

ルヒネによる鎮痛効果の発現に一部関与する可能性を見出した¹⁾。さらに筆者らは、視床領域より作製した神経培養細胞におけるグルタミン酸誘発内向き電流に対するモルヒネの効果について検討を行ったところ、モルヒネ添加によりグルタミン酸誘発内向き電流が増強されることを明らかにした²⁾。このような結果より、モルヒネによる μ オピオイド受容体の刺激は、前述した抑制性神経伝達のみならず、興奮性神経伝達を一部修飾し、直接、下行性抑制系を活性化することが明らかとなった。また、これらの反応には、数種類のG α 蛋白質やG $\beta\gamma$ 蛋白質が介在していることも明らかになっている。

こうした一連の知見は、 μ オピオイド受容体の高度な情報処理機能を示すものである。最近の研究から、 μ オピオイド受容体のようなG蛋白質共役型受容体(G protein-coupled receptor ; GPCR)は、異なった数種類のG蛋白質と相互作用を示す能力を有することが明らかとなった。すなわち、作動薬の違いによってGPCRはそれぞれ異なる生物活性をもつ形状(三次元構造)を取り、これらがそれぞれ特定のG蛋白質と相互作用して、異なる細胞内シグナル伝達経路を活性化すると考えられる。また、GPCRの作用は、作動薬などのリガンドだけではなく、細胞膜上のGPCRの数によっても左右される。GPCRの数が多ければ、それだけ多様性を発揮しやすい。筆者らの研究結果で示されたように、モルヒネによる μ オピオイド受容体刺激は、視床のようにその絶対数が多いところでは、Gi蛋白質を介した反応だけに留まらず、他

のG蛋白質が応答して興奮性の細胞活動を誘発するものと考えられる。すなわち、 μ オピオイド受容体は、複数の細胞活動を誘起できる能力を備えていることになり、また、結合する作動薬によって受容体の立体構造がそれぞれ異なった形状に変化し(アロステリックな変化という)、作動薬固有の細胞内情報伝達経を活性化するという複雑な情報処理機能を有するわけである。このような個々の薬物に特有のシグナルがあるといった「ligand-biased efficacy」説³⁾に呼応した μ オピオイド受容体の多機能性とその解釈は、今まで便宜的で、その遺伝子配列や蛋白質の存在も明らかになっていなかった μ オピオイド受容体のサブタイプによる分類よりも何倍も論理的かつ科学的であり、すっきりと受け入れることができるセオリーであるといえる。

オピオイド鎮痛耐性からみる μ オピオイド受容体修飾の多面性： モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンの鎮痛耐性形成能の相違

臨床において、鎮痛を目的としてモルヒネを適切に使用しているがん患者では、モルヒネの鎮痛耐性は形成されにくいことが明らかにされている。一方、モルヒネとは異なり、フェンタニルは適切に使用しても、時として鎮痛作用の減弱が早期から認められることや、フェンタニルをいくら増量しても良好な鎮痛効果が得られないといった現象が起こることがある⁴⁾。筆者らは、

最近、こうしたモルヒネとフェンタニルの相違が、先述した μ オピオイド受容体の多機能性に由来する可能性があることを突き止めた。

筆者らの生化学的な研究結果から、モルヒネとフェンタニルは、ほとんど酷似した μ オピオイド受容体結合親和性を示し、 δ 、 κ という他のオピオイド受容体に対してはほとんど結合親和性を示さないことが明らかになっている。一般に、 μ オピオイド受容体は、長期的な作動薬の刺激により受容体の脱感作を引き起こすことが知られており、この反応は、受容体の細胞内陥入/移行に起因していると考えられている。筆者らは、慢性疼痛モデルマウスにおいて、低下した疼痛閾値を回復させる至適用量のフェンタニルを反復投与すると、比較的早期から鎮痛効果の減弱が認められることを確認した。一方、内因性 μ オピオイドペプチドである β -エンドルフィンの特異的に欠損させたマウスにフェンタニルを反復投与しても良好な鎮痛効果が認められることを見出した。さらに、このような慢性疼痛モデルマウスの脊髄膜標本を使用し、フェンタニルによるG蛋白質活性化作用を検討したところ、フェンタニル誘発G蛋白質活性化作用は、対照群と比較して、最大反応の頭打ちを伴う有意な減弱が認められた。このような現象には、一部脱リン酸化酵素の活性低下や受容体再感作修飾蛋白質の機能異常が関与している⁵⁾。また、こうした疼痛下におけるフェンタニル誘発G蛋白質活性化作用の抑制効果は、同条件下で β -エンドルフィン特異的欠損マウスの脊髄膜標本を使

