

Japanese Narcotic Research Conference 2007

第28回鎮痛薬・オピオイド・ペプチドシンポジウム プログラム・抄録集

会期／2007年8月31日(金)・9月1日(土)

会場／札幌医科大学臨床教育研究棟1F 講堂

代表世話人／並木昭義(札幌医科大学医学部 麻酔学講座)

第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム開催にあたって

ご挨拶

代表世話人 並木昭義(札幌医科大学医学部麻酔学講座)

この度、第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウムを札幌で開催できますことを喜ぶとともに光栄に思っております。この研究会は医・歯・薬の大学および製薬会社の研究所の研究者そして臨床医が参加する学際的なものであります。そこではそれぞれの分野での知識、手技、情報について発表、討論がなされるので勉強になり有益であります。しかしまだまだ各分野間で十分に理解し合えていないのが現状といえます。今回のシンポジウムでは鎮痛薬・オピオイドに関してより臨床面を強調し、臨床で問題になっていること、また求められていることに重点をおいてメインテーマを「鎮痛薬・オピオイド治療の新たな可能性」としてプログラムを企画しました。特別講演は曾根教授の「オピオイド感受性の遺伝的個人差」であり、シンポジウムは「脊髄より上位中枢でのオピオイドの作用」、「オピオイド依存・耐性の最近の知見：臨床を踏まえた新しい解釈」、「鎮痛ターゲットとしてのカンナビノイドレセタの可能性」と疼痛学、疼痛医療を行うものにとって重要で興味あるテーマであります。ランチョンとイブニングセミナーでは疼痛医療における実情を臨床以外の会員にも理解してもらうために 3 テーマを取り上げています。一般演題は各施設から 15 題の応募があり、活発で前向きな討論を期待しています。第 1 日の学術プログラム終了後に会員相互の意見交換や交流を深めるためにサッポロビール園での懇親会を企画しています。奮って御参加ください。8 月の札幌は素晴らしい季節であり、夏の観光シーズンですので、大いに英気を養い楽しんでいかれることを願っております。

鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム 世話人

有田 英子	JR 東京総合病院・麻酔/日本大・医・麻酔
池田 和隆	東京都精神医学総合研究所
植田 弘師	長崎大・医歯薬・分子薬理
岡 哲雄	東海大・医・薬理
小川 節朗	日本大・医・麻酔
小野 秀樹	名古屋市大・薬・中枢神経機能薬理
金子 周司	京都大学・薬・生体機能解析
亀井 淳三	星薬大・薬・薬物治療
岸岡 史郎	和歌山医大・医・薬理
倉石 泰	富山医薬大・薬・薬品作用
櫻田 忍	東北薬大・薬・機能形態
櫻田 司	第一薬大・薬・生化
佐藤 公道	安田女子大・薬
下山 直人	国立がんセンター・緩和医療
鈴木 勉	星薬大・薬・薬品毒性
曾良 一郎	北大・医・精神神経生物
高橋 正克	長崎大・大学教育機能開発センター
徳山 尚吾	神戸学院大・薬・臨床薬学
土肥 修司	岐阜大・医・麻酔疼痛制御
長瀬 博	北里大・薬・生命薬化学
並木 昭義	札幌医大・医・麻酔
成田 年	星薬大・薬・薬品毒性
野崎 正勝	生産開発科学研・薬理
花岡 一雄	JR 東京総合病院・麻酔
南 雅文	北海道大・薬・薬理
吉川 正明	京都大・農・食品生物

(2007 年 8 月現在 五十音順 敬称略)

研究会事務局(事務局長:亀井淳三)

京都リサーチパーク(株)コンベンションチーム内

〒600-8813 京都府京都市下京区中堂寺南町 134

TEL:075-315-8697 Fax:075-314-2968

e-mail: jnrc@krp.co.jp

鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウムの歩み

回	開催年月日	開催地	世話人代表
第1回	1980.7.28	京都	高木博司 (京都大・薬・薬理)
第2回	1981.7.26-30	京都	高木博司 (京都大・薬・薬理)
第3回	1982.9.9-10	岐阜	藤村 一 (岐阜大・医・薬理)
第4回	1983.8.25-26	大阪	金戸 洋 (長崎大・薬・薬物)
第5回	1984.8.23-24	大阪	猪木令三 (大阪大・歯・薬理)
第6回	1985.8.22-23	東京	岡 哲雄 (東海大・医・薬理)
第7回	1986.8.25-26	宮崎	松尾寿之 (宮崎医大・第2生化)
第8回	1987.9.21-22	岐阜	堀 幹夫 (岐阜薬大・薬化)
第9回	1988.8.22-23	京都	佐藤公道 (京都大・薬・薬理)
第10回	1989.9.18-19	つくば	藤野政彦 (武田薬品・筑波研)
第11回	1990.8.30-31	下呂	鶴見介登 (岐阜大・医・薬理)
第12回	1991.8.29-30	長崎	金戸 洋 (長崎大・薬・薬物)
第13回	1992.8.27-28	大阪	中村秀雄 (大日本製薬・開発研)
第14回	1993.8.5-6	幕張	高柳一成 (東邦大・薬・薬理)
第15回	1994.9.1-2	福岡	小栗一太 (九州大・薬・衛生)
第16回	1995.8.10-11	和歌山	山本博之 (和歌山医大・医・薬理)
第17回	1996.7-8	東京	鈴木 勉 (星薬大・薬・薬品毒性)
第18回	1997.8.28-29	京都	野崎正勝 (生産開発研・薬理)
第19回	1998.8.21-22	三島	長瀬 博 (東レ・基礎研)
第20回	1999.9.2-3	仙台	櫻田 忍 (東北薬大・薬・機能形態)
第21回	2000.8.24-25	長崎	植田弘師 (長崎大・医歯薬・分子薬理)
第22回	2001.8.24-25	京都	吉川正明 (京都大・農・食品生物)
第23回	2002.8.23-24	東京	花岡一雄 (東京大・医・麻酔)
第24回	2003.9.5-6	東京	亀井淳三 (星薬大・薬・薬物治療)
第25回	2004.7.18-23	京都	佐藤公道 (奈良先端大)
第26回	2005.6.17-18	岐阜	土肥修司 (岐阜大・医・麻酔疼痛)
第27回	2006.9.1-2	和歌山	岸岡史郎 (和歌山医大・医・薬理)
第28回	2007.8.31-9.1	札幌	並木昭義 (札幌医大・医・麻酔)

第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム概要

テーマ: 鎮痛薬・オピオイド治療の新たな可能性

日時: 平成19年8月31日(金) - 9月1日(土)

場所: 〒060-8543

札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学臨床教育研究棟 1F 講堂

(案内 別紙)

参加費: 一般 6,000 円, 学生 3,000 円

世話人会: 札幌医科大学臨床教育研究棟 1F 共用実習室

8月31日(金) 8:30~9:20

世話人会報告: 会場

8月31日(金) 13:35~13:45

学術プログラム

1. 特別講演:

「オピオイド感受性の遺伝的個人差」

東北大学 精神神経生物学分野 曾良一郎

2. シンポジウム

I: 「上位中枢での痛み情報伝達・制御のメカニズム」

II: 「オピオイド依存・耐性の最近の知見: 臨床を踏まえた新しい解釈」

III: 「鎮痛ターゲットとしてのカンナビノイドレセプタの可能性」

3. セッション I-III 一般演題

4. ランチョンセミナー, イブニングセミナー

ランチョンセミナーI: 「臨床におけるオピオイド系鎮痛薬の使い方と問題点」

京都府立医科大学麻醉科 細川 豊史

イブニングセミナー:「レミフェンタニルの基礎と臨床」

ヤンセンファーマ株式会社 榎井章憲

札幌医科大学医学部麻醉科 山蔭道明

ランチオンセミナーII:「緩和医療におけるオピオイド製剤の位置づけ～在宅緩和ケア、医療連携も含めて～」

要町病院副院長 吉澤明孝

(敬称略)

5. 懇親会:8月31日(金)19:30～

サッポロビール園 札幌市東区北7条東9丁目 2-10 TEL:0120-150-550

会費:一般 3,000 円 学生 2,000 円

会費は事前に講演会会場受付にてお支払いください.

生ラムジンギスカン, 焼き野菜, シーフード, 食べ放題, 飲み放題です.

学会場から貸切バスにて懇親会会場までご送迎いたします.

懇親会終了後は現地解散となります.

バス・タクシーは会場から発着しております.

お問い合わせ先:

〒060-8543

札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学医学部麻醉学講座

第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム事務局

幹事 川真田樹人

TEL:011-611-2111(内線3568)

FAX:011-631-9683

E-mail:kosugiya@sapmed.ac.jp

第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム日程表 (第 1 日)

会場(1F 講堂)	1F 共用実習室および講堂前
	8:30～9:20 世話人会
9:20～9:25 開会の挨拶	展示 コーヒーサービス
9:25～10:30 セッション I 座長 亀井淳三, 櫻田司	
10:35～12:35 シンポジウム I 座長 植田弘師先生 南雅文	
12:40～13:30 ランチョンセミナーI 座長 花岡一雄 演者 細川豊史	
13:35～13:45 世話人会報告	
13:50～14:55 セッション II 座長 鈴木勉 岸岡史郎	
15:00～17:00 シンポジウム II 座長 成田年 上園保仁	
17:05～18:05 特別講演 座長 並木昭義 演者 曾良一郎	
18:10～19:00 イブニングセミナー 座長 宮本篤 演者 榊井章憲 山蔭道明	
19:30～ 懇親会	

第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム日程表（第2日）

会場（1F 講堂）	1F 共用実習室および講堂前
8:40～9:45 セッション III 座長 倉石泰, 池田和隆	展示 コーヒーサービス
9:50～11:50 シンポジウム III 座長 渡辺雅彦 山本経之	
11:55～12:05 次回代表世話人挨拶	
12:10～12:15 閉会の挨拶	展示撤去
12:20～13:20 ランチョンセミナーII 座長 小川節郎 演者 吉澤明孝	(敬称略)

シンポジウム運営要項

A. シンポジウム参加の皆様へ

参加登録は8月31日(金) 8:00 amより、札幌医科大学臨床教育研究棟 1F 講堂の受付で行います。会場ではネームカードをお付けください。

携帯電話、ポケットベルの会場内での使用はお控え下さい。

B. 演者(共同演者を含む)の方々へ

本研究会で発表される方は本研究会会員に限ります。会員でない方は鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(事務局:JNRC事務局 〒600-8813 京都府京都市下京区中堂寺南町 134 京都リサーチパーク(株)コンベンションチーム内 TEL:075-315-8697 Fax:075-314-2968 e-mail: jnrc@krcp.co.jp)へ入会して下さい。新入会員の受け付けは当日会場でも行います。

C. 演者(発表者)の方へ

シンポジウム I,II,III 発表

1. 発表は PC プレゼンテーションをお願いします。
2. 発表時間は演者によって若干異なります。座長に御確認下さい。発表時間は厳守して下さい。座長の指示がある場合にはそれに従って下さい。
3. 発表時間の 10 分前までに「次演者席」にお着き下さい。
4. Microsoft PowerPoint 2003 がインストールされたノートパソコンを設置いたします(Windows XP)。この環境のノートパソコンで画面に不都合がないことを予めご確認下さい。Microsoft PowerPoint で作成された発表スライド原稿を USB フラッシュメモリーでお持ちになるか、ご自身のコンピュータを直接お持込み下さい。ご自身のコンピュータをお持ちになる場合、会場ではミニ D-SUB15 ピン(オス)のケーブルを用意しますので、コンピュータにミニ D-SUB15 ピン(メス)の端子があることをご確認下さい。PC 発表の 30 分前までにチェックをお願いします。
5. 映像解像度の基本は 1024 X 768 です。これ以上の解像度の御希望の場合はあらかじめ御連絡下さい。
6. サスペンドモード(スリープ)やスクリーンセ이버が作動すると設定が変更される場合があります。これらの機能はあらかじめ OFF にしておいて下さい。

セッション I,II,III 発表

1. 発表形式はシンポジウムと同様で、PC プレゼンテーションをお願いします。
2. 発表時間は口演 10 分 質疑応答 3 分 計 13 分です。演発表時間は厳守して下さい。座長の指示がある場合にはそれに従って下さい。

座長へのお願い

ご担当セッション開始 10 分前に各会場の次座長席の前にお越しください。定刻になればシンポジウム・セッションを開始して下さい。

討論者へのお願い

会場で質問・追加などの発言をされる方は前もってマイクの前にお立ち下さい。発言は所属・氏名を明らかにしてから行って下さい。発言の採否については座長の指示に従って下さい。

