

基礎 から学ぶ麻酔科学ノート

疼痛下のモルヒネ依存・耐性不形成機構

1)星薬科大学薬理学教室、2)星薬科大学薬品毒性学教室
池上大悟¹⁾、伊達明利¹⁾、鈴木 勉²⁾、成田 年¹⁾



池上大悟 星薬科大学薬理学教室 助教

Daigo Ikegami

2009年：星薬科大学薬品毒性学教室にて博士号(薬学)取得
同年：国立がん研究センター研究所エビゲノム解析分野 研究員
2011年：星薬科大学薬理学教室 助教



成田 年 星薬科大学薬理学教室 教授

Minoru Narita

1993年：星薬科大学薬理学教室にて博士号(薬学)を取得
同年：ミシシッピ大学医療研究所 博士研究員
1994年：ウィスコンシン医科大学麻酔科 研究員
1996年：同 准教授
1999年：星薬科大学薬品毒性学教室 講師
2001年：富山大学医学部麻酔科 非常勤講師
2003年：星薬科大学薬品毒性学教室 助教授/准教授
2005年：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学 非常勤講師
2007年：順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座 客員准教授
2011年：星薬科大学薬理学教室 教授

モルヒネを代表とするオピオイド製剤は、強力な鎮痛作用を有し、疼痛緩和薬物治療の主役を担う医療用麻薬である。薬事法の改正により、2010年にはフェンタニルが、2011年にはトラマドール製剤が一部の非がん性慢性疼痛に処方可能となり、適用範囲は拡大している。こうしたオピオイド製剤は、「持続的疼痛下に適正使用した場合、その依存形成や鎮痛耐性は問題とならない」という知見が広まり、オピオイド製剤の精神依存や鎮痛耐性の形成に対する誤解は解けてきたものの、やはり非がん性疼痛に対する処方への躊躇はぬぐいきれないのが現状である。そこで本稿では、筆者らの基礎的研究成果をふまえ、慢性疼痛下におけるオピオイド製剤による精神依存不形成機構ならびに鎮痛耐性不形成機構、さらには鎮痛作用の相違について、神経科学的または分子生物学的な所見に基づき、概説する。

慢性疼痛下におけるモルヒネ精神依存不形成機構

モルヒネの第一作用点は μ オピオイド受容体であり、モルヒネの精神依存形成には腹側被蓋野領域に存在する μ オピオイド受容体が重要であることが知られている。また、一般的にモルヒネは腹側被蓋野領域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 γ -aminobutylic acid (GABA) 神経系を抑制することにより中脳辺縁ドパミン神経系の活性化を引き起こし、側坐核領域における細胞外ド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ことが知られている。これまでに、筆者らは坐骨神経を結紮した神経障害性疼痛モデルマウスではモルヒネを投与しても側坐核領域における細胞外ドパミン遊離量の増加は認められないことを明らかにしている。また、ドパミン神経系の活性化マーカーとして、リン酸化tyrosine hydroxylase (p-TH) 免疫活性を指標とした免疫組織学的な検討により、神経障害性疼痛モデルマウスの腹側被蓋野では著明なp-TH免疫活性の減弱を認めて

いる¹⁾。この現象は腹側被蓋野領域から側坐核領域に投射している神経細胞上で認められていることから、神経障害性疼痛下では中脳辺縁ドパミン神経系の活性低下が引き起こされていると想定される。つまり、このドパミン神経系の活性低下が慢性疼痛下におけるモルヒネ精神依存不形成機構の根本的な要因であると考えられる。

では、どのような機構でこのような現象が起こるのだろうか。近年、痛み刺激により中脳辺縁系において内因性 μ オピオイドペプチドが遊離されることが報告³⁾されたことから、筆者らは、神経障害性疼痛下での腹側被蓋野領域における μ オピオイド受容体の機能低下は内因性のオピオイドリガンドの持続的な遊離により生じると想定した。

そこで、 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンを坐骨神経結紮前および結紮後に、腹側被蓋野領域へ連日微量注入し、慢性的な疼痛発現に伴う内因性リガンド由来のオピオイド受容体刺激を遮断した。その後、ナルトレキシンの投与を中止し、 μ オピオイド作動薬である[D-Ala²,N-MePhe⁴,Gly⁵-ol]-enkephalin (DAMGO)が誘導する精神依存形成の有無について検討を行った。その結果、坐骨神経結紮により認められるDAMGO誘導の精神依存形成の抑制は、ほぼ完全に消失した。こうした精神依存形成の抑制と呼応し、 μ オピオイド受容体の機能の指標であるGタンパク質活性化を検討した結果、坐骨神経を結紮することにより認められた腹側被蓋野領域における μ オピオイド受容体の機能低下は、ナルトレキソンを処置することでほぼ完全に回復した。これらのことから、慢性疼痛の発現に伴って引き起こされる腹側被蓋野領域での持続的な内因性オピオイドリガンドの遊離により、 μ オピオイド受容体の機能低下が誘導され、その結果、DAMGOによる精神依存形成が抑制された可能性が考えられる。