用すると、完全に消失する。一方、モルヒネは、除痛用量の反復投与によって、フェンタニルのような鎮痛効果の減弱は認められず、2週間以上良好な鎮痛効果が得られた。また、慢性疼痛モデルマウスの脊髄膜標本を用いた実験で、モルヒネ誘発G蛋白質活性化作用は、非疼痛群と比べ、ほぼ同程度であった。これらのことは、慢性疼痛下においてフェンタニルを反復投与することにより、脊髄細胞膜上の μ オピオイド受容体の活性化が著しく低下し、その一部は膜上から消失する可能性を示唆している。また、持続的な疼痛刺激に対して、内因性オピオイドペプチドである β -エンドルフィンが生理応答として遊離されることが、疼痛下におけるフェンタニル鎮痛耐性形成の原因の一部となっている可能性が想定される。そこで、慢性疼痛下を想定し、 β -エンドルフィン存在下におけるモルヒネおよびフェンタニルによる μ オピオイド受容体の細胞内陥入について培養細胞を用いて検討した。その結果、 β -エンドルフィン存在下および非存在下のいずれの条件においても、モルヒネによる μ オピオイド受容体の細胞内陥入はほとんど認められなかったものの、フェンタニルを処置することにより、両条件下においても、80%程度の μ オピオイド受容体の細胞内陥入が認められた。そこで、さらに詳細にフェンタニル処置後の μ オピオイド受容体の膜上への回復について、経時的に検討を行ったところ、 β -エンドルフィン非存在下においてフェンタニル処置を行った細胞においては、ほとんどの μ オピオイド受容体の細胞膜上へのリク

ルート(再感作)が認められた。しかしながら、 β -エンドルフィン存在下においてフェンタニル処置を行った細胞においては、フェンタニル処置3時間後においても70%程度の μ オピオイド受容体は細胞膜上へ再感作せず、細胞内に留まっていた。これらの培養細胞の結果は、先述した鎮痛耐性の実験結果を支持するものであり、疼痛下では、フェンタニルの処置によって μ オピオイド受容体の再感作効率の低下を伴った鎮痛耐性が形成されやすいことを示唆するものであった。

さらに、オキシコドンについても同様の検討を行った。まず、慢性疼痛モデル動物において低下した疼痛閾値を回復させる至適用量のオキシコドンを反復投与し、鎮痛耐性の有無を確認したところ、モルヒネと同様に2週間以上に渡り十分な鎮痛効果が得られた。また、オキシコドンによる μ オピオイド受容体の細胞内陥入について培養細胞を使用して検討したところ、オキシコドンは、 β -エンドルフィンの存在の有無にかかわらず、70%程度の μ オピオイド受容体の細胞内陥入を誘導した。しかしながら、興味深いことにこれらの細胞内陥入した μ オピオイド受容体のほとんどは、 β -エンドルフィンの存在の有無にかかわらず3時間以内に細胞膜上へ再感作された。これまでの研究より、 μ オピオイド受容体の細胞内陥入を引き起こしやすい薬物と引き起こしにくい薬物とでは、その結合部位が異なることが報告されている⁶⁾。 β -エンドルフィンに代表される内因性オピオイドペプチドは、フェンタニルと同様、 μ オピオイド受容体の細胞内

陥入を引き起こしやすいことが知られている。このような知見から、結合部位が類似している β -エンドルフィンとフェンタニルとの相互作用により、 μ オピオイド受容体の再感作が抑制される可能性が推察される。このように、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンは、同じ μ オピオイド受容体に結合するにもかかわらず、まったく異なる μ オピオイド受容体を介した応答を起すことが明らかとなった。これは、先述した μ オピオイド受容体の多機能性を示す結果でもあり、また、個々の μ オピオイド受容体作動薬に固有の細胞内シグナルがあるといった「ligand-biased efficacy」説を強く支持する現象である(図1)。

本研究結果を踏まえると、疼痛コントロールの際、フェンタニルの過剰投与には十分な注意が必要であると考えられる。しかしながら、これはフェンタニルが臨床ですぐ効きにくくなるという解釈ではなく、あくまでも疼痛コントロールをきちんと行う必要性を訴える基礎研究における現象であることをご留意いただきたい。フェンタニルは、モルヒネと比較して100倍程度強力な鎮痛作用を有しているが、その便秘作用はモルヒネよりも軽度であることが知られており、がん疼痛治療において有用な選択肢の一つであることは疑う余地はないであろう。また、本稿で示した μ 受容体の脱感作が細胞内の Ca^{2+} 濃度依存的に活性調節を受けるPKCなどによって媒介されることを考えれば、がん疼痛治療においてフェンタニルを使用する際に、NMDA受容体拮抗薬や Ca^{2+} チャネル拮抗薬