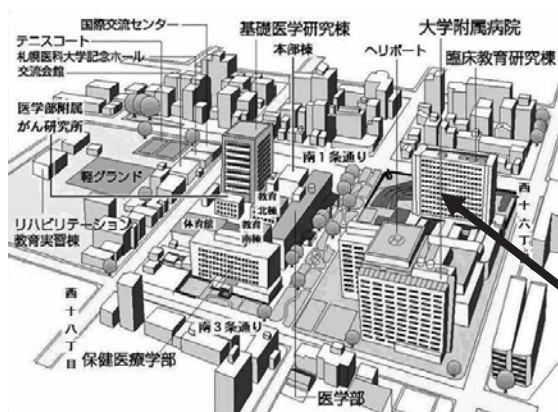
会場周辺図

● 会場

札幌医科大学臨床教育研究棟 1F 講堂

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

TEL 011-611-2111 (内線 3568)



南 1 条通りから病院に向かって進み、
最初の左手の建物 1F

交通

札幌駅からタクシーで約 10 分(約 1,000 円)

地下鉄東西線「西 18 丁目駅」, 5 番 6 番出口から徒歩 2 分

第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウムプログラム

8 月 31 日 (金)

9:20 開会の挨拶

代表世話人 並木昭義

9:25－10:30 セッション I 一般演題

座長: 星薬科大学薬物治療 亀井淳三

第一薬科大学薬理学 櫻田 司

SI-1 神経障害性疼痛下におけるオキシコドンおよびモルヒネの鎮痛効果発現機序の相違

星薬科大学 薬品毒性学教室 中邨篤史

SI-2 神経因性疼痛に対する(+)-pentazocine 末梢投与の効果

星薬科大学 薬物治療学教室 林 隼輔

SI-3 Jak-STAT 経路の活性化は神経因性疼痛を調節する

和歌山県立医科大学薬理学 前田武彦

SI-4 疼痛制御機構に関する研究(第 73 報); 神経障害性疼痛形成における脊髄内 IP および EP 受容体の変化と神経障害性疼痛に対する beraprost sodium の有用性

星薬科大学 薬品毒性学教室 鈴木雅美

SI-5 Morphine-3-glucuronide のマウス脊髄内投与に伴うアロディニア発現機構の解析

第一薬科大学 薬理学 小松 生明

10:35－12:35 シンポジウムI

「上位中枢での痛み情報伝達・制御のメカニズム」

座長: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野 植田弘師

北海道大院・薬・薬理 南 雅文

10:35－11:05

SSI-1 PAG における BDNF の果たすモルヒネ鎮痛耐性維持機構

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野 松下洋輔

11:05－11:35

SSI-2 痛みによる不快情動生成における分界条床核の役割

北海道大院・薬・薬理 南雅文

11:35－11:55

SSI-3 遺伝的背景による脊髄後角・吻側延髄腹内側部ニューロンの機能特性

札幌医科大学医学部麻酔 川真田樹人

11:55－12:35

SSI-4 慢性痛に伴う情動変化の神経機構

東京慈恵会医科大学・神経生理学研究室 加藤総夫

12:40－13:30 ランチョンセミナーI

座長:JR東京病院 花岡一雄

演者:京都府立医科大学麻酔科 細川豊史

「臨床におけるオピオイド系鎮痛薬の使い方と問題点」

共催:塩野義製薬株式会社・ムンディファーマ株式会社

13:35－13:45 世話人会報告

13:50－14:55 セッション II 一般演題

座長:星薬科大学薬品毒性 鈴木 勉

和歌山医科大学医学部薬理学 岸岡史郎

SII-1 新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体である amidino-TAPA の上位中枢における抗侵害作用と動機付け効果

東北薬科大学 機能形態学教室 吉岡麻也

SII-2 電気けいれん療法は求心路遮断性疼痛とモルヒネ耐性を軽減する

茨城県立友部病院 土井永史

SII-3 電気痙攣療法のモルヒネ耐性に与える影響

東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所 岩田 健

SII-4 モルヒネの鎮痛耐性形成機構における NCAM-FGFR 間相互作用の役割

神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室 濱邊和歌子

SII-5 μ オピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いた麻薬拮抗性鎮痛薬の抗侵害受容作用の評価

広島国際大学薬学部・神経薬理学教室 井手 聡一郎

15:00－17:00 シンポジウム II:

「オピオイド依存・耐性の最近の知見:臨床を踏まえた新しい解釈」

座長:星薬科大学薬品毒性学教室 成田 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 上園保仁

15:00－15:30

SSII-1 臨床から見た疼痛下におけるオピオイド依存・耐性

国立がんセンター中央病院麻酔・緩和ケア科 服部政治

15:30－16:00

SSII-2 疼痛下におけるモルヒネ精神依存不形成機構の解析

星薬科大学薬品毒性学教室 新倉慶一

16:00－16:30

SSII-3 慢性炎症性疼痛下における morphine および fentanyl 誘発鎮痛耐およびその分子機構の相違

順天堂大学医学部脳神経内科 今井哲司

16:30－17:00

SSII-4 オピオイド受容体の発現様式の違いが、種々のオピオイド製剤の鎮痛効果、耐性の違いを生む？－基礎実験からのアプローチ－

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 上園保仁

17:05－18:05 特別講演

座長:札幌医科大学麻酔学講座 並木昭義

演者:東北大学大学院 精神神経生物学分野 曾良一朗

「オピオイド感受性の遺伝的個人差」

18:10－19:00 イブニングセミナー

座長:札幌医科大学病院薬剤部 宮本篤

演者:ヤンセンファーマ株式会社 榊井章憲

札幌医科大学医学部麻酔学講座 山蔭道明

「レミフェンタニルの基礎と臨床」

共催:ヤンセンファーマ株式会社

19:30－懇親会

サッポロビール園にて(別紙参照)

9月1日(土)

8:40－9:45 セッション III 一般演題

座長:富山大学薬学部薬品作用 倉石 泰

東京都立精神医学総合研究所 池田和隆

SIII-1 疼痛関連不快情動反応における腹側分界条床核内 protein kinase A の役割

北海道大院・薬・薬理 出山諭司

SIII-2 Morphine は脊髄損傷急性期の運動麻痺を増悪させる

札幌医科大学医学部麻酔学講座 杉山由紀

SIII-3 骨がん性疼痛モデルにおける MOR1 発現とモルヒネ鎮痛効果

札幌医科大学医学部麻酔学講座 山本 純

SIII-4 骨がん性疼痛モデルにおける CB1 受容体作動薬の鎮痛効果

札幌医科大学医学部麻酔学講座 古瀬晋吾

SIII-5 CB₁ 受容体拮抗薬の脊髄くも膜下腔内投与による疼痛関連行動の発現について

東北薬科大学 機能形態学教室 長岡高史

9:50－11:50 シンポジウム III

「鎮痛ターゲットとしてのカンナビノイドレセプタの可能性」

座長：北海道大学医学研究科 解剖発生学分野 渡辺雅彦

長崎国際大学薬学部薬理学研究室 山本経之

9:50－10:25

SSIII-1 神経系における内在性カンナビノイドの合成・分解とその生理作用

北海道大学医学研究科 解剖発生学分野 渡辺雅彦

10:25－11:00

SSIII-2 内在性カンナビノイドの役割とその破綻－創薬としての可能性－を探る

長崎国際大学薬学部薬理学研究室 山本経之

11:00－11:25

SSIII-3 一次知覚神経の CB1 受容体による痛覚受容の調節

京都府立医科大学麻酔学教室・集中治療部 天谷文昌

11:25－11:50

SSIII-4 北海道における野生大麻の現状と課題

北海道保健福祉部医務薬務課 野尻彰生

11:55－12:05 次回代表世話人挨拶

次回代表世話人 倉石泰

12:10－12:15 閉会の挨拶

代表世話人 並木昭義

12:20－13:20 ランチョンセミナーII

(第 23 回北海道ペイクリニック学会と合同開催)

座長: 日本大学医学部麻酔科 小川節郎

演者: 要町病院 副院長 吉澤明孝

「緩和医療におけるオピオイド製剤の位置づけ～在宅緩和ケア、医療連携も含めて～」

共催: 武田薬品工業株式会社

特別講演「オピオイド感受性の遺伝的個人差」

曾良一郎

東北大学大学院医学系研究科・精神神経生物学分野

Genetic difference of individual sensitivity to opiates

Ichiro Sora

Department of Biological Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine

モルヒネを代表とするオピオイド類は依存性薬物の一つであり、強力な鎮痛効果を有する。オピオイドへの感受性の個人差により、十分な鎮痛効果が得られず、副作用の出現が効果的な疼痛治療の妨げとなる場合がある。個々人へのオピオイドの至適用量を決定するためには、いまのところ試行錯誤を繰り返す必要がある。これらオピオイド感受性の個人差には遺伝要因が関与すると考えられるが、そのメカニズムは十分に明らかにはされていない。

我々は、遺伝子欠損マウスモデルの解析により μ オピオイド受容体がオピオイド感受性に重要であることを示し、ヒトオピオイド受容体の遺伝子多型が依存性薬物の効果と関連することを示した。これらの結果はオピオイド受容体の遺伝的個人差を明らかにすることにより、個人的なオピオイド感受性を予測し、個々の患者に必要なオピオイドの必要量を推定できる可能性を示唆している。オピオイド系のファーマコジェネティクスを解明することは、緩和医療などの臨床現場における個々の患者に即したテーラーメイド医療の実現に貢献できると考えられる。

シンポジウムI:「上位中枢での痛み情報伝達・制御のメカニズム」

SSI-1 PAG における BDNF の果たすモルヒネ鎮痛耐性維持機構

松下洋輔、井上誠、植田弘師

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 分子薬理学分野

BDNF maintains morphine analgesic tolerance in PAG

Yosuke Matsushita, Makoto Inoue and Hiroshi Ueda

Division of Molecular Pharmacology and Neuroscience, Nagasaki University Graduate School of BioMedical Sciences

モルヒネを始めとするオピオイドは最近の欧米では癌性疼痛のみならず慢性疼痛などにも広く用いられるようになってきている。こうした痛みでは治療が長期にわたるため、その有効性と共に、その耐性・依存性形成などの副作用問題が改めて重要な課題として取り上げられている。より安心してオピオイド治療を行うため、耐性・依存性形成を抑制する薬剤の開発に期待が寄せられつつある。従来よりなされている、依存形成能の低いオピオイドによる置換療法は QOL の点において本質的な解決とならない。本研究者らが提唱しているのは、耐性・依存性形成にのみに働き、QOL 上大きな障壁にならない、アンチオピオイド機構を遮断する治療法である。アンチオピオイド機構については、これまで多くの関連するメカニズムが提唱されてきたが、グルタミン酸・NMDA 受容体機構が最もよく研究されており、その関与も明確である。著者らの研究では、NMDA 受容体サブユニット NR2A の遺伝子欠損動物はモルヒネ鎮痛耐性・依存性形成を示さないし、脳 PAG にレスキューするだけで著明な耐性・依存が再現できた。耐性・依存時には脳の特定領域に NR2A 発現上昇が観察されることがその分子機構と考えているが、その詳細は解明されていない。著者らは、BDNF が NR2A 発現上昇を誘発することに着眼し、BDNF の発現やその吸収抗体のモルヒネ耐性形成に対する役割を解析した。本研究における、重要な発見は BDNF がモルヒネ耐性の維持機構に働くという知見である。今後、さらなる情報伝達機構の解明を通じて、新しい鎮痛補助薬の提案を行ってゆきたい。

南 雅文

北海道大院・薬・薬理

Role of the bed nucleus of the stria terminalis in pain-induced aversion in rats

Masabumi Minami

Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

我々は、痛みによる不快情動生成機構について、これまでに情動との関連が強く示唆されている扁桃体 (amygdala) に焦点をあてた研究を行い、ホルマリン後肢皮下投与による体性痛時の不快情動生成に扁桃体基底外側核内 NMDA 受容体を介したグルタミン酸神経情報伝達が重要であることを明らかにしている (Neurosci. Res., in press)。本講演では、近年、「extended amygdala」を構成する脳領域として、不快情動生成における役割が注目されている分界条床核において、コルチコトロピン放出因子 (CRF) やノルアドレナリン (NA) による神経情報伝達が痛みによる不快情動生成に関与していることを示す我々の最近の研究成果について紹介する。すなわち、分界条床核背側への CRF 受容体拮抗薬投与、あるいは分界条床核腹側への β アドレナリン受容体拮抗薬投与は、ホルマリン後肢皮下投与による侵害受容行動を抑制することなく、条件付け場所嫌悪性 (CPA) を抑制した。さらに、分界条床核腹側への β 受容体作動薬投与により CPA が惹起された。これらの結果は、分界条床核内における CRF および NA 神経情報伝達の亢進が痛みによる不快情動生成に重要な役割を果たしていることを示唆している。

