

15-7 がん患者に対する支持療法および緩和療法の技術の向上に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 下山 直人

研究成果の要旨

がん性因性疼痛（CNP）について、特にがんの治療に伴うものに対する治療法の標準化を行うための臨床研究、基礎研究を行い、以下の結果を得た。臨床研究では、1）感覚障害を伴う CNP に対してアモキサピンを投与した症例を retrospective に調査し有効率 57%を得、それに基づき Prospective study を計画した。2）CNP に対するオピオイドの反応性を検討するためにフェンタニルパッチとモルヒネとの等鎮痛量の検討を行い、フェンタニルパッチ 2.5mg がモルヒネ徐放錠 60mg/日が同等であることを見いだした。3）乳がん術後 CNP に関するアンケート調査を行い、痛みの遷延が乳がんの術式によらないことを見いだした。4）内因性オピオイドと呼吸困難の関連を検討し、呼吸困難の解除による多幸感は内因性オピオイドとの関連が低いことを見いだされた。5）オピオイドの副作用の個人差に関する遺伝子解析が開始された。6）乳がん患者の化学療法の副作用に対する認容性に関して検討した。基礎研究においては、7）神経因性疼痛モデルを用い、CNP のオピオイド抵抗性は後根神経節細胞における μ オピオイド受容体の発現の低下が要因であること、また脊髄後角におけるリゾフォスファジン酸が神経因性疼痛の要因であることを発見した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
下山 直人	国立がんセンター中央病院 医長	がん患者に対する支持療法および緩和療法の技術に関する研究（手術によって惹起される難治性神経障害性疼痛に対する治療法の標準化に関する研究）
植田 弘師	長崎大学大学院 教授	術後神経障害モデルによるモルヒネに効きにくい痛みの分子生物学的メカニズムに関する研究
志真 泰夫 ^{*1}	国立がんセンター東病院 医長	緩和医療におけるオピオイド・ローテーションに関する研究
	^{*2} 筑波メディカルセンター病院 部長	
曾良 一郎	東北大学大学院 教授	神経障害性疼痛の疾患脆弱性に関する遺伝子解析
西野 卓	千葉大学大学院 教授	呼吸困難感の発生機序と治療に関する研究
的場 元弘	北里大学医学部 講師	がん治療に伴う開胸後痛、幻肢痛、骨盤内臓全摘後痛、乳房切断後痛の評価、治療法の標準化に関する研究
石田 真弓	佐賀県立病院好生館 医長	乳癌患者に対する支持療法と緩和療法へのチーム医療としての取り組みに関する検討

^{*1} 平成 16 年 4 月 1 日～平成 16 年 9 月 30 日

^{*2} 平成 16 年 10 月 1 日～

総括研究報告

1 研究目的

以下の目的で7つの研究が行われた。

A) オピオイドの効きにくい CNP に対する治療法の確立のために、鎮痛補助薬である抗うつ薬のアモキサピンの有効性を検討する。**B)** CNP に対するオピオイドの反応性を検討するために、オピオイドローテーションにおけるフェンタニルパッチとモルヒネとの等鎮痛量の検討を行う。**C)** 乳がんに対する手術術式と遷延する痛みの重症度との関連を検討する。**D)** 呼吸困難解除時の多幸感と内因性オピオイドとの関連を検討する。**E)** オピオイドの副作用の出現の個人差を検討するための遺伝子解析を計画する。**F)** 乳がん患者の化学療法の副作用に対する認容性の向上に関する要因を検討する。**G)** CNP モデルを用い、基礎医学的にオピオイド反応性の低下の要因、CNP の脊髄内における機序の検討を行う。

2 研究方法およびその成果、倫理面への配慮

A) 2003 年 1 月より 2004 年 8 月までの間に、国立がんセンター緩和ケア科において CNP に対して抗うつ薬のアモキサピンが使用された 30 症例を検討した。カルテより開始後 3 日以内に効果があった症例は 17/30 であり、有効率が 57%であった。これを基に prospective study を計画した。対象としては、すでにオピオイドが投与されている CNP 患者で明らかな神経障害を伴い、それに伴う痛み、しびれを主訴とした患者である。アモキササン 25mg 投与群とプラシーボ投与群で 2 重盲検、並行群間、無作為比較試験を計画した。疼痛時にはいずれの場合でもモルヒネのレスキューが行われるようにした。判定は 3 日後に、痛みの評価 (numerical rating scale)、患者の痛みに対する満足度 (Patient global impression of change)、副作用の種類、出現頻度である。

(倫理面への配慮) 後ろ向き試験は特に患者のプライバシーの擁護に気をつけた。前向き試験は国立がんセンター倫理審査委員会の承認の元に行われる。

B) フェンタニルパッチと経口モルヒネの等鎮痛量を比較するために、フェンタニルパッチ変更前の VAS(Visual Analog Scale)が 0 から 3 の場合には、経口モルヒネ：経皮的フェンタニル／日＝(150:1 mg) と換算し、VAS が 4 以上の場合には、(100:1 mg) と換算し、フェンタニルパッチ量を選択する。突出痛に対しては適宜レスキューモルヒネを使用する。