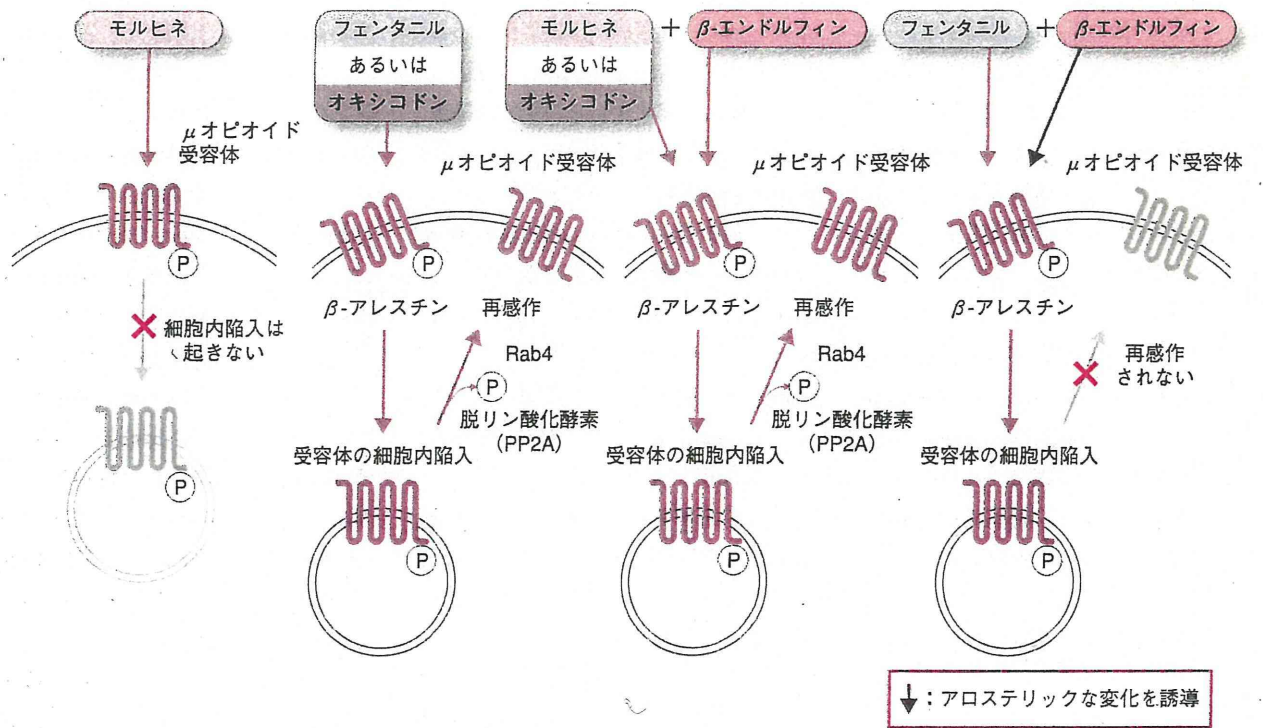


図1 「ligand-biased efficacy」仮説に基づいた μ オピオイド受容体の多機能性(ペインクリニック 2008; 29: S305.図1より改変引用)

モルヒネ、フェンタニルあるいはオキシコドンの μ オピオイド受容体に対する修飾の相違を模式化した。

(左)モルヒネは μ オピオイド受容体の細胞内陥入をほとんど起こさない。
 (左中)フェンタニルあるいはオキシコドンの処置により、 μ オピオイド受容体の細胞内陥入が認められ、その後、すみやかに μ オピオイド受容体の細胞膜上へのリクルート(再感作)が認められる。

(右中) β -エンドルフィン存在下、モルヒネあるいはオキシコドンを処置すると、 μ オピオイド受容体の細胞内陥入が認められ、その後、 μ オピオイド受容体の細胞膜上への再感作が認められる。

(右) β -エンドルフィン存在下、フェンタニルを処置すると、 μ オピオイド受容体は細胞膜上へ再感作せず、細胞内に留まっている。

を鎮痛補助薬として用いることで、鎮痛耐性の形成を軽減させ、より良好な疼痛コントロールが可能になると予想される。実際に、筆者らはNMDA受容体拮抗薬であり、脳梗塞後遺症ならびに脳出血後遺症に伴うめまいの改善薬であるイフェンプロジルが、フェンタニルの鎮痛効果を増強し、さらにその鎮痛耐性形成を抑制する可能性を見出している。これらのデータについては、今後発表される予定である

著者らの研究報告を参考にして頂きたい。

二量体化 μ オピオイド受容体の存在とその意義

近年、いくつかのGPCR受容体は、受容体同士がヘテロ二量体を形成し、その二量体は単独の受容体と異なる薬理学的特性を示すことが明らかにされ

ている。また、これまでの研究から、 μ - δ 二量体化オピオイド受容体がオピオイドによる耐性形成や細胞内陥入に一部関与している可能性が示唆されている。そこで次に、培養細胞に蛍光蛋白を融合させた μ および δ オピオイド受容体を発現させ、 β -エンドルフィン存在下でのモルヒネあるいはフェンタニル処置による μ - δ 二量体化オピオイド受容体の細胞内移行について検討を行った。その結果、 β -エンド

ルフィン存在下においてモルヒネあるいはフェンタニル処置により、 μ - δ 二量体化オピオイド受容体の細胞内移行が認められた。しかしながら、前述の結果とは異なり、モルヒネと同様にフェンタニル処置3時間後において μ - δ 二量体化オピオイド受容体の細胞膜上への再感作が認められた。こうした事実は、 β -エンドルフィン存在下においては、フェンタニルによって μ オピオイド受容体が刺激されると、単量体 μ オピオイド受容体の多くが細胞内へ移行し、長時間細胞内に留まってしまうが、 μ - δ 二量体化オピオイド受容体は、そのほとんどが短時間で膜上にリクルートされることを示している。