SSI-3 遺伝的背景による脊髄後角および吻側延髄腹内側部ニューロンの機能特性

川真田樹人、杉野繁一、並木昭義
札幌医科大学医学部麻酔学講座

Genetic variation in response properties of spinal dorsal horn neurons and rostral ventromedial medulla neurons in different mouse strain

Mikito Kawamata, Shigekazu Sugino, Akiyoshi Namiki

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University School of Medicine

さまざまな疼痛において、その感受性には大きな個人差があり、これが疼痛治療を困難としている一因である。こうした疼痛感受性の差異は多因子性形質と考えられ、その解析には近交系マウスが有用である。われわれは近交系マウスの脊髄後角(V層, II層)および吻側延髄腹内側部(Rostral Ventromedial medulla: RVM)ニューロンから *in vivo* 記録を行い、それらの機能特性の差異を検討してきた。その結果、炎症性疼痛モデルや術後痛モデルにおける行動生理学的な反応と、脊髄ニューロンおよび RVM ニューロンの応答変化がよく相関することが示唆され、疼痛感受性の差異はこれら痛覚プロセスの上行路および下行路のニューロン特性に起因することが示された。

一方疼痛による情動変化を *in vivo* における電気生理学手法で検討するため、まずはラット扁桃体中心核あるいは分界条床核からの細胞外記録を試みた。こうした *in vivo* 記録による、上位中枢での疼痛の認知・情動変化の研究の可能性についても考えてみたい。

加藤 総夫

東京慈恵会医科大学・神経生理学研究室

痛みの本質は不快な「情動的体験」であり、慢性痛の臨床医学的問題の核心は、原発症状消退後も持続するその苦痛や不快感、不安などの情動的側面にある。痛みの情動成分の成立に関与する神経回路として、Bernard らは脊髄後角浅層疼痛特異的ニューロンから上行し逆側橋脚傍核外側部 (PB) でシナプスを介した後に扁桃体中心核外側外包部 (CeLC) へと至る spino-limbic pathway を同定した (Exp Physiol, 87:251-, 2002)。CeLC は「nociceptive amygdala」とも呼ばれその 78% のニューロンが侵害刺激によって興奮する。脊髄神経結紮神経因性疼痛モデルを作成し、allodynia 応答を定量評価した後、脳スライスを作成して PB-CeLC 興奮性シナプス伝達を記録・解析した結果、CeLC におけるシナプス伝達が allodynia 成立の強度に依存して増強される事実を見出した。さらに、このシナプス増強は allodynia の改善後も残存し、痛みの感覚成分と情動成分の乖離が認められた。これらの事実は、疼痛入力 of 長期化に伴う CeLC シナプス伝達増強の「固定化」が慢性痛における持続的情動障害の機能的基盤を構成している可能性を示している。

共同研究者: 池田 亮 (東京慈恵会医科大学・整形外科)、高橋由香里 (同・神経生理学)、岩瀬綾乃 (同)。

シンポジウム II:「オピオイド依存・耐性の最近の知見:臨床を踏まえた新しい解釈」

SSII-1 臨床から見た疼痛下におけるオピオイド依存・耐性

国立がんセンター中央病院麻酔・緩和ケア科緩和医療チーム

服部 政治

Opioid addiction and tolerance in cancer pain management: Clinical view

Seiji Hattori, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Division of Anesthesiology and Palliative Medicine

1980年代後半にモルヒネ徐放製剤が発売され、がんの痛みに苦しむ多くの患者さんのQOLを改善したのは周知のことである。モルヒネ単独であった時代はがん疼痛のためにモルヒネを増量しても、ほかに手段がないということで天井知らずに増量していたケースも少なくなかったと聞く。疼痛がある限りはオピオイドの依存は起こりにくい、耐性を形成しにくいということから痛みが増強した場合に積極的に増量してきた。ただし、臨床の現場では「痛みの評価」というものが決して Logic ではなく、患者さん各々でその表現は異なるため、必ずしも痛みの増強に対して適正に増量していなかった可能性も否定できない。

2002年以降フェンタニル、オキシコドンの主成分とする徐放製剤が相次いで発売され、がん疼痛の治療はさらに飛躍的に進歩した。経皮吸収型フェンタニル貼付剤は、低容量ではモルヒネ・オキシコドンよりも副作用である便秘が出現しにくく、また経口不能となった患者でオピオイドの経皮吸収を可能とした点でその貢献度は大きい。一方で、その規格幅が大きいと痛みの変化に応じた用量の調節性は乏しく、その使用量が非常に多くなるという意見も聞く。臨床の現場では、天井効果や耐性形成があるのでという声も聞かれるようになった。フェンタニルに限らずオピオイドの使用方法に原因があるのか、がん疼痛管理が注目されるようになったために浮き彫りになっただけなのかは定かではないが、臨床での疑問点を報告させていただきたい。

新倉慶一、成田 年、成田道子、中邨篤史、小林泰久、鈴木雅美、鈴木 勉
星薬科大学・薬品毒性学教室

Molecular mechanism of the suppression of morphine-induced rewarding effect under a pain-like state

Keiichi Niikura, Minoru Narita, Michiko Narita, Atsushi Nakamura, Yasuhisa Kobayashi, Masami Suzuki, Tsutomu Suzuki

Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

医療用麻薬である morphine はがん疼痛などの慢性疼痛の緩和のために適正使用された場合、morphine による精神依存は問題にならないことが幅広い臨床経験から明らかとなっている。これまでに我々は、神経障害性疼痛動物モデルを用いて、神経障害性疼痛下では morphine による精神依存が形成されないことを見いだし、この機序として、中脳辺縁ドーパミン神経系の起始核である腹側被蓋野における μ -オピオイド受容体の機能変化が一部関与していることを明らかにしている。こうした中脳辺縁領域における μ -オピオイド受容体の機能低下は、脊髄からの持続的な痛み刺激に対する生理的な反応として持続的に遊離される内因性オピオイドリガンドに起因する。このように慢性疼痛は末梢からの直接入力部位である脊髄のみならず、上位中枢である脳にも大きな影響を与えることが考えられる。しかしながら、脳に焦点を当てた慢性疼痛の研究は少なく、慢性疼痛が脳に与える影響はあまり明確にされていない。慢性疼痛が脳内神経回路に与える影響を解析することは、痛みによって引き起こされる様々な変化を解明する上で非常に重要であると考えられる。

本シンポジウムでは、こうした機構の分子メカニズムから脳内神経回路網の変化について機能解剖的な最新の知見を紹介する。

SSII-3 慢性炎症性疼痛下における morphine および fentanyl 誘発鎮痛耐性およびその分子機構の相違

今井哲司¹⁾²⁾、成田 年²⁾、中邨篤史²⁾、三好 歓²⁾、鈴木雅美²⁾、鈴木 勉²⁾

1)順天堂大学医学部・脳神経内科、2)星薬科大学・薬品毒性学教室

Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a chronic pain-like state

Satoshi Imai¹⁾²⁾, Minoru Narita²⁾, Atsushi Nakamura²⁾, Kan Miyoshi²⁾, Masami Suzuki²⁾, Tsutomu Suzuki²⁾

1) Department of Neurology, Juntendo University, School of Medicine 2) Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

本研究では、complete Freund's adjuvant (CFA) をマウス後肢足蹠皮下に投与し作製した慢性炎症性疼痛モデルを用いて、除痛用量の morphine あるいは fentanyl 反復皮下投与による鎮痛耐性形成能について比較検討した。CFA の後肢足蹠皮下投与後に、morphine を 14 日間反復皮下投与しても十分な鎮痛効果が認められたのに対し、fentanyl 投与群では早期から鎮痛耐性形成が認められた。 μ -Opioid 受容体 (MOR) は長期的な作動薬の刺激により、受容体の C 末端がリン酸化され細胞内移行する。その後、リン酸化 MOR (p-MOR) は protein phosphatase 2A (PP2A) によって脱リン酸化された後に、Rab4 依存的に再感作される。興味深いことに、CFA を足蹠皮下投与した fentanyl 反復皮下投与群においてのみ、脊髄細胞膜分画での p-MOR 量の有意な増加、不活性型 PP2A 量の増加ならびに Rab4 発現量の減少が認められた。以上の結果から、慢性炎症性疼痛下では、fentanyl を反復皮下投与することにより鎮痛耐性が形成され、この現象には脊髄における PP2A の不活性化に依存した p-MOR の増加および Rab4 の減少に伴った受容体再感作効率の低下が一部関与していることが明らかとなった。

SSII-4 オピオイド受容体の発現様式の違いが、種々のオピオイド製剤の鎮痛効果、耐性の違いを生む？ - 基礎実験からのアプローチ -

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・生命医科学・内臓薬理学

上園保仁、北條美能留、安藤優子

Involvement of diverse expression patterns of opioid receptors in the different efficacy of analgesia and tolerance of several opioid drugs – approaches from basic medical sciences -

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Department of Pharmacology and Therapeutics.

日本においてはモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル製剤が医療用麻薬として使用され、耐性・副作用の少ない処方として、各種薬物の特性を利用したオピオイドローテーションが行われている。医療用麻薬は主に μ オピオイド受容体(μ OR)に作用するが、近年 μ OR と δ オピオイド受容体(δ -OR)がヘテロ二量体(μ - δ OR)を生体内で形成し、単独の受容体とは異なる薬理学的特性を示すことがわかってきた。薬物耐性の違いは、 μ OR の細胞内移行 (internalization)の違いによるとする報告があるが詳細は不明である。私たちはモルヒネならびにフェンタニルの、二量体化 μ - δ OR の internalization、internalization における β -arrestin2 の関与、さらに細胞内シグナルの違いについて検討を行った。

その結果フェンタニルは、 μ OR、二量体化 μ - δ OR の internalization を引き起こすのに対し、モルヒネは μ OR を internalization せず、二量体化 μ - δ OR のみ引き起こすことがわかった。また二量体化 μ - δ OR を介した細胞内シグナル、ならびに β -arrestin2 の関与も異なっていることが判明した。医療用麻薬の持つ異なる薬効、薬物耐性の違いに、二量体化 μ - δ OR の存在とそれら受容体の internalization の違いが関与する可能性が考えられた。

シンポジウム III 鎮痛ターゲットとしてのカンナビノイドレセプタの可能性

SSIII-1 神経系における内在性カンナビノイドの合成・分解とその生理作用

渡辺雅彦

北海道大学医学研究科 解剖発生学分野

脳内マリファナ受容体として同定された CB1受容体が、シナプスの逆行性伝達調節に関与する受容体であることが2001年に発見された。神経活動に伴い脱分極と Gq 共役型受容体の活性化が同期して起こると、ポスト側ニューロンで2-アラキドノイルグリセロール (2-AG)を中心とした内在性カンナビノイドが合成され、プレシナプスに発現する CB1 受容体を活性化し、神経伝達物質放出を逆行性に抑制する。我々は、CB1受容体に加え、2-AG 合成酵素であるジアシルグリセロールリパーゼ (DGL)、2-AG 分解酵素であるモノアシルグリセロールリパーゼ (MGL)、さらにこれらと Gq 共役型受容体との分子局在関係を追求してきた。その結果、領域毎に選択的な細胞発現調節が観察され、シナプス回路に応じた巧妙な局在調節が働いていることが判明した。小脳を例にとると、代謝型グルタミン酸受容体 mGluR1 は興奮性入力を受けるプルキンエ細胞の棘突起ヘッドに集中するが、合成酵素 DGLa は棘のネック領域に最大局在を示す。一方、CB1受容体は、興奮性終末よりも抑制性終末の表面に豊富に発現するが、分解酵素 MGL は抑制性終末よりも興奮性終末の内部に豊富に存在する。これらの分子配置から、内在性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達抑制が、興奮性シナプス活動に際して起こりやすいように、その作用が興奮と抑制のバランスを図れるように、その作用範囲が局所回路に限定されるように仕組みられていることを示唆している。