慢性疼痛下において持続的に遊離される内因性オピオイドリガンドの候補としては、内因性 μ オピオイドリガンドである β -エンドルフィンが想定される。 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ことから、脳内麻薬と呼ばれることもある。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。筆者らはこの β -エンドルフィンに着目し、ナルトレキソン投与の実験と同様のスケジュールで β -エンドルフィンに対する特異的抗体を腹側被蓋野領域に微量注入し、

疼痛発現に伴い持続的に遊離される β -エンドルフィンが引き起こす μ オピオイド受容体刺激を遮断させた。その後、 β -エンドルフィンに対する特異的抗体の投与を中止し、DAMGO誘導の精神依存形成に対する影響について検討を行った。その結果、ナルトレキソン投与の結果と同様に、坐骨神経結紮により認められたDAMGO誘導の精神依存形成の抑制は β -エンドルフィンに対する特異的抗体を結紮前および結紮後に投与することにより、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 -エンドルフィンノックアウトマウスを用いて、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、 β -エンドルフィンノックアウトマウスの坐骨神経結紮群において、野生型マウスの坐骨神経結紮群で認められるモルヒネ誘発報酬効果の抑制は、完全に消失した。これらの結果より、慢性疼痛下におけるモルヒネ精神依存形成の抑制は、内因性オピオイドリガンドである β -エンドルフィンの持続的な遊離に伴った、腹側被蓋野領域における μ オピオイド受容体の機能低下に起因することが示唆された。

さらに、慢性疼痛により誘発される腹側被蓋野領域における β -エンドルフィンの持続的な遊離と側坐核領域におけるモルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離量の相関関係の検討を β -エンドルフィンノックアウトマウスを用いて、*in vivo* microdialysis法に従い検討した。その結果、野生型マウスの坐骨神経結紮群では、坐骨神経非結紮群と比較してモルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離促進作用の有意な抑制が認められた。一方、 β -エンドルフィンノックアウトマウスにおいては坐骨神経非結紮群ならびに坐骨神経結紮群においてもモルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離促進作用が認められた。このことから、 μ オピオイド受容体の機能低下に伴い、側坐核領域でのモルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離促進作用が抑制されることが、明らかとなった(Fig.1)。

では、この神経障害性疼痛により腹側被蓋野領域で引き起こされる β -エンドルフィンの持続的な遊離は、どの脳領域から投射している神経に起因するのだろうか？筆者らは、この神経投射経路を解明するため、逆行性神経標識法および免疫組織学的染色法を用いて腹側被蓋野領域に投射している β -エンドルフィン含有神経の同定を試みた。まず、神経障害性疼痛とモルヒネ精神依存の直接的な関連を明らかにする目的で、逆行性神経軸索輸送物質であるfluoro-goldを腹側被蓋野領域へ微量投与し、痛みの上行性伝達経路の中継点である視床領域から精神依存形成に重要な部位である腹

