

原 著

平成 24 年度 第一薬科大学・若手研究者奨励金

研 究 計 画 調 書

研究課題：モルヒネ鎮痛耐性軽減薬と神経因性疼痛に対するモルヒネ鎮痛補助薬の探索研究（高用量モルヒネ誘発性疼痛メカニズムの臨床応用）

小松生明

第一薬科大学 薬理学 I 教室、〒815-8511 福岡県福岡市南区玉川町 22-1

Takaaki KOMATSU

Department of Pharmacology I, Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, 22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan

1. 研究目的

世界保健機構により、がん性疼痛の治療に際し「3段階除痛ラダー」が推奨されたことにより、鎮痛目的でモルヒネの使用量が年々増加している。しかしながら、近年の国際麻薬統制委員会レポートにおける日本の麻薬使用量は欧米諸国よりも遥かに少なく、その一因として、患者や医療従事者がもつモルヒネ連用による鎮痛耐性や身体的・精神的依存、せん妄、嘔気・嘔吐、呼吸抑制などの副作用に対する懸念があげられる。しかしながら、モルヒネは臨床上において強力な鎮痛効果を示し、疼痛管理をする上で欠かすことのできない薬剤であり、がん性疼痛をはじめ種々の疼痛にモルヒネを中心とした疼痛治療を行うことは、国内外の臨床現場において基本的な考え方である。そこで、今後の課題は、「モルヒネの鎮痛作用を増強させ、モルヒネによる副作用を軽減させるモルヒネ鎮痛補助薬の開発」であると考えられる。

著者らは、モルヒネの鎮痛メカニズムとは異なる、「モルヒネ誘発性の疼痛メカニズムの解明」を目指して検討を続けている¹⁻⁶⁾。そこで、鎮痛と疼痛の2面性を有するモルヒネにおいて、モルヒネ誘発性の疼痛シグナルを制御することは、モルヒネ鎮痛効果を増強させ、モルヒネの投与量を減少させることができ、モルヒネによる様々な副作用を軽減することが期待できる。そこで、本稿では、著者らが得られたモルヒネ誘発性疼痛メカニズムについて解説するとともに今

後の研究課題について概説する。

2. 学術的背景

モルヒネは、実験動物あるいはヒトに投与するとオピオイド μ 受容体と特異的に結合し鎮痛作用を示す。しかしながら、マウス、ラットに、モルヒネを慢性投与または高用量脊髄クモ膜下腔内に投与すると、鎮痛作用とは全く相反する疼痛関連行動（両後肢による引っ掻き行動、後肢や尾部への噛みつき行動、舐める行動、アロディニア：神経損傷で起こる極めて深刻な痛覚症状で軽微な触刺激が激痛を生む）が発現する。また、興味深いことに臨床においても、疼痛患者へモルヒネを高用量脊髄内投与によりアロディニアが引き起こされることが報告されている¹⁾。そこで、実際、高用量モルヒネ(60 nmol/5 μ l)をマウス脊髄内投与することにより、疼痛関連物質であるサブスタンス P や N-Methyl D- Aspartic acid (NMDA)の脊髄内投与と比較し、激しい疼痛関連行動が誘起される。このモルヒネ誘発性疼痛メカニズムは、一次求心性神経終末から遊離されたグルタミン酸により誘導された一酸化窒素(NO)—cGMP を介した extracellular signal-regulated kinase (ERK)のリン酸化が重要な関わりを持つことを明らかにしてきた¹⁻⁶⁾。また、モルヒネの慢性投与は、脳脊髄液中の内因性オピオイドであるダイノルフィン(Dyn)量を増加させる⁷⁾。Dyn は、オピオイド κ 受容体アゴニストであり鎮痛作用を示す一方、低用量 Dyn はマウスへの脊髄内投与により、グルタミン酸量を増加させオピオイド μ 受容体や κ 受容体を介さないアロディニアを誘発する⁸⁾。さらに、Dyn は Dyn 変換酵素(システインプロテアーゼ)によりロイシンエンケファリン(Leu-enk)を生成する。Leu-enk は、オピオイド δ 受容体アゴニストであり鎮痛作用を示す一方、低用量 Leu-enk はオピオイド δ 受容体に対し、inverse agonist として作用し、モルヒネの鎮痛効果を抑制することが報告されている⁹⁾。したがって、モルヒネを高用量または慢性投与により誘発される疼痛関連行動には、Dyn—Leu-enk 経路を介したオピオイド δ 受容体の活性化が関与しているものと考えられた。そこで、高用量モルヒネ誘発性疼痛関連行動における Dyn—Leu-enk 経路の関与を検討した結果、①Dyn 抗体、②Leu-enk 抗体、③オピオイド δ 受容体拮抗薬、④オピオイド δ 受容体拮抗薬をそれぞれ高用量モルヒネと併用することにより、高用量モルヒネ誘発性疼痛関連行動は有意に抑制された。したがって、著者らは高用量モルヒネ誘発性疼痛メカニズム