在宅ペインフローシート(痛みの経過表)を毎日記載し、

変更前後で、副作用と痛みの頻度・程度について、評価を行う。

「調査項目」

(背景因子) がんの種類、KPS、先行オピオイド(種類、投与経路、1 日投与量)、NSAIDs・鎮痛補助薬投与の有無、痛み部位、痛み種類、痛みの修飾因子の有無(放射線、化学療法など)

(観察項目) 副作用について；便秘、下痢、眠気、吐気、嘔吐、発汗

痛みについて；痛みの強さ (VAS)、1 日の有痛時間、レスキューの量と回数、を調査する。

「統計学的解析」

副作用について；変更前後で、症状の変化(不変・増悪・軽快)の有無を比較する。

痛みについて；後期第Ⅱ相臨床試験と同様の判定基準をもちいて、改善度を算出し、後期第Ⅱ相臨床試験での結果と比較

「研究成果」

本年度の成果は上記の内容に沿った

“フェンタニルパッチへの変更に関するガイドライン作成のための研究”のプロトコールが完成し、倫理委員会への申請を行なうことである。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立がんセンター倫理審査委員会の承認の基に行われる。日常臨床で使用されているフェンタニルパッチを用いており、その換算比はドイツにおいて安全性がみとめられているものである。先行研究からも、疼痛コントロールが不良の症例では、開始後のパッチのドーズアップが指摘されており、有害事象の可能性は少ないと考えられる。また、症状測定は、適格条件を満たし同意を得られた患者にとっては、著しい身体的負担になるとは考えにくい。研究班としては、患者の個人情報であるデータシートや調査票の情報を研究に用いる旨を文書で示し、同意をとるものとする。説明と同意に必要な文書、および書面での同意書を付表として添付した。

C) 乳房切断後痛およびその他の苦痛の発生頻度と術式との相関を、乳がん術後患者へのアンケートによって調査する

「対象および方法」

乳がん術後患者 2000 名に対し事前に了解をとりアンケート用紙を送付した。回答数は 1126 通であり、回答率は 56.3%であった。そのうち再発ありが 152 名、再発なしが 974 名であった。

「質問項目および結果」

- a) 術式：乳房全摘（胸壁合併切除）（27%）、乳房全摘（胸筋温存）（48%）、拡大乳房切除術（2%）、乳房温存術（22%）、その他であった。
- b) 身体症状の有無では 679 例（70%）があると答え、腕のつっぱり 300 例、痛み 198 例、ひきつれ 202 例であった。
- c) 症状の程度：強い、中等度、弱いと併せて 43%に苦痛がみられた。
- d) 痛みの生活への影響：とても影響している、影響していると合わせて 23%であった。

「考察およびまとめ」

1. 乳がんの手術療法後 6 ヶ月以内に 97%の患者が何らかの身体症状を自覚していた。53%は症状を辛いまたはとても辛かったと感じ、21%は日常生活への影響があったと回答した。
2. 術後の経過期間は 6 ヶ月から 10 年以上で、現在も症状の残存があるものは約 70%で、このうち中等度以上の強さのものが 43%、日常生活に影響しているものが 23%であった。
3. 痛みは術後 6 ヶ月以内には 48%、現在まで残存しているものは 21%であった。
4. 痛み以外の症状を含めた頻度は術後が 97%、現在が 81%であり長期間にわたり手術に伴う症状が残存していると考えられた。
5. この症状に対して治療を受けているものは 1/3 以下で、約 7 割は治療を受けたことがない。
6. この症状に対して、25%の患者は主治医に相談したこともなく、主治医に相談した患者のうち 25%は対応をしてもらっていないと回答した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査に当たっては、乳がん患者会に研究の主旨を説明し了解の上、拒否することができる旨を含めたアンケート用紙をそれぞれの患者に送付した。匿名化を行った上で返送し、集計した。

D）呼吸負荷は脳内での内因性オピオイド分泌を促し、この内因性オピオイドが呼吸負荷によって発生する呼吸困難感や呼吸負荷解除後の呼吸感覚の変化に関与する可能性がある。この仮説を検証する目的で、本研究では呼吸負荷中および呼吸負荷解除後の呼吸感覚がナロキソン投与によってどのような影響を受けるかを検討した。

a) 研究方法

健康成人男子を対象として、意識下での呼吸負荷実験を行った。被験者にマスク、ニューモタコグラフからなる実験装置を顔面に装着し、マスク内圧、気流速度、一回

換気量、呼気二酸化炭素分圧など呼吸諸量変数を測定した。呼吸困難感を息こらえ(breathholding)（図 1）および粘性抵抗に死腔を加えた呼吸負荷（図 2）を与えることによって発生させた。ナロキソン（0.04mg/kg, i.v.）およびプラシボ(生食水)を連続する 2 日間に二重盲検クロスオーバー法に基づき投与した。息こらえと同時に発生する呼吸困難感および息こらえ後に発生する恍惚感(euphoria)を VAS スコア（0:呼吸感覚無し；+100：耐え難い苦痛；-100：これ以上無い喜び）によって表現した。

b) 研究結果

安静呼吸時呼吸変数はナロキソン投与により影響を受けなかった。ナロキソン投与は息こらえ時間や最低 SpO₂ 値に影響を与えなかった。また、ナロキソン投与は呼吸負荷時に発生する呼吸困難感や呼吸諸量変化に影響を与えなかった。さらに、息こらえ解放後および粘性抵抗負荷解除後に一過性の恍惚感が発生したが、ナロキソン投与によって生じた変化は極めて僅かであり、ナロキソン投与は呼吸負荷解放後に発生する恍惚感に大きな影響を及ぼさなかった。

c) 考察

ナロキソン投与が呼吸負荷中および急速な負荷解放後に発生する呼吸感覚変化に及ぼす影響は極めて少ないことが明らかとなった。従って、急性の呼吸負荷やストレスによって内因性オピオイドが分泌され、これが呼吸困難感の緩和に一定の役割を果たすという可能性は小さいと結論できる。一方、高度の呼吸負荷を急速に解除することで発生する呼吸感覚の変化には内因性オピオイド以外の物質が中枢内で発生し、呼吸感覚変化に関与する可能性が示唆された。