そこで、このリクルート型 μ オピオイド受容体によって、他のオピオイド、例えばモルヒネが十分な内活性を生じる可能性を想定し、フェンタニル鎮痛耐性マウスにモルヒネ単回投与して、鎮痛効果を測定した。その結果、通常モルヒネ除痛用量より高用量が必要ではあるものの、十分な除痛すなわち鎮痛効果が得られた。さらに、慢性疼痛下にフェンタニルを慢性投与したマウスの脊髄膜標本におけるモルヒネ誘発G蛋白質活性化作用を検討したところ、モルヒネ誘発G蛋白質活性化作用の反応曲線は、右にシフトしていたものの、十分な最大反応が得られた。こうした一連の結果から、フェンタニル耐性時においても、モルヒネは μ - δ 二量体化オピオイド受容体を介して十分な鎮痛効果を示す可能性が推察される。これは、同種受容体に作用する作動薬間での交差耐性の形成という従来の概念を覆す仮説であるものの、

「ligand-biased efficacy」説に基づいた μ オピオイド受容体機能の多様性(図1)を背景に考えた場合、むしろ臨床現場でのオピオイド・ローテーションの有用性を説明することができる重要なエビデンスであるかもしれない。

神経障害性疼痛に対するオキシコドンとモルヒネの有効性：活性代謝物M-6-Gに仲介されるモルヒネ鎮痛効果の独自性

最近、臨床において、非がん性疾患による神経障害性疼痛に対するオキシコドンの有用性が報告されるようになってきた。先述したように、オキシコドンは、フェンタニルやモルヒネとは異なった μ オピオイド受容体活性様式を有する。最近の筆者らの基礎研究の成果から、オキシコドンは δ オピオイド受容体ならびに κ オピオイド受容体にはほとんど結合せず、 μ オピオイド受容体のみ高い結合親和性を有することが改めて明らかとなった⁷⁾。すなわち、オキシコドンの鎮痛作用発現には μ オピオイド受容体の活性化が不可欠である。そこで、筆者らは、神経障害性疼痛の動物モデルを作製し、神経障害性疼痛下におけるモルヒネ、フェンタニルおよびオキシコドンの鎮痛効果について比較検討した。その結果、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛モデルでは、モルヒネの皮下投与による鎮痛効果は有意に減弱したが、フェンタニルやオキシコドンを皮下投与してもそれらの鎮痛効果の減弱は認められなかった⁷⁾。また、がん細胞を

動物に移植し、その増殖および浸潤により骨破壊由来の局所性神経障害を誘導して、がん性神経障害性疼痛モデルを確立した。このモデルを使用して各種オピオイドの鎮痛効果を比較した結果、モルヒネやフェンタニルに比べ、運動障害などの症状を伴わない用量でオキシコドンは十分な除痛効果を示した。これらのことは、神経障害性疼痛に対してオキシコドンが有効である可能性を示唆するものである。次に筆者らは、神経障害性疼痛下において、モルヒネを脳室内あるいは髄腔内へ直接投与し、その鎮痛効果を測定した。その結果、モルヒネの皮下投与の結果とは異なり、神経障害性疼痛下においてもモルヒネの脳室内あるいは髄腔内投与による鎮痛作用は、正常動物と同等であることが明らかとなった⁷⁾。

モルヒネは、その約70%が肝臓でM-6-GやM-3-Gに代謝され、特にM-6-Gはモルヒネよりも強い鎮痛作用を示すことが知られている。また、中枢ではモルヒネはほとんど代謝を受けないことから、筆者らは、神経障害性疼痛下においては、モルヒネの活性代謝物であるM-6-Gによる鎮痛効果が減弱している可能性を想定し、神経障害性疼痛モデルにおけるM-6-Gの鎮痛作用ならびにM-6-GによるG蛋白質活性化能について検討した。その結果、神経障害性疼痛モデルにおいては、M-6-Gの皮下投与ならびに髄腔内投与による鎮痛効果が著明に減弱した。さらに、神経障害性疼痛モデルの脊髄膜標本におけるM-6-GによるG蛋白質活性化作用が著しく減弱していることが確認された。また、これらのM-6-Gによる効

果の減弱は、 β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては消失していた。こうした結果から、神経障害性疼痛下の脊髄においては、 μ オピオイド受容体の β -エンドルフィン/M-6-G結合部位に何らかの機能障害が起きている可能性が示唆される。このような現象が、神経障害性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛作用減弱の一因となっている可能性が示唆される。一方、フェンタニルとオキシコドンも肝臓で代謝を受け、それぞれ主要代謝物であるノルフェンタニルやノルオキシコドンならびにオキシモルフォンに代謝される。しかしながら、ノルフェンタニルならびにノルオキシコドンに活性はなく、また、オキシモルフォンは、オキシコドンよりも強い鎮痛作用を有するものの、血中には極微量しか存在しない。さらに、オキシモルフォンは肝臓でさらなる代謝を受け不活性化されることから、これらの代謝物はフェンタニルやオキシコドンの鎮痛作用にはほとんど関与していないと考えられている。そのため、モルヒネとは異なり、活性代謝物の影響を受けないフェンタニルならびにオキシコドンの鎮痛作用は、神経障害性疼痛下においても維持されているものと推察される。