SSIII-2 内在性カンナビノイドの役割とその破綻—創薬としての可能性を探る—

山本 経之

長崎国際大学薬学部薬理学研究室

カンナビノイド研究は植物としての大麻の活性成分の特異な精神作用の解明に始まり、1980 年末に生体内でのカンナビノイド受容体とその内在性物質の発見から、研究指向が一変した。その第一の研究は、内因性カンナビノイド / カンナビノイド受容体の生体内における機能的役割を明らかにする事である。この研究は同時に、その役割の破綻が如何なる疾患と結びつくのか—の間に答える事にもなる。カンナビノイド受容体にはサブタイプが存在し、CB1 受容体は痛覚伝達経路に局在し、末梢、脊髄および脳の CB1 受容体の活性化により疼痛緩和の役割を担っていると考えられている。一方、末梢の免疫細胞等の非神経性細胞に存在するCB2受容体も、その活性化によってヒスタミン等の炎症メディエーターの遊離を抑制し一次侵害求心線維を介する疼痛情報を減弱させる事が知られている。一方、モルヒネ退薬症候が内因性カンナビノイド2-AG によって抑制される事、また逆に CB1 受容体拮抗薬によって退薬症候が発現する事から、脳内報酬系においてオピオイドシステムとカンナビノイドシステムがクロストークしている可能性が示唆されている。第二の研究は、外因性・内因性を問わずカンナビノイドの医薬品としての開発の試みである。現在、有効な治療薬の無い神経因性疼痛や多発性硬化症がカンナビノイドによって緩和されるとの興味ある知見も報告されている。本講演では、カンナビノイドの医薬品開発の現状での問題点も合わせて概説したい。

天谷文昌

京都府立医科大学麻酔学教室・集中治療部

Role of peripheral CB1 receptor to control pain perception

Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

一次知覚神経における CB1 カンナビノイド受容体の役割を明らかにするため、ラットおよびトランスジェニックマウスを用いた解析によって一次知覚神経の CB1 受容体の痛覚伝達への関与について検討した。

CB1 陽性細胞の多くは痛覚伝達を担う C-線維、A-delta 線維を持つニューロンであった。CB1mRNA はラット一次知覚神経のおよそ 30%に認められたが、その発現は炎症刺激により増加した。CB1 陽性細胞の増加は炎症性疼痛の原因となる TRPV1 発現ニューロンにおいて特に著しかった。CB1 選択的アゴニスト ACEA の足底投与は炎症性疼痛に対し鎮痛効果を示し、その作用は CB1 mRNA の発現増加に伴って増強傾向を示した。

一方、一次知覚神経の CB1 のみを選択的にノックアウトしたトランスジェニックマウスでは、カンナビノイドによる鎮痛効果が減弱するのみならず、疼痛閾値自体が著しく低下することが観察された。ノックアウトマウスにおける痛覚過敏は疼痛モデル作成後だけでなく未処置なマウスにおいても認められ、CB1 が一次知覚神経の神経伝達を抑制することで痛覚伝達が正常に行われていることが示された。

これらの結果から、一次知覚神経の CB1 は侵害受容神経に存在し、CB1 アゴニストの局所投与による鎮痛作用をもたらす一方で、内因性カンナビノイドとともに痛覚伝達の制御にかかわっているものと考えられる。

野尻彰生

北海道保健福祉部保健医療局医務薬務課薬務グループ主査(麻薬)

Trend and its countermeasures against wild cannabis in Hokkaido

Department of Health and Welfare, Bureau of Health and Medical Affairs, Medical and Pharmaceutical Affairs Division, Pharmaceutical Groups

大麻とは、『大麻取締法』において、「大麻草(カンナビス・サティバ・エル)及びその製品をいう。ただし、大麻草の成熟した茎及びその製品(樹脂を除く。)並びに大麻草の種子及びその製品を除く。」と定義されている。大麻は、大麻取扱者の免許を有する「大麻栽培者」及び「大麻研究者」以外は、所持、栽培、譲渡、譲受が禁止されているが、免許を有する者であっても正規の目的以外の使用や医薬品としての使用が禁止されている。

大麻は、第2次世界大戦終了前の日本においては、衣服や縄の原料としての使用や一部で神事などに用いられていたが、敗戦による混乱と退廃の社会情勢や諸外国の影響などから日本人による乱用が徐々に始まった。

北海道においては、毎年「野生大麻・不正けし撲滅運動」を展開し、除去本数は徐々に減少しているが、本道における野生大麻の不正採取事犯が未だ後を絶たない現状や近年、全国的に大麻事犯による検挙者が増加していること、乱用者の若年化などが問題となっている。平成17年度の本道における野生大麻の除去本数は約90万本で全国の約80%に相当することから、今後も野生大麻撲滅対策をより一層推進する必要があると考える。

SI-1

神経障害性疼痛下におけるオキシコドンおよびモルヒネの鎮痛効果発現機序の相違

中邨篤史¹⁾²⁾、成田 年¹⁾、伊藤久則²⁾、尾関あゆみ¹⁾、奥津大樹¹⁾、瀧川雄貴¹⁾、鈴木雅美¹⁾、加藤 晃²⁾、鈴木 勉¹⁾

1)星薬科大学 薬品毒性学教室、2)塩野義製薬株式会社 創薬研究所

Different antinociceptive property of oxycodone or morphine under a neuropathic pain-like state

Atsushi Nakamura¹⁾²⁾, Minoru Narita¹⁾, Hisanori Ito²⁾, Ayumi Ozeki¹⁾, Daiki Okutsu¹⁾, Yuki Takigawa¹⁾, Masami Suzuki¹⁾, Akira Kato²⁾, Tsutomu Suzuki¹⁾

1) Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2) Discovery Research Laboratories, SHIONOGI Co., LTD

【緒言】オキシコドンは開発以来約 100 年近くの歴史を有するものの、その基礎研究についてはほとんど検討されていないのが現状である。そこで本研究では、オキシコドンの神経障害性疼痛に対するオキシコドンおよびモルヒネの鎮痛効果発現機序の相違について詳細に検討した。

【結果および考察】受容体結合実験の結果から、オキシコドンは主に μ -opioid 受容体に結合することを示した。神経障害性疼痛モデルマウスを用いてオキシコドン、モルヒネおよび M-6-G の皮下および髄腔内投与による鎮痛効果について検討したところ、皮下投与によるオキシコドンの鎮痛効果の減弱は認められなかったが、モルヒネおよび M-6-G の鎮痛効果は有意に減弱した。また、髄腔内投与によるオキシコドンおよびモルヒネの鎮痛効果は良好に発現したが、M-6-G の効果は有意に減弱した。さらには、 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合実験により、坐骨神経結紮マウス脊髄におけるオキシコドンおよびモルヒネの G タンパク質活性化作用は非結紮群と比較し変化が認められなかったものの、M-6-G の作用は非結紮群と比較し有意に低下した。これらのことから、神経障害性疼痛に対してオキシコドンは著効することが明らかとなった。また、神経障害性疼痛下でモルヒネを髄腔内投与した際には強度の鎮痛効果が得られたことから、モルヒネも末梢投与ではなく、くも膜下投与に変更した場合には良好な鎮痛効果が得られる可能性が考えられる。

SI-2

神経因性疼痛に対する(+)-pentazocine 末梢投与の効果

林 隼輔、大澤 匡弘、和田 晋、宮田 茂雄、亀井 淳三
星薬科大学 薬物治療学教室

Effect of peripherally administered (+)-pentazocine on partial sciatic nerve injury-induced mechanical allodynia in mice

Shun-suke Hayashi, Masahiro Ohsawa, Susumu Wada, Shigeo Miyata, Junzo Kamei
Department of Pathophysiology and Therapeutics, Hoshi University

神経障害による疼痛は様々な機序により発現することが知られている。特に、神経障害により一酸化窒素(NO)合成酵素(NOS)の発現量が脊髄後根神経節において上昇することが明らかにされており、このNOS発現量の上昇が神経障害による痛覚過敏の発現に一部関与していることが示唆されている。 $\sigma 1$ 受容体作動薬はNOS活性を抑制することが明らかにされている。そこで本研究では、神経障害によるアロディニアおよび末梢でのNO量の変化に対する $\sigma 1$ 受容体刺激の影響について検討を行った。坐骨神経部分結紮2週間後のマウスにおいて、機械刺激に対するアロディニアおよび足部におけるNO量の上昇が認められた。この神経障害によるアロディニアならびにNO量の上昇は、 $\sigma 1$ 受容体作動薬である(+)-pentazocine (PTZ)の足背部への投与により抑制された。一方、PTZの処置は、儀手術群の機械刺激に対する反応性および足部のNO量に対して有意な影響を与えなかった。坐骨神経部分結紮マウスにおけるPTZの抗アロディニア作用ならびに足部でのNO産生抑制作用は、選択的 $\sigma 1$ 受容体拮抗薬であるBD1047の足背部への前処置により抑制されたが、オピオイド κ 受容体拮抗薬であるnor-binaltorphimineの皮下への前処置では有意な影響が認められなかった。これらのことから、PTZの神経障害による機械刺激に対するアロディニアの改善に、神経障害時での末梢における $\sigma 1$ 受容体刺激を介したNO産生抑制作用が一部関与していることが明らかになった。

SI-3

Jak-STAT 経路の活性化は神経因性疼痛を調節する

前田武彦、木口倫一、敦賀美恵、岸岡史郎
和歌山県立医科大学薬理学

Activated Jak-STAT pathway modulates neuropathic pain

Takehiko Maeda, Norikazu Kiguchi, Mie Tsuruga, Shiroh Kishioka
Department of Pharmacology, Wakayama Medical University

【目的】神経因性疼痛(NP)モデルにおける IL-6 発現増加がペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) 刺激薬ピオグリタゾン投与により減弱することを明らかにしてきた。しかし、その細胞内シグナル経路の活性と疼痛形成との関係については示されていない。本研究では、毛様体神経栄養因子ファミリーに属する IL-6 およびレプチンの NP モデルにおける細胞内シグナル Janus kinase (Jak)-signal transducer and activator of transcription (STAT) 経路の活性について検討した。

【方法】マウス(ICR 系雄性)の坐骨神経(SCN)を部分結紮(PSL)することにより、NP モデルを作製した。Jak-2 および STAT3 の活性型であるリン酸化体(pJak-2 および pSTAT3)、IL-6、レプチン、PPAR γ ならびに F4/80(マクロファージのマーカー)の発現を SCN において評価した。後肢足底に対する von Frey フィラメントによる触刺激および Hargreaves 法による熱刺激により惹起される疼痛反応を測定した。AG490(Jak-2 阻害薬、i.p.)、IL-6 抗体(SCN 周囲投与)、レプチン(i.p.)およびピオグリタゾン(PIO、p.o.)投与の疼痛反応に及ぼす影響を検討した。

【結果および考察】PSL による痛覚過敏反応の形成に伴い、IL-6、レプチン、pJak-2、pSTAT3 ならびに PPAR γ の発現量が増加した。PSL 側 SCN に見られる F4/80 陽性細胞は pSTAT3 および PPAR γ を発現していた。IL-6 抗体、AG490 および PIO 投与は痛覚過敏反応ならびに pSTAT3 発現増加を減弱したが、対照的に、レプチン投与はそれらを増強した。以上の結果は、SCN の PSL による Jak-STAT 経路活性化は、痛覚過敏反応を促進性に調節することを示唆する。

SI-4

疼痛制御機構に関する研究(第 73 報); 神経障害性疼痛形成における脊髄内 IP および EP 受容体の変化と神経障害性疼痛に対する beraprost sodium の有用性

鈴木雅美、成田 年、高木智絵、奥津大樹、武田泰子、成田道子、鈴木 勉
星薬科大学 薬品毒性学教室

Change in spinal prostaglandin receptors in the development of the neuropathic pain-like state in mice

Masami Suzuki, Minoru Narita, Tomoe Takagi, Daiki Okutsu, Yasuko Takeda, Michiko Narita, Tsutomu Suzuki
Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