（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認の上で行った。研究の協力に当たっては、研究の主旨の説明を行い、口頭で了承をえた後におこなった。

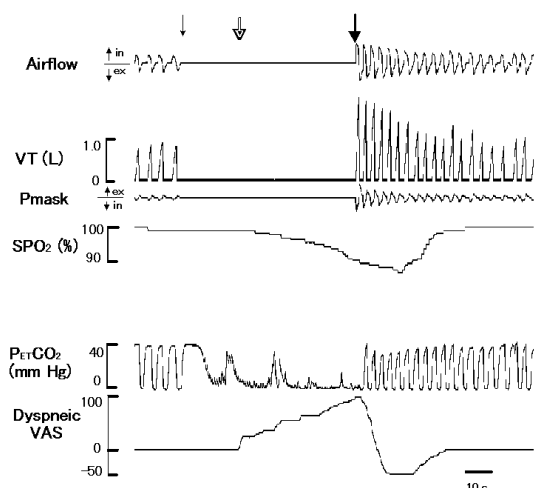


図 1. 息こらえによる呼吸困難感の変化

小矢印、白矢印、黒矢印はそれぞれ息こらえ開始、呼吸困難感発現時点、息こらえ限界点を表している。

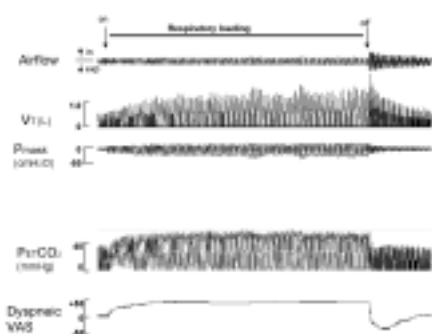


図 2. 粘性抵抗および死腔付加による呼吸負荷時の呼吸困難感の変化

E) 神経障害性疼痛の疾患脆弱性に関する遺伝子解析：遺伝子多型解析用の血液サンプルの収集：国立がんセンターを中心とする公立医療機関の緩和ケア科におけるモルヒネ投与中のがん疼痛患者からの遺伝子多型解析用の血液サンプル合計 25 検体採取、臨床症状の評価を行った。ヒト μ OR 受容体遺伝子多型の判定：従来から継続している DNA シークエンサーを用いた塩基配列解析を継続しつつ、遺伝子多型解析効率化・簡便化のための PCR-RFLP 法を構築した。この手法は目的遺伝子多型を含む部位を PCR 法により増幅した後、遺伝子多型部位について制限酵素により切断されるか否かを検討することにより遺伝子変異があるか解析する方法であり、よく行われている方法である。しかし、ヒト μ OR 受容体遺伝子については、我々自身が広範にわたって解析したことから新たな構築

を必要とした。昨年度までに、ヒト μ OR 受容体遺伝子の連鎖不平衡ブロックを解析し、その結果からそれぞれのブロックを代表する 4 遺伝子多型部位を解析対象部位とした。解析対象とした 4 遺伝子多型部位全てについてこの PCR-RFLP 法を構築することが出来た。この方法を用いれば、PCR 装置の他、恒温槽と電気泳動槽、ゲル撮影装置のみで解析が可能であり、極めて簡便である。以上の方法を用いて、得られたサンプルについて遺伝子多型を判定した。現在までに収集した 25 サンプルを解析した。臨床症状との関連についてはサンプル数が十分ではないため、次年度以降に収集・解析を継続する予定である。
(倫理面への配慮)

本研究計画の実施にあたっては、文部科学・厚生労働・経済産業省庁合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い下記の項目の倫理的配慮を適切に行うために、東北大学大学院医学系研究科の承認を受けている。1) 試料等は原則として匿名化、個人情報情報を機関の外部に持ち出すことを禁止、2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し了解を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供、3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意、4) 研究状況の定期報告・実地調査、半数以上の外部委員で構成される倫理審査委員会にて研究計画の事前審査。

F) 乳癌患者に対して適切なる支持療法と緩和療法を提供する為に、患者の抱える問題点を把握し、我が国に適したチーム医療を構築することを検討した。

a) 研究方法

- ①術後化学療法のレジメン別による治療の完遂率の検討
- ②医師、看護師、薬剤師を中心に患者への化学療法の説明、精神的ケアを行う。
- ③術式における患者の QOL 評価の為にアンケート調査を行う。
- ④術後の患者心理をアンケート調査によって把握する。
- ⑤チーム医療の円滑な運営のためのツールを開発する。

b) 研究結果

- ① 2000 年 11 月から 2003 年 3 月までに九州がんセンターで術後に CMF (サイクロフォスファミド、メソトレキセート、5-Fu) 療法を受けた乳癌術後患者と AC (アドリアマイシン、エンドキサン) 療法または EC (エピルビシン、エンドキサン) 療法 (アンスラサイクリン系レジメン) を受けた乳癌患者において、治療の完遂率を検討したところ、重篤な副作用が少なく許容性に優れていると考えられている