一方、神経障害性疼痛モデルでモルヒネを髄腔内投与した際には、強度の鎮痛作用が得られたことから、モルヒネも末梢(経口あるいは静注)投与ではなく、M-6-Gに代謝される可能性の少ない硬膜外投与やくも膜下投与に変更した場合には、良好な鎮痛作用が得られる可能性が考えられる。したがって、患者の症状に合わせたオピオイドの選

択(種類や投与経路など)が臨床上、重要になることは、こうした研究結果からも明らかである。

慢性疼痛下における モルヒネ精神依存 不形成機構

長年、わが国におけるオピオイドの使用量は、他の先進諸国と比べるときわめて少なかった。この原因の一つに、オピオイドは長期使用により精神依存を形成することから、その精神依存形成を懸念するあまり、患者やその家族、さらには医療従事者までもがオピオイドの使用を躊躇してしまうことが考えられていた。一方、以前から痛みがある状態では、モルヒネの依存はほとんど問題とならないことが幅広い臨床経験から明らかとなっていた。筆者らは、こうした医療現場において認められる現象の原因を解明するために、基礎薬理的なアプローチを行い、疼痛下ではモルヒネをはじめとするオピオイド鎮痛薬の依存形成が抑制されることを世界的に始めて明らかにした。一般に、モルヒネは腹側被蓋野に高密度に分布する μ オピオイド受容体を介し、抑制性の介在ニューロンであるGABA神経系を抑制することにより中脳辺縁ドーパミン神経系の活性化を引き起こし、側坐核における細胞外ドーパミン遊離量を増加させることで報酬効果を発現させる⁸⁾。しかしながら、痛みが持続する時は、腹側被蓋野の μ オピオイド受容体の機能低下が著しく生じる。これが「痛みがある時にはモルヒネの依存が起きない」という現象を引き

出している主因であった^{9,10)}。

では、どうしてこのような μ オピオイド受容体の機能低下が引き起こるのか? この現象を解決するために、筆者らは、疼痛下における内因性 μ オピオイドペプチドの動きに注目した。これまでの先行研究から、痛み刺激により中脳辺縁領域において内因性 μ オピオイドペプチドが遊離されることが明らかになっていた。そこで、疼痛下における μ オピオイド受容体の機能低下に、内因性 μ オピオイドペプチドの1つである β -エンドルフィンが関与する可能性を想定した。内因性オピオイドペプチドとして、主にエンケファリン群、エンドルフィン群、ダイノルフィン群が知られており¹¹⁾、なかでも β -エンドルフィン μ オピオイド受容体に高い親和性をもつオピオイドペプチドである。 β -エンドルフィンの鎮痛効果はモルヒネの6.5倍といわれ、また、多幸感をもたらすとも考えられており、脳内麻薬とよばれることもある。また、疼痛などのストレス時において、視床下部の副腎皮質ホルモン産生細胞に働きかけることでエンドプロテアーゼが活性化し、このエンドプロテアーゼがpro-opiomelanocortin (POMC)を分解し、 β -エンドルフィンが産生されることが知られている¹²⁾。そこで筆者らは、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛モデル動物を使用して、モルヒネ精神依存抑制機構における β -エンドルフィンの関与について、行動薬理的および機能解剖学的に多角的な検討を行った。坐骨神経結紮前および結紮後に、腹側被蓋野へ β -エンドルフィンに対する特異的抗体を微量注入

することで、 β -エンドルフィンによる μ オピオイド受容体刺激を遮断し、選択的 μ オピオイド受容体作動薬である[D-Ala², N-MePhe⁴, Gly⁵-ol]enkephalin (DAMGO)により誘発される報酬効果発現を評価した。DAMGOを腹側被蓋野へ微量注入することにより、強度の報酬効果、すなわち精神依存が形成されるが、この効果は神経障害性疼痛モデル動物においては、著しく阻害される。一方、こうした疼痛下でのオピオイドによる精神依存の不形成は、腹側被蓋野へ β -エンドルフィンに対する特異的抗体を微量注入することで完全に消失した。さらに、 β -エンドルフィンの特異的に欠損させた β エンドルフィン遺伝子欠損マウスを用いて、神経障害性疼痛によるモルヒネ誘発報酬効果の変化について検討を行ったところ、腹側被蓋野へ β -エンドルフィンに対する特異的抗体を微量注入した時と同様に、神経障害性疼痛下での β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては、神経障害疼痛モデル野生型マウスで認められるモルヒネ誘発報酬効果の抑制はまったく観察されず、強度のモルヒネ依存が形成された。さらには、神経障害性疼痛モデル野生型マウスの腹側被蓋野膜分画標本において、DAMGO誘発G蛋白質活性化作用の著しい減弱、すなわち μ オピオイド受容体の機能低下が認められた。一方、神経障害性疼痛下での β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては、こうしたDAMGO誘発G蛋白質活性化作用の減弱はまったく認められなかった。こうしたことから、神経障害性疼痛による腹側被蓋野領域での μ

