- 24) Irifune M, Shimizu T, Nomoto M : Ketamine-induced hyperlocomotion associated with alteration of presynaptic components of dopamine neurons in the nucleus accumbens of mice. *Pharmacol Biochem Behav* 40 : 399-407, 1991
- 25) Smith DJ, Azzaro AJ, Zaldivar SB, et al. : Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines. *Neuropharmacology* 20 : 391-396, 1981
- 26) Nishimura M, Sato K, Okada T, et al. : Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells. *Anesthesiology* 88 : 768-774, 1998
- 27) Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. : A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 856-864, 2006