CMF 療法において有意に完遂率が低いことがわかった。また中止、延期の理由として CMF 療法は全身倦怠感が多かったのに対し、アンスラサイクリン系レジメンでは嘔吐、悪心が最も多かった。

- ② 副作用がきつい、外来での治療が困難であると認識されているアンスラサイクリン系レジメン患者において、初回に嘔吐や悪心を訴えた患者に対し、二回目以降、ロラゼパムの投与を行った症例はその後の化学療法を完遂させることが可能であることが明らかとなった。
- ③ また、2003年9月に院内の乳癌診療に携わる多職種（13職種）の代表者でチーム医療を構築する為の会議を開いた。その結果、今年度より「チーム医療パス」を作成し、運用開始の予定となった。
- ④ 現在、あらたに、術後患者の経時的なアンケート調査を行っている。

c) 考察

乳癌は予後良好な疾患であるが、罹患率の増加と再発後の生存期間が長いことなどもあって、癌生存者は非常に多い。また EBM の普及に伴い、術後化学療法を受ける患者の割合も増加している。治癒を目的とする術後化学療法をスケジュール通りに完遂させることは重要なことであるが、しばしば副作用などにより中断を余儀なくされる。乳癌術後化学療法において relative dose intensity (RDI、推奨標準治療に対する実際の投与量の割合)の低下は治療効果の減弱につながり、RDI<85%の生存率は明らかに低下するとの報告もある。比較的副作用が容認される CMF 療法よりも副作用が強いと認識されるアンスラサイクリン系レジメンにおいて、完遂率は CMF 療法群が低いことがわかった。また、アンスラサイクリン系レジメン群において初回に嘔吐、悪心を認めたものにロラゼパムの投与が効果的であったことが検討より明らかになった。またアンケート調査によって、身体的負担のみならず、精神的負担も明らかとなり、患者の視点にたった支援策の構築には精神的支援も有用であることが明らかとなった。

チーム医療の構築については、多職種での会議により各々の職種の役割を明確化し、それを持ち寄って「チーム医療パス」を作成することができた。このことにより、医療スタッフ間だけでなく、乳癌患者、その家族ともコミュニケーションをとることが容易となり、患者の QOL 向上に役立つものと考えられる。

d) 結論

乳癌患者は身体的苦痛だけでなくさまざまな精神的苦

痛も有しており、患者へのアプローチはチーム医療で行っていくことが必要である。患者自身のみならず、患者を支える家族も同じ精神的負担を抱えており、患者のみならず家族への支援も今後の極めて重要な課題と考えられた。

（倫理面への配慮）

本研究は九州がんセンター倫理審査委員会の承認のもとに行われた。

G) CNP モデルを用い、基礎医学的にオピオイド反応性の低下の要因、CNP の脊髄内における機序の検討

a) 神経因性疼痛における熱刺激並びに機械刺激誘発性侵害応答

マウスの坐骨神経近傍に MeTH A sarcoma 細胞を接種すると、腫瘍が発達・肥大し、坐骨神経を覆うように圧迫していく様子が観察された。がん細胞接種5日目では侵害応答閾値の変化は観察されなかったが、接種7日目では熱刺激による過敏現象や機械刺激によるアロディニア現象が観察された。さらに、この現象は接種10日目では最大反応を示した。一方で、神経傷害性神経因性疼痛モデルとして、坐骨神経を部分結紮したマウスでは、処置3日目から過敏現象やアロディニア現象が認められた。両モデルにおける過敏現象誘発に要する時間の相違は、神経傷害性モデルでは直接神経を傷害させているのに対し、がん細胞接種モデルでは、がん細胞が接種部位にて腫瘍を形成し神経を圧迫するまでに時間を要するためかもしれないと推測される。

b) 神経因性疼痛モデルにおけるモルヒネ抵抗性機構の解明

① モルヒネ抵抗性:がん接種誘発性神経因性疼痛モデルにおける熱刺激性過敏応答に対し、全身投与したモルヒネは低感受性を示すことを見出した。その効果は対照群と比較して、10倍高用量を必要とすることが判明した。同様のモルヒネ抵抗性は神経傷害性モデルマウスにおいても観察された。

さらに、がん接種誘発性神経因性疼痛モデルに認められたモルヒネ抵抗性に関わる分子機構を明らかにする目的で、まずモルヒネ感受性低下に大きく寄与する部位の同定を試みた。モルヒネの鎮痛効果は、主に脳、脊髄後角、末梢知覚神経末端に発現するモルヒネ受容体 (MOR) を介していることが知られている。そこで、局所投与を用いて各部位でのモルヒネ感受性を、熱刺激性過敏応答に対する鎮痛効果を評価することにより比較検討した。脳室内投与によるモルヒネ鎮痛効果は、対照群と同程度であった。一方、末梢皮下投与による