Prostaglandin I₂ (PGI₂) 誘導体制剤である beraprost sodium (BPS) は、主に IP 受容体に結合し、EP₃ 受容体にも弱い親和性を示すことが知られており、血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有することから、臨床において慢性動脈閉塞症や原発性肺高血圧症に適用されている。また、末梢循環改善作用により腰椎疾患および頸椎疾患などの痛みに対して使用されているが、その作用機序の詳細は明らかにされていない。そこで本研究では、BPS の神経障害性疼痛に対する有効性を検討した。坐骨神経結紮による熱痛覚過敏反応は、BPS を末梢あるいは髄腔内投与することにより有意に抑制された。次に、坐骨神経結紮後の脊髄膜標本を用いて EP₁₋₄ 受容体ならびに IP 受容体の蛋白質量の変化を検討したところ、EP₂ 受容体においてのみ有意な増加が認められた。さらに BPS、EP₂ 受容体作動薬ならびに EP₃ 受容体作動薬誘発 G 蛋白質活性化作用の変化を検討したところ、BPS 誘発 G 蛋白質活性化作用の減弱と、EP₂ および EP₃ 受容体機能の亢進が認められた。以上の結果から、神経障害性疼痛下では脊髄における IP 受容体の機能低下、EP₂ 受容体および EP₃ 受容体の機能亢進が引き起こされていることが明らかとなった。また、BPS は IP 受容体の機能を是正し、かつ EP₃ 受容体の活性化を一部遮断することにより EP₂ 受容体を介した反応を生理的に抑制する可能性が示唆され、こうした BPS の作用が神経障害性疼痛の改善に関与しているものと考えられる。

SI-5

Morphine-3-glucuronide のマウス脊髄内投与に伴うアロディニア発現機構の解析

小松 生明¹⁾、潮平 英郎²⁾、櫻田 忍³⁾、櫻田 司¹⁾

1)第一薬科大学 薬理学(I)、2)福岡大学 臨床薬物治療学、3)東北薬科大学 機能形態学

Mechanism of allodynia in mice evoked by intrathecal morphine-3-glucuronide

Takaaki Komatsu¹⁾, Hideo Shiohira²⁾, Shinobu Sakurada³⁾, Tsukasa Sakurada¹⁾

1) First Department of pharmacology, Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, 2) Department of Clinical Pharmacology, Fukuoka University, 3) Department of Physiology and Anatomy, Tohoku Pharmaceutical University

生体内でのモルヒネ主代謝産物である Morphine-3-glucuronide (M3G) (3nmol/5 μ l)をマウス脊髄クモ膜下腔内(i.t.)に投与すると、アロディニア(5 - 90 分間)が発現する。

そこで、本研究では、M3G 誘発性アロディニア疼痛機構の解明を目指し、解析を行った。まず、はじめに、M3G 誘発性アロディニアにおける脊髄後角内の ERK の関与を検討したところ、M3G 投与 5 - 15 分後まで著しい ERK のリン酸化が認められた。そこで、ERK リン酸化を阻害する MEK 阻害薬 U0126 との併用実験を行ったところ、アロディニアは投与 5 分後から有意な抑制が認められた。さらに、M3G 誘発性アロディニアが NO-cGMP/PKG カスケードに寄与しているか否かを明らかにするために、M3G と非競合的 NOS 阻害薬である L-NAME、TRIM、選択的 nNOS、iNOS 阻害薬である N-Propyl-L-Arginine、W1400、可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害薬である ODQ、PKG 阻害薬である KT-5823 との併用実験を行ったところ、M3G 誘発性アロディニアならびに 5 分後の脊髄後角内 ERK のリン酸化は、いずれの併用薬物においても有意に抑制された。したがって、M3G i.t. 投与に伴うアロディニア初期の誘発機構には、NO-cGMP/PKG カスケードによって引き起こされる ERK のリン酸化が重要であると考えられた。

SII-1

新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体である amidino-TAPA の上位中枢における抗侵害作用と動機付け効果

吉岡麻也、溝口広一、渡辺千寿子、米澤章彦、櫻田忍
東北薬科大学 機能形態学教室

Supraspinal antinociception and motivational effect induced by the novel dermorphin tetrapeptide analog amidino-TAPA

Yoshioka M, Mizoguchi H, Watanabe C, Yonezawa A, Sakurada S
Department of Physiology and Anatomy, Tohoku Pharmaceutical University

我々は近年、 μ 受容体に選択性が高く、末梢投与においても強力な抗侵害作用を発現する新規 dermorphin N 末端テトラペプチド誘導体である amidino-TAPA を開発した。本研究では、amidino-TAPA の上位中枢における抗侵害作用を解析するとともにその精神依存性について検討した。

実験には ddY 系雄性マウスならびに prodynorphin 欠損雄性マウスを用い、抗侵害作用の評価に tail-flick 法、精神依存性の評価に条件付け場所嗜好性試験を用いた。Amidino-TAPA の脳室内投与により誘発される抗侵害作用は、 μ 受容体拮抗薬である CTOP、 κ 受容体拮抗薬である nor-binaltorphimine により有意に抑制されたが、 δ 受容体拮抗薬である naltrindole による影響はみられなかった。また、内因性 κ オピオイドペプチドである dynorphinA、dynorphinB の各抗体によりその抗侵害作用は有意に抑制されたが、内因性 κ オピオイドペプチドである α -neo-endorphin、内因性 δ オピオイドペプチドである [Leu⁵]enkephalin、[Met⁵]enkephalin の各抗体による影響はみられなかった。一方、皮下投与において約 80% の抗侵害作用を示す用量の amidino-TAPA は、ddY マウスでは報酬効果を発現しなかったが、prodynorphin 欠損マウスにおいて有意な報酬効果を発現した。

以上の結果より、amidino-TAPA は脳内の μ 受容体を介して dynorphinA、dynorphinB を遊離しており、この遊離が amidino-TAPA の抗侵害作用の発現や報酬効果の欠如に寄与していることが明らかになった。

SII-2

電気けいれん療法は求心路遮断性疼痛とモルヒネ耐性を軽減する

土井永史¹⁾⁷⁾、米良仁志²⁾、生方祐介²⁾、諏訪浩³⁾、鮫島達夫⁴⁾、中村満⁴⁾、一瀬邦弘⁴⁾、
臼井千恵⁵⁾、岩田健⁶⁾⁷⁾、池田和隆⁷⁾

1)茨城県立友部病院、2)東京都保健医療公社荏原病院麻酔科、3)同精神科、4)都立豊島病院神経科、5)順天堂大学医学部、6)都立広尾病院神経科、7)東京都精神医学総合研究所

Electroconvulsive therapy reduces deafferentation pain and morphine tolerance

Nagafumi Doi¹⁾⁷⁾, Hitoshi Mera²⁾, Yusuke Ubukata²⁾, Hiroshi Suwa³⁾, Tatsuo Sameshima⁴⁾, Mitsuru Nakamura⁴⁾, Kunihiro Isse⁴⁾, Chie Usui⁵⁾, Ken Iwata⁶⁾⁷⁾, Kazutaka Ikeda⁷⁾

1) Ibaraki Prefectural Tomobe Hospital 2) Dept. of Anesthesiology, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital 3) Dept. of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital 4) Dept. of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital 5) Faculty of Medicine, Juntendo University 6) Dept. of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital 7) Tokyo Institute of Psychiatry

視床痛、帯状疱疹後神経痛などの求心路遮断性疼痛は、通常量の morphine に反応しない。これらの難治性疼痛に対して、電気痙攣療法(ECT)は優れた鎮痛効果を持つことが、最近の演者らの研究で明らかとなった。このとき対側視床の循環代謝は痛みの消失／再燃とともに改善／低下する。一方、ECT は μ agonist の鎮痛効果を増強する。以上の臨床知見を提示し、「求心路遮断性疼痛では対側視床の opioid 系、とくに μ 受容体密度に変化が生じており、ECT はこれを回復することで鎮痛効果を発揮する」という作業仮説を提唱する。

SII-3

電気痙攣療法のモルヒネ耐性に与える影響

岩田 健¹⁾²⁾、山本秀子¹⁾、高松幸雄¹⁾、土井永史¹⁾³⁾、池田和隆¹⁾

1)東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所、2)都立広尾病院神経科、3)茨城県立友部病院

The effect of electroconvulsion therapy on morphine-tolerance

Ken Iwata¹⁾²⁾, Hideko Yamamoto¹⁾, Yukio Takamatsu¹⁾, Nagafumi Doi¹⁾³⁾, Kazutaka Ikeda¹⁾

1) Tokyo Institute of Psychiatry 2) Department of Neuro-psychiatry, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital 3) Ibaragi prefectural Tomobe hospital

ECT(電気痙攣療法)は特に重症のうつ病に対して広く使われている治療法で薬物療法と比べても安全性が高いとされている。最近、このECTが臨床的に神経因性疼痛に対して鎮痛効果があると報告されている。しかし、この治療効果発現機序に関する研究発表はほとんどない。

神経因性疼痛の成立機序は明らかではないが、モルヒネの慢性投与が痛みの感受性を上げるという報告や、神経因性疼痛の病態機構にはモルヒネに対する耐性が関与しているとする総説論文がある。我々は、ECTの鎮痛効果は、ECTがモルヒネ耐性を阻害しておきるという仮説を立て、ECTのモルヒネ耐性に対する効果を、マウスを使って調べた。

モルヒネ(10 mg/kg)を皮下投与しホットプレート試験によって%MPEをもとめ、24時間後に再びモルヒネを投与して%MPEをもとめて比較した。電気刺激はマウスの両耳に電極をつけて与えた。電気刺激を与えない場合は、耐性が観察された。電気刺激のタイミングが、初回モルヒネ投与の、6時間前、1時間前、1時間後、3時間後の群では、耐性が観察されなかったが、18時間後、23時間後では、耐性が観察された。また、3日間モルヒネを連続投与し、24時間後にECTを行い、さらに24時間後にモルヒネを投与したところ、耐性が観察された。

これらの結果から、ECTはモルヒネ耐性形成を阻害すること、およびこのECTの効果には処置時間のタイミングが重要であることが考えられた。

SII-4

モルヒネの鎮痛耐性形成機構における NCAM-FGFR 間相互作用の役割

濱邊和歌子、山根裕之、徳山尚吾
神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

The effect of repeated morphine administration on the interaction between NCAM and FGFR

Wakako Hamabe, Hiroyuki Yamane, Shogo Tokuyama

Department of Clinical Pharmacy, Kobe Gakuin University Faculty of Pharmaceutical Sciences

我々はこれまでに、モルヒネの反復投与による鎮痛耐性形成に、神経細胞接着分子 (NCAM) が重要な役割を担うことを提唱してきた。最近 NCAM は、繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) と異種親和性に相互作用し、記憶形成などの神経の可塑的変化を引き起こすことが報告されている。興味深いことに、我々は以前、FGFR の阻害薬はモルヒネ鎮痛耐性形成を抑制することを明らかにした。このことは、NCAM と FGFR の相互作用がモルヒネ鎮痛耐性形成機構にも関与する可能性を示唆している。そこで本研究では、NCAM と FGFR の *in vivo* における複合体形成と、それに及ぼすモルヒネ反復投与の影響について検討した。

実験には 4 週齢の ddY 系雄性マウスを用い、モルヒネ (10 mg/kg, s.c.) を 1 日 1 回 5 日間反復投与した。最終投与 24 時間後において、中脳組織抽出液を調整し、免疫沈降法により NCAM-FGFR 複合体を検出した。一方、モルヒネの鎮痛効果は、tail-flick 法を用いて行動学的に解析した。

その結果、モルヒネの反復投与により鎮痛効果は有意に減弱し、鎮痛耐性形成が認められた。さらに、このとき NCAM と FGFR の複合体形成は抑制されていた。これらの知見から、モルヒネの反復投与は NCAM と FGFR の相互作用に影響を及ぼし、鎮痛耐性形成を誘導する可能性が示唆された。

SII-5

μ オピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いた麻薬拮抗性鎮痛薬の抗侵害受容作用の評価

井手 聡一郎¹⁾²⁾、南 雅文³⁾、石原 熊寿¹⁾、George R Uhl⁴⁾、佐藤 公道⁵⁾、曾良 一郎⁶⁾、池田 和隆²⁾

1)広島国際大学薬学部・神経薬理学教室、2)東京都精神医学総合研究所・精神生物学研究分野、
3)北海道大学大学院薬学研究科・薬理学分野 4) MNB・NIDA/IRP、5)安田女子大学薬学部、6)
東北大学医学研究科・精神神経生物学分野

Analyses of antinociceptive effects of mu-opioid receptor partial agonists in mu-opioid receptor knockout mice

Soichiro Ide¹⁾²⁾, Masabumi Minami³⁾, Kumatoshi Ishihara¹⁾, George R Uhl⁴⁾, Masamichi Satoh⁵⁾,
Ichiro Sora⁶⁾, Kazutaka Ikeda²⁾

1) Laboratory of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University 2) Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry 3) Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University 4) Molecular Neurobiology, National Institute on Drug Abuse 5) Department of Pharmacy, Yasuda Women's University 6) Division of Psychobiology, Department of Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine

現在本邦において、複数の麻薬拮抗性鎮痛薬が疼痛緩和を目的として臨床使用されているが、オピオイド受容体の各サブタイプ遺伝子が同定される以前から使用されている薬も多く、その分子機構には、未だ不明瞭な点が多く残されている。本研究では、4種の麻薬拮抗性鎮痛薬、トラマドール、ブトルファノール、ブプレノルフィン、ペンタゾシン、に関して、単一受容体サブタイプを強制発現させた培養細胞を用いた受容体作用の解析、並びに μ オピオイド受容体遺伝子欠損 (MOR-KO) マウスを用いた抗侵害受容作用の解析を行った。ブトルファノール、ブプレノルフィン、ペンタゾシンは、δ 及び κ オピオイド受容体に対する作用特性に若干の差異が認められたが、μ オピオイド受容体に対する部分作動薬であった。各薬物の鎮痛作用を検討したところ、トラマドールを除く3種の薬物で、ホモ MOR-KO マウスにおける有意な抗熱的並びに抗機械的侵害受容作用は確認されなかった。一方、抗化学的侵害受容作用は、μ オピオイド受容体の遺伝子依存的に減弱が見られたが、ホモ MOR-KO マウスにおいても有意な鎮痛効果が確認され、その作用は κ オピオイド受容体拮抗薬の前処置により消失した。これらの結果は、麻薬拮抗性鎮痛薬においても、その鎮痛作用には μ オピオイド受容体が主たる役割を果たしており、抗化学的侵害受容作用には κ オピオイド受容体も関与していることを示唆している。

SIII-1

疼痛関連不快情動反応における腹側分界条床核内 protein kinase A の役割

出山諭司¹⁾²⁾、片山貴博¹⁾、中川貴之²⁾、金子周司²⁾、山口拓³⁾、吉岡充弘³⁾、南雅文¹⁾

1)北海道大院・薬・薬理、2)京都大院・薬・生体機能解析、3)北海道大院・医・神経薬理

Role of protein kinase A within the ventral bed nucleus of the stria terminalis in pain-related aversion in rats

Satoshi Deyama¹⁾²⁾, Takahiro Katayama¹⁾, Takayuki Nakagawa²⁾, Shuji Kaneko²⁾, Taku Yamaguchi³⁾, Mitsuhiro Yoshioka³⁾, Masabumi Minami¹⁾

1) Dept. Pharmacol., Grad. Sch. Pharm. Sci., Hokkaido Univ. 2) Dept. Mol. Pharmacol., Grad. Sch. Pharm. Sci., Kyoto Univ. 3) Dept. Neuropsychopharmacol., Grad. Sch. Med., Hokkaido Univ.

「痛み」は感覚的成分と情動的成分よりなるが、情動的成分を担う物質的基盤に関する研究は未だ緒についたばかりである。我々はこれまでに腹側分界条床核(vBST)における β アドレナリン受容体を介したNA神経情報伝達亢進が、痛みによる不快情動生成に重要であることを示唆する結果を得ている。そこで本研究では、 β 受容体を介した細胞内情報伝達の下流に位置するprotein kinase A (PKA)の疼痛関連不快情動生成への関与について検討した。実験には雄性SD系ラットを用い、条件付け場所嫌悪性(CPA)試験により不快情動の評価を行った。 β 受容体作動薬 isoproterenol のvBST内投与による条件付けを行った結果、用量依存的にCPAが惹起された。また、このCPAはPKA阻害薬Rp-cAMPSのvBST内同時投与により消失した。次に、ホルマリン後肢足底内投与により惹起されるCPAおよび侵害受容行動に対するvBST内Rp-cAMPS投与の効果について検討した。その結果、ホルマリン投与10分前にvBST内にRp-cAMPSを投与することにより、ホルマリン誘発CPAは用量依存的に減弱されたが、ホルマリン投与による侵害受容行動は影響を受けなかった。以上の結果から、侵害刺激によるvBST内PKA活性化が痛みによる不快情動生成に重要な役割を担っていることが示唆された。

SIII-2

Morphine は脊髄損傷急性期の運動麻痺を増悪させる

杉山由紀、川真田樹人、杉野繁一、木谷友洋、成松英智、並木昭義
札幌医科大学医学部麻酔学講座

Spinal morphine exacerbates motor dysfunction after traumatic spinal cord contusion injury

Yuki Sugiyama, Mikito Kawamata, Shigekazu Sugino, Tomohiro Kiya, Eichi Narimatsu, Akiyoshi Namiki

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University School of Medicine

【はじめに】脊髄虚血後, morphine (Mor) を全身, あるいは脊髄投与した場合, 運動麻痺を悪化させる可能性がある (Kakinohana et al., 2003). そこで機械的な脊髄損傷 (SCI) 時の Mor 投与の影響について検討した. 【方法】雄性 SD ラット (250-300 g) の腰部脊髄くも膜下腔に PE10 カテーテルを挿入・留置した. 2-3 日後, 運動・知覚障害がないことを確認後, ハロタン麻酔下で, 脊髄分節 T12-13 領域に中等度の脊髄挫傷 (BBB スコア: 7-8) を New York Univ. device を模した方法により作製し (10g, 10 mm 高), 作製 2 時間後に Mor (1-30 $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$) をくも膜下投与した. さらに Mor 長期投与の影響を検討するため, 単回投与 (30 $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$) に引き続き 3 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ Mor を 2 $\mu\text{l}/\text{hr}$ で 3 日間投与した. 運動障害の程度は BBB スコアおよび Yaksh らの方法 (Kakinohana et al., 2003) で評価した. また持続投与例では, 腰部脊髄 (L3-6) を HE および KB 染色し, Motoneuron の形態学的変化を検討し, さらに GFAP 染色と Iba-1 染色を行った. 【結果】SCI 作製 2 時間後の Mor 投与は SCI 後の運動障害を有意に悪化させ, この悪化は naroxone 投与により回復した. Mor 持続投与により運動障害の増悪が持続した. Mor 持続投与群ではコントロール群に比べ, 形態変化を認めた motoneuron の割合が増加傾向にあり, GFAP, Iba-1 陽性細胞も増加していた. 【結語】SCI 早期には, Mor 投与により運動麻痺が増悪する可能性がある.

SIH-3

骨がん性疼痛モデルにおける MOR1 発現とモルヒネ鎮痛効果

山本 純、川股知之、新山幸俊、表 圭一、並木昭義

札幌医科大学医学部麻酔学講座

Mu-opioid receptor-1 expression and analgesic effect of morphine on bone cancer pain model

Jun Yamamoto, Tomoyuki Kawamata, Yukitoshi Niiyama, Keiichi Omote, Akiyoshi Namiki

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University School of Medicine

はじめに:骨がんおよびがんの骨転移による疼痛は、そのコントロールに難渋することが多い。今回、我々は骨がん性疼痛モデルを用いて MOR1 発現とモルヒネ鎮痛効果について検討し、さらに炎症性疼痛における MOR1 発現とモルヒネ鎮痛効果と比較検討した。

方法:骨がんモデルとして、全身麻酔下に雄の C3H/HeJ マウスの左大腿骨遠位端に osteosarcoma 細胞を注入した。対照マウスには培養液のみの投与とした。投与 14 日後、フリンチ回数、安静時および強制時の歩行状態を記録した後に、osteosarcoma 細胞または培養液注入側の L2, 3, 4DRG と L3, 4 レベルの脊髄を採取した。脊髄は採取後、注入側とその反対側に 2 分割した。RT-PCR, Western blot をおこない、MOR1 発現について検討した。また、モルヒネをクモ膜下投与し鎮痛効果を炎症性疼痛モデルと比較検討した。

結果:投与 14 日後、モデルマウスでは有意なフリンチ回数の増加と、安静時および強制時歩行障害を認めた。対照マウスに比べ、モデルマウス DRG での MOR タンパク発現量および mRNA 量の低下が認められた。注入側脊髄では対照マウスに比べて、モデルマウスで MOR タンパク発現量の低下が認められたが mRNA 量は変わらなかった。また、フリンチに対するクモ膜下モルヒネの効果は炎症性疼痛モデルに比べ骨がんモデルで有意に減弱した。

結論:骨がん性疼痛モデルにおいて末梢神経での MOR1 の発現が転写レベルで抑制されている。これは骨がんおよびがんの骨転移による疼痛がオピオイド抵抗性であることの 1 つの機序であることが推測された。

SIH-4

骨がん性疼痛モデルにおける CB1 受容体作動薬の鎮痛効果

古瀬晋吾¹⁾、川股知之¹⁾、渡辺雅彦²⁾、新山幸俊¹⁾、山本 純¹⁾、並木昭義¹⁾

1)札幌医科大学医学部麻酔学講座、2)北海道大学大学院医学研究科解剖発生学分野

Activation of spinal CB1 receptor reduces bone cancer-related pain

Shiongo Furuse¹⁾, Tomoyuki Kawamata¹⁾, Masahiko Watanabe²⁾, Yukitoshi Niiyama¹⁾, Jun Yamamoto¹⁾, Akiyoshi Namiki¹⁾

1) Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University School of Medicine 2) Department of Anatomy and Embryology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

【はじめに】

がん性疼痛の中でも骨転移性の痛みは治療に難渋することが多く、疼痛緩和を行う上で最も困難な疼痛のひとつである。今回、我々は CB1 受容体に着目し、マウス骨がん性疼痛モデルを用いてその発現と CB1 受容体作動薬の鎮痛効果について検討した。

【対象・方法】

雄性 C3H/HeJ マウスを用いた。全身麻酔下に L5/6 からくも膜下カテーテルを挿入・留置後、左大腿骨遠位端に osteosarcoma 細胞を注入し骨がん疼痛モデルを作製した。モデル作成 14 日後に CB1 受容体作動薬 ACEA をくも膜下投与し、疼痛関連行動に及ぼす効果を検討した。また、免疫組織化学的に脊髄における CB1 受容体の分布を検討した。

【結果】

行動学的解析において、溶媒投与に比べ ACEA 投与により用量依存性に疼痛関連行動は減弱した。また、ACEA の効果は選択的 CB1 受容体拮抗薬 AM251 の同時投与することにより拮抗された。免疫組織化学的解析により脊髄表層・深層、中心管周囲および DLF に強い CB1 免疫反応を認めた。CB1 発現分布・強度はモデルマウスと対照マウスで同様であった。また、CB1 は主に VGLUT2 との共存が認められた。

【結論】

CB1 受容体の活性化により 3 つの疼痛関連行動は抑制された。骨髄疼痛治療に対し CB1 受容体作動薬の有効性が示唆された。

SIII-5

CB₁ 受容体拮抗薬の脊髄くも膜下腔内投与による疼痛関連行動の発現について

長岡高史¹⁾、渡辺千寿子¹⁾、溝口広一¹⁾、米澤章彦¹⁾、小松生明²⁾、櫻田 司²⁾、
櫻田 忍¹⁾

1)東北薬科大学機能形態学教室、2)第一薬科大学薬理学(I)教室

Characterization of nociceptive behavior evoked by intrathecal administration of CB₁ receptor antagonist

Nagaoka K¹⁾, Watanabe C¹⁾, Mizoguchi H¹⁾, Yonezawa A¹⁾, Komatsu T²⁾, Sakurada T²⁾,
Sakurada S¹⁾

1) Department of Physiology and Anatomy, Tohoku Pharmaceutical University 2) First Department of Pharmacology, Daiichi College of Pharmaceutical Sciences

【緒言】Cannabinoid 受容体には CB₁ 及び CB₂ 受容体が存在し、それぞれ異なる生理機能を有することが報告されている。特に CB₁ 受容体は脊髄後角に多く存在し、抗侵害作用の発現に深く関与していることが知られている。一方、CB₁ 受容体拮抗薬の単独脊髄くも膜下腔内(i.t.)投与により痛覚過敏現象を起こすことも報告されている。これらの報告をもとに CB₁ 受容体拮抗薬の i.t. 投与による検討を行ったところ、Scratching、Biting、Licking からなる特徴的な疼痛関連行動(SBL 行動)が発現することを見い出した。そこで、この SBL 行動の発現機序を解明する目的で、脊髄内疼痛制御において重要な役割を担っている NMDA 及び NK₁ 受容体の関与について検討を行った。

【方法】実験には、ddY 系雄性マウスを用いた。各薬物は CB₁ 受容体拮抗薬(AM251)と i.t. へ同時投与し、投与直後から 30 分間、SBL 行動を測定した。