オピオイド受容体機能低下は、痛みによる内因性 β -エンドルフィンの持続的な遊離によることが明らかとなった。

さらに筆者らは、神経障害性疼痛下における中脳辺縁ドパミン神経系の活性変化について解剖学的な検討を行った。神経逆行性輸送マーカーであるfluoro-goldをラットの側坐核に微量注入したところ、腹側被蓋野において、側坐核から逆行性に輸送されてきたfluoro-goldの自家発光が多数観察された。一方、tyrosine hydroxylase (TH)は、ドパミン生合成の律速段階酵素であり、ドパミン神経のマーカーとして広く用いられている。このTHはリン酸化されることで、活性調節されることが知られている。このことから、リン酸化THはドパミン神経活性を評価するマーカーと考えることができる。そこで、このリン酸化THに対する特異的な抗体を使用して、リン酸化TH免疫活性の変化について検討を行ったところ、神経障害性疼痛モデルラットの腹側被蓋野において著明なリン酸化TH免疫活性の減弱が認められた。さらにこの現象は、側坐核に投射している神経細胞上で認められた。このことより、神経障害性疼痛により腹側被蓋野から側坐核に投射しているドパミン神経の活性低下が引き起こされていることが明らかとなった。

次に、神経障害性疼痛下における側坐核でのモルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離量の変化に対する β -エンドルフィンの役割について*in vivo* microdialysis法に従い検討した。野生型マウスの側坐核では、モルヒネにより著明な細胞外ドパミン遊離量の増加が認められ

る。これに対して神経障害性疼痛モデル野生型マウスの側坐核では、モルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離促進作用の著明な抑制が認められた。一方、神経障害性疼痛下での β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては、モルヒネによる細胞外ドパミン遊離促進作用が認められた。これらのことから、神経障害性疼痛下では、腹側被蓋野のオピオイド受容体の機能低下が引き起こり、これに伴って中脳辺縁ドパミン神経系の活性化が抑制され、モルヒネによる側坐核における細胞外ドパミン遊離が著しく抑制されることが明らかとなった。こうした一連の変化が疼痛下におけるオピオイドによる精神依存不形成の主因であると想定される。

おわりに

時として古典薬理の定説が臨床現場を混乱させることがある。臨床に即した基礎研究、すなわちトランスレーショナルリサーチを行うためには、生理学的、解剖学的な根拠を確認し、さらには病態を掌握しながら、それぞれの薬効、特徴などを把握していくアプローチが必要である。また、トランスレーショナルリサーチを推進するために、臨床現場からの情報提供が必要不可欠であることはいうまでもない。実際に、本稿で紹介した研究成果の一部も、がん疼痛治療に携わる医師からの生の声を受けてスタートしたという経緯がある。今後、さらなる基礎研究ならびに臨床研究が必要ではあるが、臨床現場からの提言を受けてスタート

した本研究の成果が再び臨床に還元され、適切な疼痛コントロールを行うための一助となれば大変光栄である。

また、こうした基礎研究の成果をもとに、古典的な情報にとらわれず、既存の薬物療法だけに甘んじず、症状に

よって細分化された優れた薬物選択アルゴリズム作成が可能となることを願ってやまない。

文献

- 1) Narita M, Ohnishi O, Narita M, Aoki T, Suzuki M, Yajima Y, et al. Direct evidence for the activation of phospholipase C γ 1 by *in vivo* treatment with morphine in the mouse periaqueductal gray matter. *Brain Res* 2003; 970: 140-8.
- 2) Narita M, Hashimoto K, Amano T, Narita M, Niikura K, Nakamura A, et al. Post-synaptic action of morphine on glutamatergic neuronal transmission related to the descending antinociceptive pathway in the rat thalamus. *J Neurochem* 2008; 104: 469-78.
- 3) Galandrin S, Oligny-Longpré G, Bouvier M. The evasive nature of drug efficacy: implications for drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 423-30.
- 4) Belcheva MM, Szűcs M, Wang D, Sadee W, Coscia CJ. μ -Opioid receptor-mediated ERK activation involves calmodulin-dependent epidermal growth factor receptor transactivation. *J Biol Chem* 2001; 276: 33847-53.
- 5) Imai S, Narita M, Hashimoto S, Nakamura A, Miyoshi K, Nozaki H, et al. Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a state of pain. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2006; 26:183-92.
- 6) Sagara T, Egashira H, Okamura M, Fujii I, Shimohigashi Y, Kanematsu K. Ligand recognition in μ opioid receptor: experimentally based modelling of μ opioid receptor binding sites and their testing by ligand docking. *Bioorg Med Chem* 1996; 12: 2151-66.
- 7) Narita M, Nakamura A, Ozaki M, Imai S, Miyoshi K, Suzuki M, et al. Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: evidence for less sensitivity to morphine. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1097-112.
- 8) Narita M, Funada M, Suzuki T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 1-15.
- 9) Ozaki S, Narita M, Narita M, Iino M, Sugita J, Matsumura Y, et al. Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: implication of the reduction in μ -opioid receptor functions in the ventral tegmental area. *J Neurochem* 2002; 82: 1192-8.
- 10) Ozaki S, Narita M, Narita M, Iino M, Miyoshi K, Suzuki T. Suppression of the morphine-induced rewarding effect and G-protein activation in the lower midbrain following nerve injury in the mouse: involvement of G-protein-coupled receptor kinase 2. *Neuroscience* 2003; 116: 89-97.
- 11) Burstein R, Cliffer KD, Giesler GJ, Jr. Cells of origin of the spinothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 291: 329-44.
- 12) Eipper BA, Mains RE. Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides. *Endocr Rev* 1980; 1: 1-27.