モルヒネでは、対照群では鎮痛効果を発揮するものの、がん接種誘発性モデルにおいては全く鎮痛効果を発揮しなかった。また、神経傷害性モデルマウスにおいても同様に脳室内投与したモルヒネは十分な鎮痛効果を発揮するものの、末梢皮下投与したモルヒネは全く鎮痛効果を発揮しなかった。この結果は、末梢皮下投与したブラジキニンの侵害応答に対して末梢皮下投与によるモルヒネは鎮痛効果を示さなかったことから支持される。従って、末梢知覚神経がモルヒネ抵抗性に関わる責任部位であることが明らかとなり、末梢知覚神経におけるモルヒネ受容体 (MOR) の機能低下が推測された。

- ② モルヒネ抵抗性機構：末梢性のモルヒネ抵抗性が観察されたことから、脊髄後根神経節 (DRG) におけるモルヒネ (MOR) 受容体の発現レベルを免疫組織化学的手法にて評価した。その結果、がん細胞接種 14 日後、対照群に比べて MOR 発現細胞が著明に低下していた。従って、末梢性モルヒネ抵抗性機構としては DRG における MOR 発現量の低下が一部関与していることが推測された。同様に、神経傷害性モデルにおいても、DRG 細胞における MOR 発現低下が観察され、さらに、神経傷害性モデルにおいては、有髄 A 線維の機能亢進 (疼痛伝達神経のスイッチング) が生じることを見出している。すなわち、神経傷害時の痛みの多くは、モルヒネ作用を受容しない有髄 A 線維を介する反応であるために、モルヒネによる鎮痛効果が得られにくいことが示唆される。現在、がん細胞接種モデルにおいても疼痛伝達神経のスイッチングが観察されるかを、行動薬理学的、組織化学的解析から、検討しているところである。

c) 神経因性疼痛における責任線維の同定

がん細胞接種モデルと神経傷害性モデルにおける侵害伝達線維を同定するため、我々が独自に開発した高感度末梢性疼痛試験法を用いて解析した。この高感度末梢性疼痛試験法は作用機構の明らかな侵害性分子刺激による応答を評価することで、無髄 C 線維や有髄 A 線維の混在する侵害性線維を各々で評価できる有用な方法である。この試験法を用いることで、薬理学的に 3 つのタイプの神経線維に分類することができた。各タイプ線維応答を神経傷害性モデルで比較したところ、無髄 C 線維を介するタイプ 1 侵害応答は完全に消失する、いわゆる知覚鈍磨応答を示し、無髄 C 線維を介するタイプ 2 反応は無変化であり、有髄 A 線維を介するタイプ 3 反応は 100 から 1000 倍もの過敏応答を示した。一方、がん細胞接

種モデルにおいては予備的な解析ではあるが、タイプ 1 反応の消失、タイプ 2 反応の過敏現象、及びタイプ 3 反応の無変化が認められた。この点については更なる追加実験が必要であるが、がん細胞接種モデルにおける過敏応答が、神経傷害性モデルと異なる作用機構を含むことが示唆された。

d) 神経因性疼痛時の新規治療標的の解明

① Ca チャネル：神経の伝達物質遊離に関わる $\cdot 2 \cdot -1$ タイプの Ca チャネルの DRG 細胞における発現が、坐骨神経傷害 7 日後には顕著に増加していることを免疫組織化学的手法ならびにウェスタンブロット法により見出した。このタイプの Ca チャネルは DRG 細胞において、正常時、小型細胞にわずかに観察されるが、神経傷害時には、中型から大型細胞に発現が観察された。これらのサイズの細胞は、有髄 A 線維の細胞に相当するが、神経傷害時の痛み伝達も有髄 A 線維を介する反応であることを様々な解析から見出していることから、傷害時の痛み伝達の亢進に、この Ca チャネルが大に関わっていることが推測された。また、ギャバペンチンはこの Ca チャネルを標的にした薬物として報告されており、臨床において、ある種の神経因性疼痛に有効であることが既に報告されている。このギャバペンチンの鎮痛効果は、この神経傷害性モデルにおいても認められた。このことは神経傷害における Ca チャネルの重要性をさらに強める知見であるといえる。

同様に、がん接種 14 日目に DRG 細胞において、 $\cdot 2 \cdot -1$ タイプの Ca チャネルの発現上昇が観察された。この発現上昇は、神経傷害時に比べると若干弱いものの、有意な発現上昇であった。今後、がん細胞接種モデルに対し、ギャバペンチンを用いた解析を行うことで、異なる種の神経因性疼痛モデルに対する有効性を比較検討する予定である。

② リゾホスファチジン酸：我々は、傷害時に産生される脂質メディエーター、リゾホスファチジン酸 (LPA) が神経傷害性神経因性疼痛の原因分子であることを発見した。すなわち、神経傷害性モデルにおける痛覚過敏やアロディニア現象、さらに上述した DRG 細胞における Ca チャネル発現上昇や脊髄後角において、痛みの記憶固定に関わるとされるプロテインキナーゼ C の発現上昇、さらに、神経間の混線や神経のスプラウティングを誘引する脱髄現象のすべてが、LPA の作用する LPA1 受容体遺伝子欠損マウスによって完全に消失することを見出した。さらに、LPA 単回投与により、神経傷害時に認められるすべての可塑的変調が再現された。現在、がん細胞接種モデルに

