

「がん性疼痛の発生機構—最近の知見を中心に—」

富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学・准教授

安東 嗣修

平成 23 年度の死亡原因の約 3 割が悪性新生物（がん）であり、がん研究や新薬の開発が盛んにもかかわらず、年々増加し、未だ死亡原因疾患の第一位となっている。がん患者にとって、がん性疼痛は QOL 低下の最も深刻な問題である。特に末期がん患者には、がん治療よりがん性疼痛の緩和におもむきをおいているのが現状である。がん性疼痛に対する除痛処置は、世界保健機構（WHO）による三段階除痛ラダーが提唱されており、非オピオイド鎮痛薬（主に非ステロイド性抗炎症薬）、弱オピオイド（コデインなど）、強オピオイド（モルヒネなど）という順に鎮痛補助薬（抗うつ薬、抗けいれん薬など）と共に使用することでがん性疼痛のコントロールを試みられている。これら薬物は、ある種の疼痛関連因子を標的としたものではない。このようなことは、がん性疼痛自身の発生機序は未だ明らかになっていないことを意味している。

我々は、メラノーマ同所移植による疼痛マウスモデルの作出し、メラノーマ細胞自身が発痛物質を産生することを見出した。本講演では、マウスにおけるメラノーマ細胞同所移植（後肢足蹠皮下注射による移植）誘発疼痛への endothelin, bradykinin, acid-sensing ion channels (ASICs) の関与を中心に最近得た知見を紹介する。

1. メラノーマ細胞同所移植誘発疼痛と endothelin

Endothelin-1 は、big endothelin から産生され、 ET_A 及び ET_B 受容体に作用し、血管の収縮や炎症反応に関与していることが知られている。また、疼痛への関与も近年明らかとなっている。マウスにおけるメラノーマ細胞同所移植誘発疼痛様行動は、 ET_A 受容体拮抗薬（BQ-123）により抑制されたが、 ET_B 受容体拮抗薬（BQ-788）では抑制されなかった。メラノーマ細胞移植部位への endothelin-1 の注射は、健常部位に比べ有意に疼痛様行動の増加が観察された。この行動は、BQ-123 により抑制された。また、メラノーマ細胞移植部周辺を支配している一次感覚神経の細胞体が集合している後根神経節では、健常マウスの後根神経節と比べて ET_A 受容体 mRNA の発現が有意に増加していた。一方、 ET_B 受容体 mRNA の発現は、変化していなかった。さらに、メラノーマ細胞自身が endothelin-1 を発現していたことから、メラノーマ細胞から遊離された endothelin-1 が一次感覚神経上の ET_A 受容体を介して疼痛様行動を誘発していることが示唆される。

2. メラノーマ細胞同所移植誘発疼痛と bradykinin

Bradykinin は、キニノゲンがカリクレインによって分解されて産生される内因性発痛物質として古くから知られている。Bradykinin の受容体には、何らかの刺激により発現が誘導される B1 および恒常的に発現している B2 受容体がある。マウスにおけるメラノーマ細胞同所移植誘発疼痛様行動は、選択的 B1 ならびに B2 受容体拮抗薬により抑制された。メラノーマ細胞移植マウスへの選択的 B1 ならびに B2 受容体作用薬の投与は、健常マウスとくらべて有意に疼痛様行動の増加が観察された。一次感覚神

経の細胞体が集合している後根神経節では、健常マウスにおいて B1 受容体 mRNA は発現していなかったが、メラノーマ細胞移植マウスにおいて B1 受容体 mRNA の発現が増加していた。一方、B2 受容体 mRNA は、両マウス後根神経節で発現が同程度であった。メラノーマ細胞自身もまた B1 及び B2 受容体 mRNA を発現していた。さらに、bradykinin の産生がメラノーマ細胞や、メラノーマ細胞移植部細胞塊において認められた。また、メラノーマ細胞には、低分子キニノゲンが発現していたが高分子キニノゲンは発現していなかった。低分子キニノゲンからは直接 bradykinin は産生されないが、おそらく、低分子キニノゲンがキニナーゼ I により kallidin を産生し、アミノペプチダーゼにより bradykinin が産生されたと考えられる。以上の結果より、メラノーマ細胞から産生される bradykinin が一次感覚神経上の B1 及び B2 受容体に作用し疼痛様行動を示すと考えられる。また、メラノーマ細胞自身にも両 bradykinin 受容体が発現していたことから、オートクライン或いはパラクライン的に bradykinin の産生が増加している可能性がある。