の一端として、脊髄後角内で Dyn 遊離促進により生成増加した Leu-enk が、inverse agonist としてオピオイド δ .受容体に作用し、一次求心性神経終末から遊離されたグルタミン酸により誘導された NO—cGMP を介した ERK の活性化が重要な関わりを持つことを明らかにした (Fig.1)^{1-6, 10)}。すなわち、モルヒネは生体内において常に鎮痛活性と疼痛活性という、相反する二面性を発現する。モルヒネの鎮痛用量投与では、鎮痛活性が疼痛活性を制している。しかし、モルヒネの慢性または高用量投与では、Dyn—Leu-enk 疼痛シグナルが亢進し、鎮痛活性を凌ぎ、疼痛活性が誘起されるものと推察される。こうした結果から、モルヒネ誘発性 Dyn—Leu-enk 疼痛経路を阻害する薬物とモルヒネとの併用は、モルヒネ鎮痛効果を増強させることができることから、①モルヒネ鎮痛に抵抗性を示す神経因性疼痛の改善、②モルヒネ鎮痛耐性（モルヒネ鎮痛抑制）の改善、そしてさらに③モルヒネ投与量を減少させることができモルヒネによる精神的・身体的依存やせん妄、嘔気・嘔吐、呼吸抑制などの副作用を軽減することが期待できる。

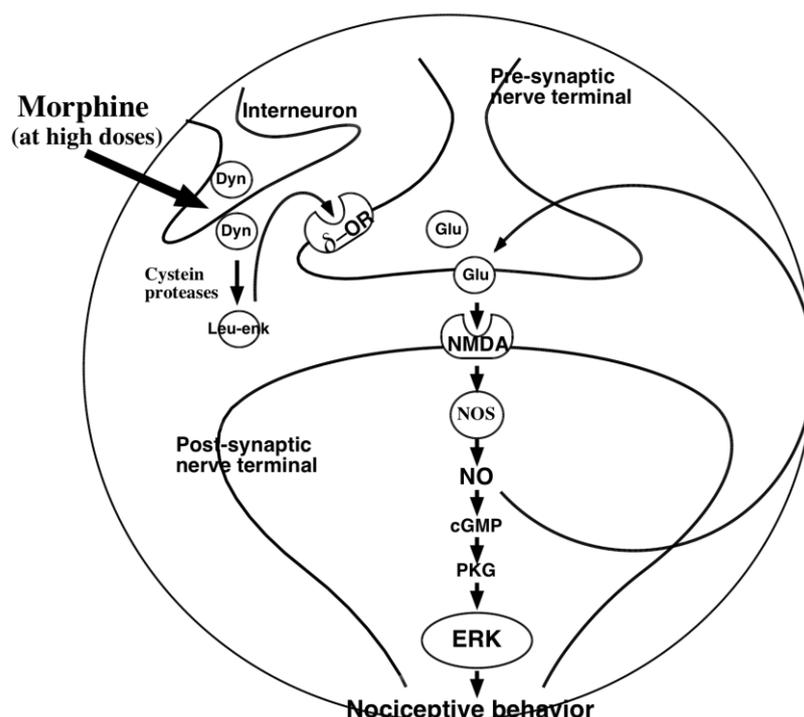


Fig.1 Schematic representation of spinal mechanism in nociception evoked by intrathecal administration of morphine (at high doses).

Abbreviations: Dyn=dynorphin; Leu-enk=Leu-Enkephalin; δ -OR= δ opioid-receptor; Glu=glutamate; NMDA=N-methyl-D-aspartate-receptor; NOS=nitric oxide synthase; NO=nitric oxide; cGMP=cyclic guanylyl monophosphate; PKG= protein kinase G; ERK=extracellular