おける過敏現象、アロディニア現象に対し、LPA1 受容体拮抗薬や遺伝子欠損マウスの使用を検討し、がん細胞接種モデルにおける形成機構における LPA の関与を検証する予定である。

c) 抗がん剤誘発性神経因性疼痛モデルの確立

抗がん剤パクリタクセルの使用により、末梢神経系の知覚異常が生じ、臨床的に問題になっていることが知られている。そこで、その分子機構を解明するため、抗がん剤誘発性神経因性疼痛の動物モデルの確立を行った。パクリタクセル(4 mg/kg)をマウスの腹腔内に単回投与した。投与 1 週間後において、熱刺激に対する閾値は対照群と変わらなかった。しかしながら、機械刺激に対する閾値の低下が観察された。一方、投与 2 週間後には熱誘発性過敏現象と機械刺激誘発性アロディニアが共に観察された。投与 4 週間目には両試験において、閾値の回復が観察された。今後、抗がん剤誘発性モデルにおける責任線維の同定、LPA の関与、可塑的な遺伝子変化など他の神経因性疼痛モデルと比較して検討していく予定である。

(倫理面での配慮)

本研究はすべて長崎大学医師薬研究院の動物倫理委員会の承認のもとに行われた。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Shimoyama, M., Shimoyama, N. : Differential respiratory effects of [Dmt1]DALDA and morphine, Eur. J. Pharmacol. (in press).
2. Shimoyama, M., and Shimoyama, N., Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain, Pain (in press).
3. Shimoyama N., et al.: An antisense oligonucleotide to the N-Methyl-D- Aspartate (NMDA) subunit, NMDAR1, attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia and morphine tolerance, Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics 312(2):834-840,2005
4. Takayama N, UEDA H. Morphine-induced chemotaxis and brain-derived neurotrophic factor expression in microglia, J Neurosci., 25(2): 430-435, 2005
5. Hamabe W, Ueda H. Insulin receptor-PKCg signaling mediates inhibition of hypoxia-induced necrosis of cortical neurons, J Pharmacol Exp Ther,

(in press).

6. Mizota K, Ueda H. Novel type of G_{q/11} protein-coupled neurosteroid receptor sensitive to endocrine disrupting chemicals in mast cell line (RBL-2H3), British Journal of Pharmacology, in press
7. Ueda H. Locus-specific involvement of anti-opioid systems in morphine tolerance and dependence. Ann N Y Acad Sci, 1025:376-82, 2004
8. Ueda H. Anti-opioid systems in morphine tolerance and addiction--locus-specific involvement of nociceptin and the NMDA receptor, Novartis Found Symp,;261:155-62; discussion 162-6, 191-3. 2004
9. Ueda H., et al., . Cell death mode switch from necrosis to apoptosis in brain. Biol Pharm Bull, 27(7):950-5, 2004 Jul
10. Inoue M, UEDA H. Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. Nature Med., 10(7): 712-718, 2004
11. Rashid MH, UEDA H. Loss of peripheral morphine-analgesia contributes to the reduced effectiveness of systemic morphine in neuropathic pain, J Pharmacol Exp Ther., 309(1): 380-387, 2004
12. Ueda M, UEDA H. The cognition-enhancer nefiracetam inhibits both necrosis and apoptosis in retinal ischemic models in vivo and in vivo, J Pharmacol Exp Ther, 309(1): 200-207, 2004
13. Rashid MH, UEDA H. Switching of bradykinin-mediated nociception following partial sciatic nerve injury in mice, J Pharmacol Exp Ther, 308(3): 1158-1164,2004
14. UEDA H. Locus-Specific Involvement of Anti-Opioid Systems in Morphine Tolerance and Dependence; Current Status of Dependence/ Abuse Studies: Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity. Ann. N.Y. Acad. Sci, 1026, 376-382, 2004, edited by Syed F. Ali and Toshitaka Nabeshima
15. Hall FS, Sora I. Mu opioid receptor knockout mice display reduced cocaine conditioned place preference but enhanced sensitization of cocaine-induced locomotion. Brain Res Mol Brain Res, 121(1-2): 123-130 (2004)