【結果及び考察】AM251 の単独 i.t. 投与により用量依存的な SBL 行動が発現した。AM251 によって引き起こされる SBL 行動は CB₁ 受容体作動薬の投与により有意に抑制され、NMDA 受容体拮抗薬、NK₁ 受容体拮抗薬、NO 合成酵素阻害薬の同時投与においても抑制された。今回の結果から、CB₁ 受容体拮抗薬の i.t. 投与により、サブスタンス P やグルタミン酸などの神経伝達物質の遊離が促進され、NK₁ 及び NMDA 受容体を介して疼痛関連行動が発現していることが示唆された。

ランチオンセミナーI

「臨床におけるオピオイド系鎮痛薬の使い方と問題点」

細川豊史

京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学教室

京都府立医科大学附属病院 疼痛緩和医療部

ペインクリニックでは、頭のテッペンから手足指の先っぽまで、あらゆる痛みに対処している。整形外科を中心に、神経内科、皮膚科、外科、各内科から痛みの治療と診断を求めて患者さんが紹介されてくる。各種の神経ブロックはこれらの痛みの治療や鑑別診断に有用ではあるが、これのみでの対応は不可能である。このため、エピドラスコピー（内視鏡下硬膜外癒着剥離術）やSCS（硬膜外脊髄刺激電極埋め込み術）、経皮的椎体形成術などの治療を積極的に行いつつ、光線療法（低反応レベルレーザー、キセノン、直線偏光近赤外線）やSSP, TENS, 鍼灸など患者さんに優しい非侵襲的治療も取り入れている。そして鎮痛薬、鎮痛補助薬、漢方薬なども有力な治療手段となる。ペインクリニックは極めて臨床的な部門である。かつて薬理学的研究や痛みの基礎研究の発表や講演を聴いても、臨床とはかけ離れたところにあると感じたものだが、近年治療にはエビデンスが欠かせないこと、逆に基礎部門でも、臨床に役立たない研究では意味が見出せないとの認識から、急速にその間隙が埋められたばかりでなく、オーバーラップする領域が多く見受けられる。このセミナーでは、NSAIDsの使い方と副作用の現状、オピオイドの使い分けと副作用対策およびエビデンスの不明なオピオイドの経験則、鎮痛補助薬の標準的使い分けと意外な適応そして臨床使用での気をつけるべきこと、新薬に期待することなどについてお話します。

イブニングセミナー

「レミフェンタニルの基礎と臨床」

座長:札幌医大病院薬剤部教授 宮本篤先生

演者:ヤンセンファーマ株式会社 榊井章憲先生

札幌医科大学医学部麻酔科 山蔭道明先生

1. 全身麻酔用鎮痛剤 レミフェンタニル塩酸塩(商品名 アルチバ®)

榊井 章憲(ヤンセン ファーマ株式会社)

レミフェンタニル塩酸塩(商品名:アルチバ®)は、合成された超短時間作用性のオピオイド鎮痛薬(麻薬性鎮痛薬)である。

鎮痛作用の発現並びに消失がともに速やかな超短時間作用性のオピオイドを開発する目的で、選択的 μ -オピオイド受容体アゴニストとしての薬理学的作用を維持すると同時に、血液中及び組織内に存在する非特異的エステラーゼによる代謝を受け易くするために、ピペリジン環の各位置に種々のアルキルエステル置換基を有する一連の 4-アニリドピペリジン化合物を合成した。

合成された一連の化合物のオピオイド受容体に対する作動性はモルモット摘出回腸を用いて検討され、鎮痛作用の持続性についてはラットを用いた輻射熱法により、さらに、代謝速度についてはヒト血液を用いた試験等により測定された。これらの試験並びに各種の *in vitro* 及びモデル動物を用いた試験によって、強力な鎮痛作用を有し、かつ作用持続時間の極めて短い化合物であるレミフェンタニルが発見され、1991 年に Feldman PL らがレミフェンタニルの合成法、薬理学的特徴等について報告した。

海外では 1996 年にドイツにおいて承認され、現在、約 69 カ国で主に「全身麻酔時の鎮痛薬」として臨床使用され、有用性が多数報告されている。

本邦では、1995 年より臨床試験を開始し、2006 年 10 月に『全身麻酔の導入及び維持における鎮痛』の効能・効果で製造承認され、2007 年 1 月に発売するに至った。

2. レミフェンタニルの臨床治験・市販後臨床使用を経験して

山蔭 道明(札幌医科大学医学部麻酔科)

超短時間作用性オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルの臨床治験に参加させていただいたのは、私が米国留学から帰国した 1996 年のことであった。この当時は、旧 GCP(医薬品臨床試験の実施基準)下の臨床治験であり、かつレミフェンタニルが麻薬管理となっていなかったため、患者さんからの同意は非常に簡便なものであり、かつ治験薬を鍵のない自分の机の中に管理しておいたのを覚えている。

さて、本薬剤も日本での長期間にわたる臨床治験をようやく終了し、欧米から 10 年遅れて臨床使用できるようになった。麻薬性鎮痛薬としてモルヒネとフェンタニルしか使用できなかった現状から、スフェンタニルやアルフェンタニルを乗り越えて、この超短時間作用性オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルを手にしたわけである。臨床治験 46 症例の麻酔を経験して感じることは、やはりその“調節性”の良さである。持続投与で開始しても速やかに血中・脳内濃度が上昇し、適切な鎮痛を得ることができる。投与を中止すれば、速やかに作用が消失する。半減期は 3〜8 分と極めて短い。代謝は、血中・組織中に広く存在する非特異的エステラーゼで分解されるため、その早い代謝速度は投与量や投与時間あるいは肝腎機能に依存しない。つまり、その調節性の良さはあたかも強力な亜酸化窒素を扱うごとくである。このような調節性のよい強力な鎮痛薬を手に入れば、鎮静・鎮痛・筋弛緩という全身麻酔の要素をいっそう考慮した麻酔、いわゆるバランス麻酔がより普及していき、患者さんにとっても安全で快適な麻酔管理がますます進むことが期待される。

注意点をいくつか挙げたい。フェンタニルと同様、レミフェンタニルも μ 受容体を刺激することによってその作用を発現するため、鉛管現象や副交感刺激作用をもつ。その作用はフェンタニルよりも早く発現するため、単回投与を用いる場合には筋弛緩薬の適切な使用や高度徐脈に対する注意が必要である。また、レミフェンタニルの特徴でもある速やかな作用の消失のため、速やかな覚醒が得られる一方、術後の鎮痛を十分に考慮する必要がある。

ランチョンセミナーII

緩和医療におけるオピオイド製剤の位置づけ～在宅緩和ケア、医療連携も含めて～

吉澤明孝

要町病院・要町ホームケアクリニック

今年の 4 月からがん対策基本法が開始され、その中の柱の一つとして早期からの緩和ケアの普及、在宅緩和ケアとの連携を要件の一つに取り上げ、癌連携拠点病院の制定を行い、そこを中心にがん治療の均てん化を図る構想である。しかし、緩和ケア普及の現状、それに対する政策があまりはっきり公開されず、現在オピオイドの種類、剤型ともに増えつつありその使い分けに、苦慮される先生方も多いと考える。今回 1 日 1 回製剤で速放性＋徐放性を併せ持つ製剤パシーフ[®]の使用経験を踏まえその有用性とは他剤の特徴を比較検討してみたい。緩和ケアに限らず、医療は患者様中心に行われなければ成らないのが当たり前のはずであるが、実際オピオイド製剤に関しては患者様中心でなく、院内管理などが優先し、患者様に合わせた薬剤選択、使用方法が行われていない現状も苦言にはなるが報告に入れてみたい。又在宅緩和ケアと医療連携についても時間の許す限り、報告したいと考えている。宜しくお願いいたします。

謝辞

第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウムの運営にあたり、医科の団体ならびに企業より多大なご援助をいただきました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

助成

財団法人札幌医科大学学術振興会
札幌医科大学医師会

協賛

武田薬品株式会社
ヤンセンファーマ株式会社
塩野義製薬株式会社
ムンディファーマ株式会社
株式会社 ムトウ
ファイザー株式会社
株式会社エスエムシー
大日本住友製薬株式会社
帝國製薬株式会社
協和発酵工業株式会社
第一三共株式会社
バクスター株式会社メディケーションデリバリー事業部
日本化薬株式会社
日本新薬株式会社
アステラス製薬株式会社
株式会社 竹山
テルモ株式会社
久光製薬株式会社



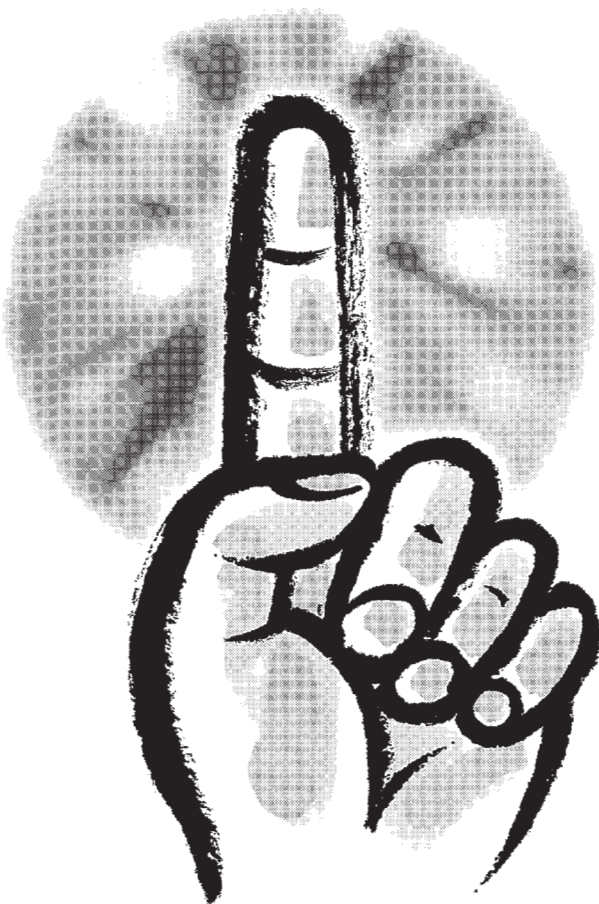
医療機器
医療材料
病院設備
研究機器の販売

〈主要納入先医療機関〉

- ・北海道がんセンター・市立小樽第二病院・札幌鉄道病院・道立北見病院
- ・市立小樽病院・道立小児総合センター
- ・札幌医科大学付属病院 その他30施設

S M C 株式会社 エスエムシー

〒003-0027 札幌市白石区本通3丁目北6番18号
TEL 011-862-4061 TEL011-862-4064



持続性癌疼痛治療剤

劇薬 麻薬 指定医薬品 処方せん医薬品^{注)}

カディアン[®]

カプセル20mg/30mg/60mg

スティック粒30mg/60mg/120mg

〈硫酸モルヒネ徐放性製剤〉

KADIAN[®] ■薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

提携 FHフォールディング社(オーストラリア)

癌疼痛治療用内服液剤

劇薬 麻薬 指定医薬品 処方せん医薬品^{注)}

オプソ[®]

内服液5mg
内服液10mg

〈塩酸モルヒネ内用液剤〉

OPSO[®] ■薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

製造販売元(資料請求先)

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり相談室

☎0120-03-4389

受付時間/月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<http://ds-pharma.jp/>



WISM 21 ウィズム21
ムトウの医療総合支援システム

WiSM 21は、21世紀の医療をトータルでサポートし、お客様のニーズと共に成長するシステムです。

病院の近代化が進むなか、取り巻く環境が厳しさを増しつつある医療施設において、**WiSM 21**は医療の変化に対応すべく、お客様のためにご用意させていただいた医療総合支援システムです。必要な時に必要なシステムを選び、ご利用ください。