がん疼痛基礎医学研究

— 経験を科学に —

独立行政法人国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究部部長
上園 保仁

はじめに

前号第1回セミナーでは、「患者さんのQOLの向上を目指して、基礎医学研究者も積極的に痛みなどの研究に携わり、そこで明らかとなった知見が臨床の現場で生かされるようになればと願っています。今回はその具体的な研究について述べていただければと思います。」と結びました。今回はがんの痛みの基礎研究の一端を紹介させていただきます。

経験に基づいた治療と臨床研究

本邦でもWHO方式がん疼痛治療法に沿ったがん疼痛治療が行われるようになり、以前に比べオピオイドの使用量も増えてきました。また、抗うつ薬や抗痙攣薬など、痛みには関連しないと思われるような薬物が、オピオイドが効かない痛みにも効果があることがわかってきて、それらも多く用いられるようになってきました。さらに、それらの薬物の組み合わせなどにより効果的に痛みを止める方法も行われてきています。ただ、その方法は一定のエビデンスを得られて用いられているものではなく、経験の積み重ねで用いられているものが多いのも事実です。

「経験に基づいた治療」、これは現場の医療関係者の鋭い洞察、そしてトライアルから生まれたものであり、大変貴重な情報です。経験に裏付けされていることもあり、フィットした症例にはよ

く効くことが多数報告されています。

ただし、それらの経験に基づいた情報がすべて同じ条件の下で得られたものであるかといえば、薬物使用にあたっての医療処方環境、また患者さんの状態にはおそらく違いがあったものと思われれます。一般的に、薬物が効いたか効かないかという評価は厳密に行われた試験に基づくものであり、客観的証拠をいかに得ることができるかが重要な判断基準になります。経験に基づいた治療は、それ自身はその場でよく効いた症例一つひとつの積み重ねであると思いますが、その条件が一定ではないということです。そのため、治療を一般化しようとする、さらに厳密に臨床研究を行う必要があるということになるのだと思います。

鎮痛メカニズムの解明に向けて

オピオイドが効きにくい痛みに奏効する鎮痛補助薬には、薬物のカテゴリーとしてまとめられないほどかなりかけ離れた種類のものがあります¹⁾。しかし、それらがある種の痛みにはよく効くということは、生体にその鎮痛メカニズムが存在するということです。また経験を通して、「それらの薬物はおよそこんな痛みにも効く」といわれているのは、その痛みを発生させる部位、あるいは痛みを伝えている機構にその薬物がかなり特異的に効いているからだと思います。そのメカニズムがわかれば、そしてそのメカニズムを基にして治療を組み立てられれば、鎮痛補助薬が患者さんのも



つそれぞれの痛みにピンポイントで効く薬物として用いられる可能性があります。

そのメカニズムの解明は、やはり細胞-臓器-動物を用いた基礎医学研究が必要であること、それは一見回り道のように、実は痛みの発生そしてその鎮痛メカニズムの本態に最も鋭く、そして早く突き進める手法なのだと考えます。

最近の遺伝子工学や電気生理学の進歩、また痛みに関与する受容体やイオンチャネルを体から遺伝的に失くしたノックアウトマウスを用いた研究は、痛みに関与する生体内物質の関与を具体的に証明してみせました。これらの動物を研究に用いることで、今後鎮痛補助薬をはじめ、各種鎮痛薬が生体のどの部位に作用して痛みをとっているのが明らかになると思われます。前回も問題点として挙げましたが、細胞レベルでわかったことがどれだけモデル動物やヒトでもいえるのか、そして臨床に当てはまるのかということは大変重要な点であり、その証明が必須であることは論を待ちません。

がんの痛み研究とモデル動物

がんの痛み研究において重要なのは、がんの痛みをもちそれを評価できるモデル動物をいかにうまく作製できるかです。がん疼痛で苦しんでいる患者さんの痛みを再現できるモデル動物をいかにして作製するか？ また工夫して作製したモデル動物での痛みが果たしてヒトの痛みをどれだけ表現できているのか？ このギャップを縮めていくことが基礎研究にとっては大変重要なことです。

では、がんの痛みを研究できるような実験モデル動物にはどのようなものがあるのか、またどのような動物を用いて研究が行われているのかについて説明したいと思います。痛みを客観的に測定することは大変難しいことです。その理由は、「痛い」という生体反応は、国際疼痛学会の定義(1994年)によれば、「痛みとは、実際に組織炎症