16. Koizumi H, Sora I, Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am J Med Genet*, 126B(1): 43-45 (2004)
17. Yamamoto T, Sora I, Functional identification of ASCT1 neutral amino acid transporter as the predominant system for the uptake of L-serine in rat neurons in primary culture. *Neurosci Res* 49(1): 101-111 (2004)
18. Mansikka H, Sora I, Nerve injury induces a tonic bilateral mu-opioid receptor-mediated inhibitory effect on mechanical allodynia in mice. *Anesthesiology* 100(4): 912-921 (2004)
19. Arai M, Sora I, Association of neural cell adhesion molecule 1 gene polymorphisms with bipolar affective disorder in Japanese individuals. *Biol Psychiatry* 55(8): 804-810 (2004)
20. Kockelkorn TT, Sora I, Association study of polymorphisms in the 5' upstream region of human DISC1 gene with schizophrenia. *Neurosci Lett* 368(1): 41-45 (2004)
21. Shen H, Sora I, Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 29(10): 1790-1799 (2004)
22. Ide S, Sora I, Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 29(9): 1656-1663 (2004)
23. Yamamoto H, Sora I, Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment. *Ann New York Acad Sci* 1025: 92-101 (2004)
24. Han W, Sora I, A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions: focus on the mu opioid receptor gene. *Ann New York Acad Sci* 1025: 370-375 (2004)
25. Ide S, Sora I, Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann New York Acad Sci* 1025: 316-324 (2004)
26. Hironaka N, Sora I, Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Ann New York Acad Sci* 1025: 140-145 (2004)
27. Kobayashi H, Sora I, Study of association between alfa-synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/ dependence. *Ann New York Acad Sci* 1025: 325-334 (2004)
28. Harano M, Uchimura N, Sora I, A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann New York Acad Sci* 1025: 307-315 (2004)
29. Inada T, Sora I, No association between the type 1 sigma receptor gene polymorphisms and methamphetamine abuse in the Japanese population: A collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). *Ann New York Acad Sci* 1025: 27-33 (2004)
30. Iwata N, Sora I, No association between the candidate genes of t-PA/Plasminogen system and Japanese methamphetamine related disorder: A collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). *Ann New York Acad Sci* 1025: 34-38 (2004)
31. Numachi Y, Sora I, Psychostimulant alters expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain. *Ann New York Acad Sci* 1025: 102-109 (2004)
32. Hall FS, Sora I, Molecular mechanisms underlying the rewarding effects of cocaine. *Ann New York Acad Sci* 1025: 47-56 (2004)
33. Morita Y, Sora I, A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett* 376(3): 182-187 (2005)
34. Ide S, Sora I, Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Pharmacogenomics J in press*
35. Nishiyama T, Sora I, Haplotype association between GABAA receptor {lower case gamma}2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J in press*
36. Hashimoto T, Sora I, A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced

- psychosis in Japanese population. Am J Med Genet *in press*
37. Suzuki A, Sora I, An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. Psychiat Genet *in press*
 38. Okitsu Y, Nishino T, et al. Respiratory and behavioral compensation during chronic severe loading in a hypoxic rat model. Clin Exp Pharmacol Physiol. 31:14-21,2004
 39. Isono S, Nishino T, et al, Influences of head positions and bite opening on collapsibility of the passive pharynx. J Appl Physiol, 97: 339-346, 2004
 40. Tamura M, Nishino T, et al, Mandibular advancement improves the laryngeal view during direct laryngoscopy performed by inexperienced physicians. Anesthesiology 100: 598-601, 2004
 41. Okazaki J, Nishino T, et al., Quantitative assessment of tracheal collapsibility in infants with tracheomalacia. Am J Respir Crit Care Med, 170: 780-785, 2004
 42. Nishino T, et al., Laryngeal inputs in defensive airway reflexes in humans. Pulm Pharmacol Ther 17: 355-360, 2004
 43. McGravey LPA, Nishino T, Summary. Acute and chronic cough. Pulm Pharmacol Ther 17:351-354, 2004
 44. Sai T, Nishino T, Effects of withdrawal of phasic lung inflation during normocapnia and hypercapnia on the swallowing reflex in humans. J Anesth 18: 82-88, 2004
 45. Akechi T, Shima Y, et.al, Suicidality in terminally ill Japanese patients with cancer. Cancer 2004; 100(1):183-191.
 46. Morita T, Shima Y, et.al, Desire for death and requests to hasten death of Japanese terminally ill cancer patients receiving specialized inpatient Palliative care. J Pain Symptom Manage.2004; 27(1):44-52
 47. Morita T,Shima Y, et al, Emotional burden of nurses in palliative sedation therapy. Palliat Med. 2004;18(6):550-557.
 48. Morita T,Shima Y, et al, Communication about the ending of anticancer treatment and transition to palliative care. Ann Oncol. 2004;15(10):1551-1557
 49. Morita T, Shima Y, et al, Measuring the quality of structure and process in end-of-life care from bereaved familyperspective.J Pain Symptom Manage.2004;27(6):492-501.
 50. Morita T, Shima Y, et al, Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally cancer patients: a multicenter, prospective observational study. J Pain Symptom Manage. 2004;27(6):533-539
 51. Morita T, Shima Y, et al, Family-perceived distress about appetite loss and bronchial secretion in terminal phase. J Pain Symptom Manage. 2004;27(2):98-99
 52. Morita T, Shima Y, et al, Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients. Psychosomatics. 2004;45(2):107-113
 53. Akechi T, Shima Y, et.al, Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. J Clin Oncol.2004;22(10):1957-1965.
- 日本語論文
1. 下山直人, 他：がん性疼痛に対するオキシコドンの臨床、ペインクリニシヤンのためのオピオイドの基礎と臨床（小川節郎編集）、真興交易（株）医書出版部、p100-108,2004-7
 2. 下山直人, 他：オピオイドローテーションーモルヒネ・オキシコドン・フェンタニル：オピオイド研究の進歩と展望（鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編）、p9-30,2004-7
 3. 村上敏史, 下山直人：突出痛とレスキュードーズ、薬局別冊、56(2):17-24,2005
 4. 下山直人, 他：がんの Informed Consent の最近の変化、癌と化学療法、32(2):152-155,2005-2
 5. 市田智彦, 下山直人：WHOラダー第2段階としての役割、緩和医療学、7(1):32-38,2005
 6. 下山直人, 他：緩和医療の現状と今後の展望、日本呼吸管理学会誌、14(2):218-222,2004-12
 7. 下山直人：学際領域の診療緩和医療、日本産科婦人科学会雑誌、56(11):414-419,2004
 8. 下山直人：緒言にかえてー日本における緩和ケアチ