3. 今後の研究課題

モルヒネ鎮痛に抵抗性を示す痛みとして、神経因性疼痛が挙げられる。神経因性疼痛とは、感覚神経障害に起因する慢性的な痛みで、ガン性疼痛、糖尿病性疼痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛などでみられる。特に、厚生省の実態調査によれば、日本のガン患者数や糖尿病患者数は年々増加し、さらに日本人の生活様式の欧米化や人口の高齢化に伴い、ガン、糖尿病患者数は、益々増加すると推測され、このことはガン性ならびに糖尿病性神経因性疼痛患者の増大にもつながる。神経因性疼痛の特徴は、日常生活ではあまり経験しないような性質の痛みで、持続的な焼けるような灼熱感のある痛み、電撃性で刺すような痛み、しびれるような痛み、締め付けるような痛み、ズキズキする痛みなどを感じ、さらに突発的な激痛発作にも襲われる。これらの患者の多くは痛みの不安におののき、QOL を著しく損なっている。しかしながら、神経因性疼痛は、非ステロイド性抗炎症薬のみならず、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬も抵抗性を示す場合が多く、その治療に難渋することが、臨床上非常に深刻な問題となっている。そこで、本研究はモルヒネ誘発性 Dyn—Leu-enk 疼痛経路を阻害する薬物が、①種々疾患における神経因性疼痛におけるモルヒネ抵抗性改善や、②モルヒネ鎮痛耐性（鎮痛抑制）の回避のために有効であることを明らかにする。また、種々疾患における神経因性疼痛モデルマウスを用いて、モルヒネ鎮痛増強効果を検討することは、がん性疼痛や糖尿病性疼痛をはじめとする種々の病態を意識した、臨床現場を擬似的に想定した条件での薬効評価であり、こうした臨床に近い条件設定を試みることによって、説得力のある薬物効果を評価することができ、臨床現場におけるモルヒネ疼痛緩和治療の進展に大きく貢献するものと思われる。また、モルヒネの身体依存形成には、オピオイド μ 受容体はもちろんのこと δ_2 受容体も関与することが明らかにされ、 δ_2 受容体拮抗薬がモルヒネ身体依存の形成を有意に抑制することが報告されている¹¹⁻¹²⁾。すなわち、モルヒネ誘発性 Dyn—Leu-enk 疼痛経路を阻害する薬物が、モルヒネ誘発性の禁断症状に対しても効力を示し、身体依存形成に対する治療薬の創製につながる有用な基礎的知見になり得ることが予想される。

4. おわりに

臨床経験から、慢性疼痛下ではモルヒネの鎮痛耐性や依存性はほとんど形成されないことが明らかにされているが、モルヒネ使用にまつわる副作用（せん妄、嘔気・嘔吐、呼吸抑制、腸管運動抑制、膀胱緊張、高血圧など）や不安（耐性、依存性に対する恐れ）のため臨床の現場における疼痛治療は必ずしも十分であるとは言い難い。こうした根強い不安を解消し、積極的に慢性疼痛治療にモルヒネが使用される上にもモルヒネの副作用、鎮痛耐性、依存の形成軽減薬の開発が必要不可欠であると思われる。本研究課題で、モルヒネ誘発性疼痛 Dyn—Leu-enk シグナルを阻害する薬剤が、モルヒネ鎮痛効果の増強ならびにモルヒネ投与量を減少させモルヒネの副作用を軽減させる有用なターゲットになり得る可能性を見出すであろう。今後も、モルヒネ誘発性疼痛メカニズムの解明を介した「モルヒネの鎮痛増強ならびに副作用軽減を導くモルヒネ鎮痛補助薬の探索研究」を通して慢性疼痛患者のQOL向上のため微力ながらも貢献できることを願っている。

5. 参考文献

- 1) Sakurada T, Komatsu T, Shinobu S. *NeuroToxicology*, **26**, 801-809 (2005)
- 2) Sakurada T, Komatsu T, Kuwahata H, Watanabe C, Orito T, Sakurada C, Tsuzuki M, Sakurada S. *Biochem Pharmacol.*, **74**, 758-767. (2007)
- 3) Komatsu T, Sakurada C., Sasaki M., Sanai K., Tsuzuki M., Bagetta G., Sakurada S., Sakurada T. *Neuropharmacology*, **52**, 1237-1243 (2007)
- 4) Komatsu T, Sakurada S, Katsuyama S, Sanai K, Sakurada T. *Int Rev Neurobiol.*, **85**, 205-217 (2009)
- 5) Komatsu T, Sakurada S, Kohno K, Shiohira H, Katsuyama S, Tsuzuki M, Sakurada C, Sakurada T. *Biochem Pharmacol.*, **78**, 1026-1034 (2009)
- 6) Komatsu T, Katsuyama S, Sakurada T. Annual report of daiichi university of pharmacy. 26, 45-54 (2009)
- 7) Vanderah TW, Gardell LR, Birgess SE, Ibrahim M, Dogrul A, Zhong CM, Zhang ET, Malan TP Jr, Ossipov MH, Lai J, Porreca F. *J Neurosci.* **20**, 7074-7079. (2000)
- 8) Laughlin TM, Vanderah TW, Lashbrook JM, Nichols ML, Ossipov MH, Porreca F, Wilcox GL. *Pain.* **72**,253-260. (1997)
- 9) Rady JJ, Holmes BB, Tseng LF, Fujimoto JM. *J Pharmacol Exp Ther* 297:582-9. (2001)

- 10) Komatsu T, Shiohira, H; Sanai, K; Sakurada, C; Sakurada, S; Sakurada, T. *J Pharmacol Sci suppl I*. 112;131.(2010)
- 11) Miyamoto Y, Portoghese PS, Takemori AE. *J Pharmacol Exp Ther*, 264:1141-5. (1993)
- 12) Suzuki T, Tsuji M, Mori T, Misawa M, Nagase H. *Pharmacol Biochem Behav*, 57:293-9(1997)