が起こったか、または組織障害の可能性があるとき、またはそのような損傷を表す言葉によって述べられる不快な感覚および情動体験をいう」のであって、つまり感覚的なものであるわけです。患者さんの場合は「痛いですか?」、「痛みを0~10とすると今の痛みはどのくらいに相当しますか?」などと尋ねることができます。しかしこのスコアにしても、人それぞれに痛みの尺度が違うため、血糖値や血液生化学データがどの程度かという場合とは違い客観性はそう高くないのです。それをものいわぬ動物で確かめようとするのですから、その判断、評価がかなり難しいといえます。さらに、がん性疼痛をもつ患者さんの場合は、がん自体が引き起こす痛み、がん治療(抗がん剤や手術)で起こる痛みがあり、またがんは進行するため、それに伴い痛みの程度も変わってきます。がんの痛みを客観的にモデル動物で示すということがいかに難しいことがわかつてきます。

1999年、がんの痛みをおよそ客観的に捉えることができる(であろう)モデル動物が報告されました²⁾。それはマウスの大腿骨にある種の肉腫細胞を植え付けるもので、植え付けたほうの足の動きで痛みを評価する系です。この方法で肉腫を植え付けると大腿骨でがんが増殖し、マウスは移植された足の動きがいびつになり、足を上げて引きずって歩いたり、ごくわずかな刺激に大きな反応を示したりと、痛みを感じていると思われる動きをすることがわかりました。しかもそれはがんの進展に伴ってだんだん悪化していることもわかりました。この方法を使ってマウスの足にがんを植え付け、足の動きで痛みを評価する系ができました。そしてどのような鎮痛薬が種々の痛みを和らげるかを数値化することにより、鎮痛薬のがんの痛みへの効果の評価も行われてきています³⁾。他にがん関連の痛みを検査しているモデル動物には、マウス臀部の座骨神経に接している筋組織に肉腫細胞を接種し、がん細胞が座骨神経を圧迫することによる痛みを評価する系もあり、今後の発

展が期待されます⁴⁾。また、マウスなどの動物の足の裏にさまざまながん細胞を植え付け、接種した側の足の動きで痛みを評価する系が報告されていますが、系統立ってしっかりと研究に用いられているものは今のところ前述の大腿骨がん接種モデルマウスのみです。

がんの痛みの基礎研究に限らず、特に神経障害性疼痛の基礎研究においては、さまざまなモデル動物が作製され用いられています。多く用いられているものとして、マウスの坐骨神経を縛ったり、部分的に損傷させるモデル、また動物の脊髄神経を部分的に結紮するモデルがあります⁵⁾。さらに、抗がん剤を投与して痛みを含む末梢神経の障害を評価する系や、炎症性物質を投与し痛みを評価する系などがあります⁵⁾。いずれにしても、動物の足の動きを指標に痛みを評価するものが多く、その他での痛み評価は、顔面三叉神経結紮による顔面皮膚の刺激に対する応答をみるものがありますが、数は多くありません。動物は生活するうえで必ず足を動かすため、その動きをみるというのが痛み反応を測定するうえで一般的ということです。

がん患者さんの痛みは足だけにとどまらず、その症状は全身に及ぶことはいまでもありません。たとえばがん性腹膜炎は、卵巣がん、胃がんなどの患者さんのがんが腹膜に播種したもので、その結果患者さんは腹部の痛みを訴えます。この痛みはなかなかオピオイドが奏効しない痛みの1つに数えられています。経験に基づいた治療で、この痛みが抗不整脈薬の1つであるリドカインで抑えられることがわかってきました。しかし、そのメカニズムについてはよくわかっていない点が多く、このメカニズムがわかるとリドカインの鎮痛メカニズムの解明のみならず、さらに効果的な鎮痛薬の探索および開発、適切な投与方法についての研究も可能となります。

現在私たちの研究室では、がん性腹膜炎の痛みの研究をするために、ラット腹腔に胃がん細胞を

移植することによりがん性腹膜炎モデルを作製しようと試みています。作製したモデルラットを用いて、いかにしてがん性腹膜炎の痛みを客観的に評価できるかを現在試行錯誤中であり、この基礎医学セミナーの連載のどこかでその結果をご紹介しますできればと思っています。

■ おわりに

私たちの体の中には、医療用麻薬が効くオピオイド受容体に限らず、他にも痛みを発生するもの、あるいは痛みを抑える機構がたくさん存在します。このように、生体には痛みを制御する因子が数多くあるため、そしてそれらが複雑に絡み合っているために、まだまだその深遠なるメカニズムの解明には至っていません。そのメカニズムを解明し、結果を臨床にフィードバックするためにも、痛みの地道な基礎研究が必要であると思っています。

第1回セミナーで、がん患者さんのQOLを下げるものは痛みにとどまらず、疲労感、倦怠感、衰弱感、食思不振など多くの症状があることをお伝えしました。倦怠感、衰弱感、食思不振といった一連の症状は、がん患者さん特有の悪液質と呼ばれる症状から起こることが多いと知られています。悪液質の改善が患者さんのQOLを向上させることはいうまでもありません。今回は、悪液質の改善を目指した基礎研究にはどのようなものがあるのか、その研究はどのようにして進められているのかについてご紹介できればと思います。

文 献

- 1) 的場元弘：がん疼痛治療のレシピ(2007年版)。東京、春秋社、2006
- 2) Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al : Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* **19** : 10886-10897, 1999
- 3) Mantyh PW : *Cancer Pain ; Causes, conse-*