我々は、更に、メラノーマ細胞において、B2 受容体を介して bradykinin が endothelin-1 を産生・遊離することも見出した。このことは、メラノーマ細胞同所移植誘発疼痛様行動にメラノーマ細胞から産生された bradykinin の直接一次感覚神経に作用する経路ならびに endothelin-1 の産生・遊離を介した経路が関与することを示唆する。

3. メラノーマ細胞同所移植誘発疼痛と ASICs

がん細胞並びに腫瘍組織周辺では、pH の低下が認められている。低 pH は、疼痛の発生に関与することが報告されている。近年、酸感受性イオンチャネル (ASICs) が同定され、現在 6 種のサブユニット (ASIC 1a, 1b, 2a, 2b, 3 及び 4) が知られている (ASIC4 に関しては機能的によくわかっていない)。そこで、我々は、メラノーマ細胞同所移植誘発疼痛に ASICs が関与しているか調べた。メラノーマ腫瘍組織内の pH は約 6.7-6.9 であった。非選択的 ASIC 阻害薬 amiloride は、メラノーマ細胞同所移植誘発疼痛様行動を抑制した。メラノーマ腫瘍組織内 pH と同等の pH で活性化する ASIC は 1a 及び 3 であることが知られている。そこで、それぞれの選択的阻害薬を用いて疼痛様行動への影響を調べたところ、ASIC1a の阻害薬により抑制された。ASIC1a mRNA は、メラノーマ細胞に発現しており、さらに、メラノーマ細胞移植部位を支配している一次感覚神経の細胞体で健常マウスと比べ有意に増加していることを更に見出した。これらの結果から、メラノーマ細胞同所移植誘発疼痛に ASIC1a が関与することが示唆される。ASIC1a が、一次感覚神経並びにメラノーマ細胞に発現していることから、低 pH による疼痛発生経路として、低 pH の影響が直接一次感覚神経に影響する経路とメラノーマ細胞の活性化による疼痛関連因子の産生・遊離を介して間接的に神経を活性化する経路があることが示唆される。

まとめ

がん性疼痛は、患者の QOL を低下させるだけでなく、転移促進にも関与することから、そのコントロールは非常に重要である。本研究成果から、がん性疼痛の発生にがん細胞が様々な疼痛関連因子を産生遊離することが明らかとなった。これら個々の因子を抑制によりがん性疼痛を制御することは難しい為、抗アレルギー薬のような細胞膜の安定化あるいは、神経レベルで制御するような鎮痛薬の開発が望まれる。

略歴

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）応用薬理学 准教授

安東 嗣修（アンドウ ツグノブ）

学歴： 1994年3月 富山医科薬科大学薬学部薬科学科卒業
1996年3月 富山医科薬科大学大学院 薬学研究科博士前期課程修了
1999年3月 富山医科薬科大学大学院 薬学研究科博士後期課程修了
博士（薬学）

職歴： 1997年4月 日本学術振興会特別研究員（DC2），富山医科薬科大学
（～1999年3月）
1999年4月 米国立衛生研究所（NIH） 客員研究員
（NIMH/NIH, Lab. of Clin. Sci.） （～2000年2月）
2000年3月 日本学術振興会海外特別研究員，
米国立衛生研究所（NIH） 特別研究員
（NHLBI/NIH, Lab. of Biochem.） （～2001年3月）
2000年12月 富山医科薬科大学 薬学部 助手に任用
2005年4月 富山医科薬科大学 薬学部 講師
富山県内3大学統合を得て
2008年4月 富山大学 大学院医学薬学研究部（薬学） 准教授
現在に至る

所属学会： 日本薬理学会（代議員，学術評議委員），日本薬学会，日本神経科学学会，
日本免疫学会，日本疼痛学会，日本緩和医療薬学会，米国神経科学学会（SFN），
米国薬理学会（ASPET），国際脳研究機構（IBRO），国際痒み研究会（IFSI）