- ームの現状と今後の方向性、がん患者と対症療法、15(2):6-11,2004
9. 下山直人、他：婦人科がん進行例の緩和医療、日本臨床、62 増刊号 10:627-631,2004-10
10. 下山直人、他：がん性疼痛治療の現状と今後の展望、今月の治療、12(9):45-48,2004-8
11. 高橋秀徳、下山直人：小児のがん性疼痛、今月の治療、12(9):82-84,2004-8
12. 下山直人、他：痛みの治療；薬物療法について、小児看護 27(7):832-839,2004-7
13. 下山直人、他：癌性疼痛、Molecular Medicine、41(6)：736-740,2004-5
14. 下山直人、他：がん疼痛治療の今後、Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists、40(5):525-526,2004-5
15. 下山直人：緩和ケア医の立場から、ターミナルケア、14(3):247-249,2004-5
16. 高橋秀徳、下山直人：鎮痛補助薬の適応と使用方法、看護技術、50(4):32-36,2004-4
17. 植田弘師、他：オピオイド研究の最近の進歩、ファルマシア in press
18. 植田弘師、他：エレクトロポレーション法によるモルヒネ耐性・依存の責任脳部位の決定：「生体の科学」特集 脳の深部を探索、55 (6) :556-562,2004.
19. 植田弘師、他：神経因性疼痛とモルヒネ抵抗性、Anesthesia、6 :3-20, 2004
20. 植田弘師、他：神経因性疼痛の分子基盤、CLINICAL NEUROSCIENCE, in press
21. 植田弘師：モルヒネ依存とアンチオピオイド-NMDA 受容体の役割 -、CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊、22 (6) : 684-687, 2004
22. 植田弘師、他：神経因性疼痛におけるブラジキニン受容体および痛覚伝達線維のスイッチング、Medical Tribune、37(39, 40) : p63,2004
23. 植田弘師、他：神経因性疼痛誘発因子としてのリゾホスファチジン酸：医学のあゆみ、211(5) : p411-414,2004
24. 佐藤光源、曾良一郎、統合失調症研究の現状と将来計画に関する研究. In: こころの健康科学研究-現状と課題-(高橋清久編) : 3-16, 財団法人精神・神経科学振興財団、東京 (2004)
25. 沼知陽太郎、曾良一郎、ストレス逆耐性仮説. In: 精神疾患 100 の仮説 (石郷岡純編) : 52-54, 星和書店、東京 (2004)
26. 井手聡一郎、曾良一郎、Mu オピオイド受容体遺伝子多型と依存との相関. In: オピオイド研究の進歩と展望 (鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編) : 37-46, ネオメディカル、東京 (2004)
27. 池田和隆、曾良一郎、快情動発現におけるオピオイドシステムの役割-ドーパミンシステムとの比較-. In: オピオイド研究の進歩と展望: 149-154, ネオメディカル、東京 (2004)
28. 糸川昌成、曾良一郎、DNA マイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に關与する遺伝子の研究、精神神経学雑誌 106(1): 42-48 (2004)
29. 沼知陽太郎、曾良一郎、覚醒剤の体内動態と脳内分布. Clinical Neuroscience 22(6); 693-695 (2004)
30. 曾良一郎、他、遺伝子改変マウスモデルを用いた薬物依存と統合失調症の病態研究 -東北大学精神・神経生物学分野における取り組みを中心に-、特集 2: 生物学的精神医学研究の現況と展望、脳と精神の医学 15(3); 311-316 (2004)
31. 曾良一郎、他、オピオイド受容体の分子生物学. 日本ペインクリニック学会誌 11(4); 406-410 (2004)
32. 曾良一郎、他、モノアミン神経伝達と報酬の分子メカニズム. 応用薬理 66(3/4); 241-245 (2004)
33. 氏家寛、曾良一郎、薬物依存と遺伝子関連解析. 精神神経学雑誌 106(12): 1598-1603 (2004)
34. 井手聡一郎、曾良一郎、報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序. 日本薬理学雑誌 125; 11-15 (2005)
35. 新井誠、曾良一郎、双極性障害および統合失調症における性差と神経細胞接着分子の関連研究. 脳と神経の医学 15(4): 477-488 (2004)
36. 西野 卓、なぜ起こる一知っておきたい呼吸困難の病態生理-ターミナルケア 14:259-264、2004
37. 志真泰夫、：緩和医療の現状と展望、現代医療、36(6):1168-1184,2004
38. 村上敏史、志真泰夫、他、がん性疼痛治療薬 最近の動向、看護技術、50(4):11-14,2004
39. 志真泰夫、他、末期癌患者における消化管閉塞に伴う消化器症状に対する Octreotide Acetate の臨床試験、癌と化学療法 31 (9) : 1377-1382、2004
40. 富安志郎、的場元弘：見つけようがんの痛みと関連痛、春秋社、2004
41. 大野真司、石田真弓、他、原発性乳癌の薬物療法 術後薬物療法；化学療法とホルモン療法、コンセンサス 癌治療 3(1): 30-33,2004
42. 大野真司、石田真弓、早期発見への道---乳癌体験者

15-7 がん患者に対する支持療法および緩和療法の技術の向上に関する研究

と歩む啓発活動、乳癌診断のコツと落とし穴.編集:

霞富士雄,中山書店,東京,254-256,2004