医療・理化学機器の販売・
アフターフォロー



最新医療情報の提供



医療機器の設置・メンテナンス・保守契約



学会イベントの企画・運営



旅行・広告代理



情報システムの提案・開発



経営分析・診断・改善



資金計画・償還計画・物件
調査及び建築



大型プロジェクトコンサル
ティング



SPDシステム



在宅医療・福祉



通信販売



貿易

総合医療機器商社
WiSM 株式会社 ムトウ

取扱品目 医療機器・理化学機器・ME機器・病院設備
放射線機器・メディカルコンピューター・貿易業務・歯科機器
福祉機器・介護用品

札幌本社(北海道事業本部)／〒001-0011 札幌市北区北11条西4丁目1番地
TEL 011-746-5111

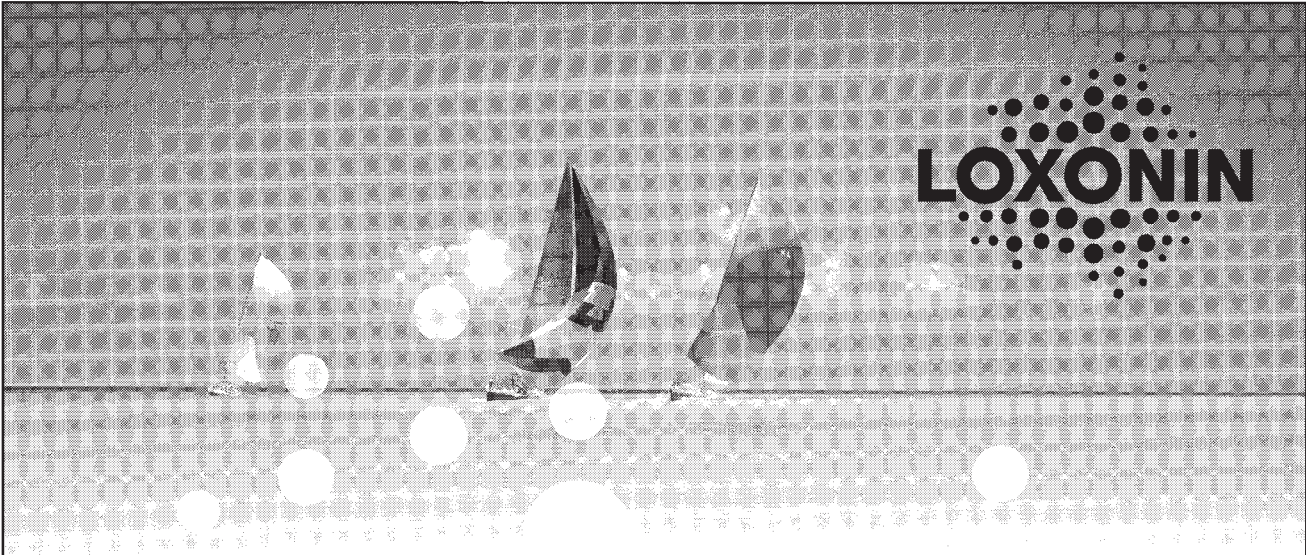
東京本社(東京事業本部)／〒110-8681 東京都台東区入谷1丁目19番2号
TEL 03-3874-7141

大阪事業本部 / 〒537-0002 大阪市東成区深江南2丁目13番20号
TEL 06-6974-0550

支店／札幌中央・札幌西・札幌白豊・新札幌・旭川・函館・釧路・帯広・北見・遠紋・八雲・室蘭・苫小牧・日高・小樽・千歳
岩見沢・空知・名士・稚内
秋田・仙台・いわき・新潟・群馬・栃木・日立・水戸・茨城・熊谷・埼玉東・埼玉・所沢・東京西・本郷・城北・城西
城南・多摩・多摩西・柏・千葉西・千葉・神奈川・横浜・神奈川東・北大阪・南大阪・鳥取・徳島

営業所／青森・長岡
出張所／佐渡・上越

<http://www.wism-mutoh.co.jp/>



LOXONIN

※効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等
については添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

三共株式会社と第一製薬株式会社は2007年4月1日より
第一三共株式会社として新たにスタートしました。

鎮痛・抗炎症・解熱剤

薬価基準収載

ロキソニン[®]

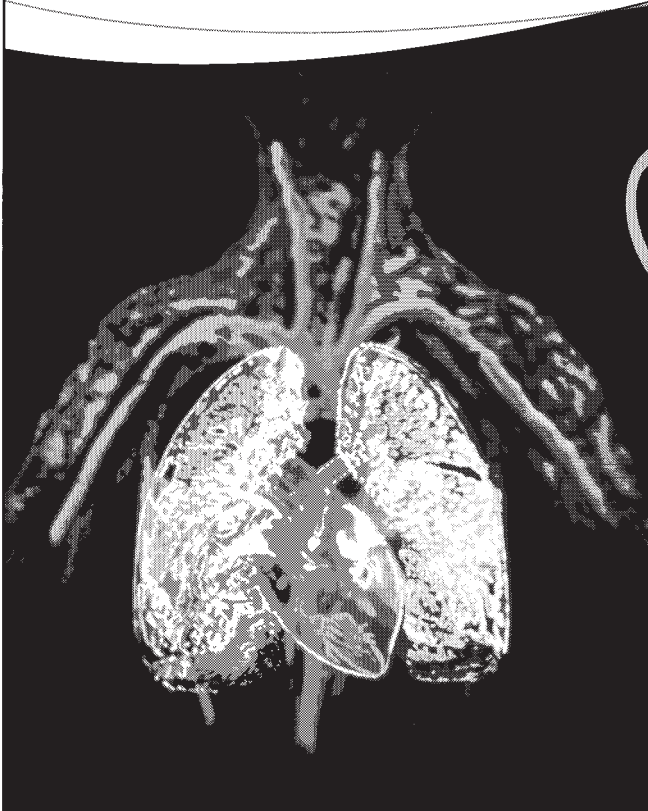
錠/細粒

劇薬・指定医薬品 ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤

07.6



astellas



急性心不全治療剤（PDEⅢ阻害薬/ミルリノン注射液）薬価基準収載

ミルリーラ[®]注射液10mg

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意・医師等の処方せんにより使用すること）**Milrila[®]**

■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

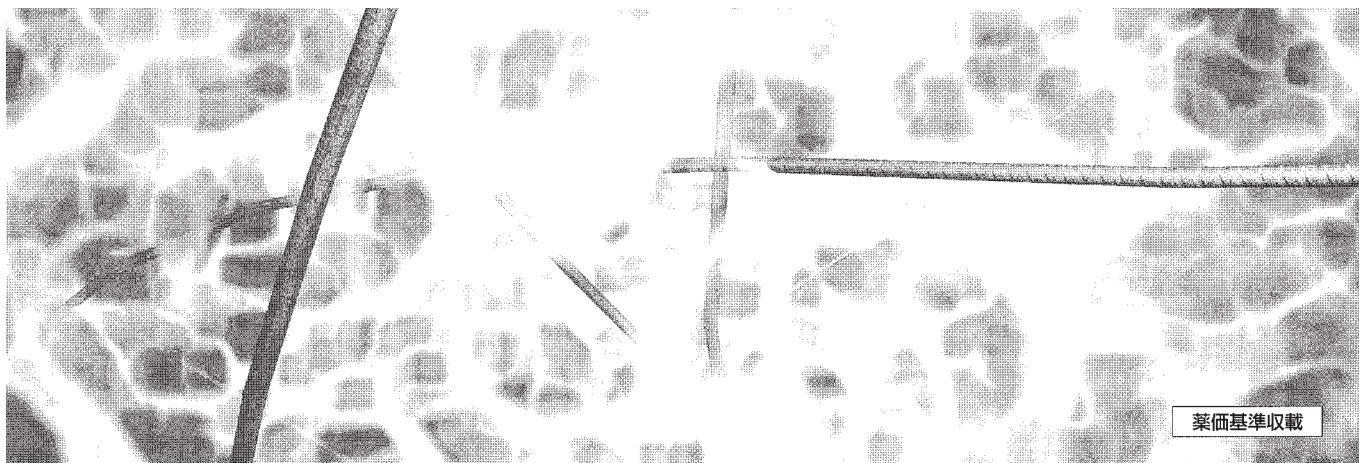
製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3-17-1

〔資料請求先〕本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11

技術導入・販売提携

山之内サノフィ・アベンティス製薬株式会社

07/4作成 A4 1/2 C.02



持続性癌疼痛治療剤 劇薬・麻薬・指定医薬品・処方せん医薬品*

MS ツワイスロン[®]カプセル 10・30・60mg

MS-TWICELON[®] cap. 10・30・60mg

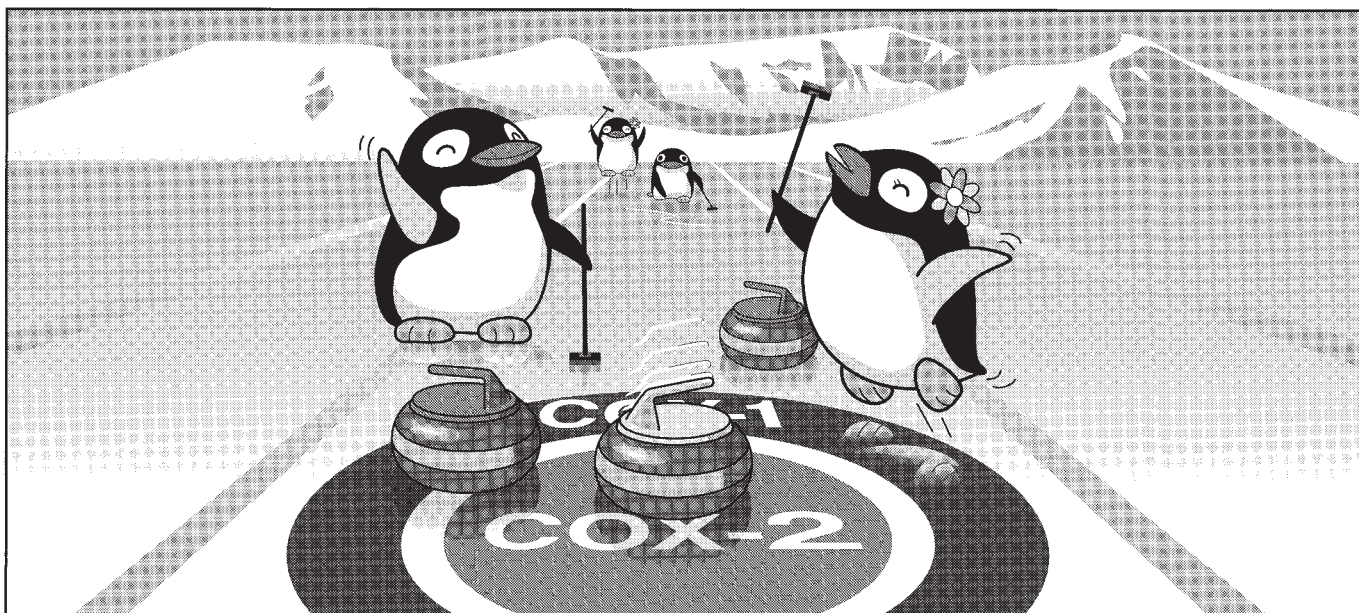
硫酸モルヒネ徐放性カプセル *注意・医師等の処方せんにより使用すること

資料請求先  **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

禁忌、原則禁忌を含む
使用上の注意の改訂に
十分ご注意ください。

'05.4月作成

※禁忌、原則禁忌、効能・効果、用法・用量、使用上の注意などは、製品添付文書をご参照ください。



非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤



ハイペン[®]錠 100mg 200mg

Hypen[®]

薬価基準収載

エトドラク製剤

効能・効果、用法・用量および
禁忌を含む使用上の注意等は添付文書
をご覧ください。



日本新薬

製造販売元（資料請求先：學術部）
日本新薬株式会社
〒601-8550
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

劇薬、指定医薬品

2005年10月作成A4/2



オキサゾリジノン系合成抗菌剤

指定医薬品 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

ザイボックス[®]

注射液 600mg
錠 600mg

ZYVOX[®] (一般名:リネゾリド) 略号:LZD

薬価基準収載

■効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売 **ファイザー株式会社**

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

資料請求先：お客様相談室

2006年11月作成



経皮吸収型 持続性癌疼痛治療剤 劇薬 麻薬 指定医薬品 処方せん医薬品*

デュロテップ[®] パッチ

2.5mg
5mg
7.5mg
10mg

Durotep Patch

一般名：フェンタニル

薬価基準収載

*注意 — 医師等の処方せんにより使用すること

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。



製造発売元 [資料請求先]
ヤンセンファーマ株式会社
東京都千代田区西神田3-5-2



販売元 [資料請求先]
協和発酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1

2007年2月作成



HOKUYAKU
TAKEYAMA
HOLDINGS

株式会社 ほくやく・竹山ホールディングス

Medical Support Service Provider

生命と健康への貢献

「医師、医療スタッフとともに人々の生命と健康を守る」
という創業以来の使命感のもと
社会貢献度の高い仕事と誇りを持ち、日々努力を続けております。

KTK 株式会社 **竹山**

代表取締役 茂野 護
社長執行役員

本社／〒060-0906 札幌市東区北6条東2丁目2番15号(札幌総合卸センター)

☎011-711-0121(代表) <http://www.takeyama.co.jp>