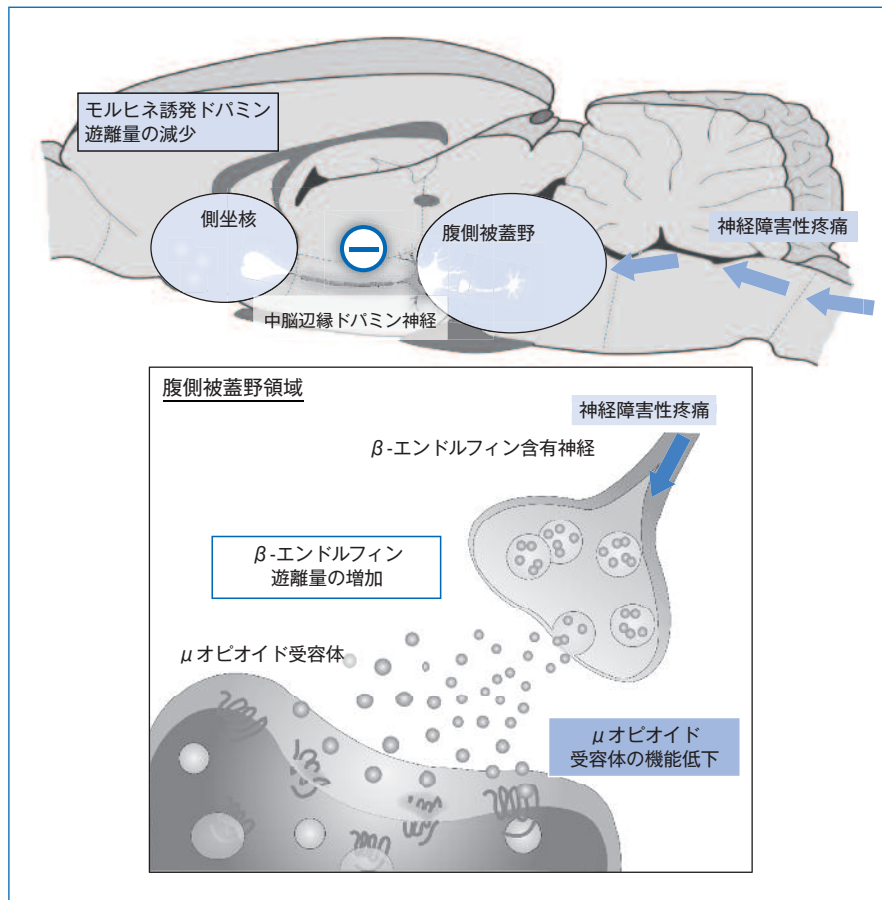


Fig.1. 慢性疼痛下におけるモルヒネ精神依存不形成機構 (文献3より作成)

腹側被蓋野領域へ投射している神経の有無について検討を行った。その結果、視床の髄板内核群に存在する束傍核から腹側被蓋野領域へ投射している神経の存在が認められた。さらに、これらの神経は内因性 μ オピオイドペプチドである β -エンドルフィンに対する特異的抗体との同一局在を示したことから、 β -エンドルフィン含有神経であることが明らかとなった。この束傍核は、視床の内側部、髄板内核群に存在し、運動、体性感覚、覚醒、注意に関わる部位とされ、上行性賦活系の一部として大脳皮質領域全体に興奮性のシグナルを送る起始核である。しかしながら近年の解剖学的研究により、束傍核を起始核とする神経は、大脳皮質領域へ投射している神経よりも線条体領域へ投射している神経の方が多く存在することや、腹側被蓋野、前頭皮質、帯状回、淡蒼球といった脳領域にも投射していることが明らかとなった。このように束傍核を起始核とする神経は辺縁系へ一部投射していることから、束傍核は痛みの伝達や痛みによる情動的側面を担う視床核の一つであると考えられる。

以上をまとめると、神経障害性の疼痛下では①多様な脳領域から腹側被蓋野領域に向け β -エンドルフィンが遊離される②それに伴い腹側被蓋野領域での μ オピオイド受容体の機能低下が引き起こされる③結果、中脳辺縁ドパミン神経系の活性化が抑制される、といった機構によりモルヒネ精神依存形成が抑制されることが明らかとなった^{2,3)}。

慢性疼痛下におけるオピオイド鎮痛耐性形成分子機構

臨床において、鎮痛を目的としてモルヒネを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。一方でモルヒネ増量を余儀なくされる場面に遭遇することもあるが、これは、必ずしもモルヒネの鎮痛耐性が誘導されたわけではなく、がんの進行により疼痛が増強したため、モルヒネの増量が必要となったケースであると考えられる。しかしながら、フェンタニルは、モルヒネとは異

なり、適切に使用しても鎮痛作用の減弱が早期から認められることや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臨床現場で起こるケースがある。そこで筆者らは、炎症性疼痛モデルマウスを作製し、除痛用量のモルヒネ、フェンタニルおよびオキシコドンとβ-エンドルフィンとを反復投与し、慢性疼痛下におけるオピオイド鎮痛耐性機構について検討を行った。

慢性疼痛モデルマウスに除痛用量のモルヒネを反復投与すると、モルヒネおよびオキシコドンによる鎮痛効果のわずかな減弱は認められるものの、反復投与15日目においても十分な鎮痛効果が認められた⁴⁾。一方、フェンタニルの除痛用量の反復投与では、経日的な除痛効果の減弱が認められ、投与15日後にはほとんど鎮痛効果が認められなくなった。そこで、こうした条件下、この疼痛下におけるフェンタニルによる鎮痛耐性機構に関して、分子生物学的なアプローチを行った。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。この受容体の代謝回転機構に着目し、検討を行ったところ、フェンタニルに反復投与による鎮痛耐性形成時、脊髄の脱リン酸化酵素であるprotein phosphatase 2A (PP2A)の不活性化に依存したリン酸化型 μ オピオイド受容体の増加が起こり、同時に μ オピオイド受容体の細胞膜への再感作を誘導する低分子量Gタンパク質であるmember RAS oncogene family (Rab4) タンパク質の減少が認められた。また、このような状態ではフェンタニル誘発Gタンパク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。 μ オピオイド受容体はモルヒネとの結合によっては細胞内陥入を起こしにくい、フェンタニルとの結合によっては、容易に細胞内陥入を起こす。非疼痛下では、 μ オピオイド受容体の細胞内陥入から細胞膜へのリサイクルは非常に早い、疼痛時には上述したような受容体再感作機構の機能低下が引き起こされ、結果的に機能的な μ オピオイド受容体数の減少が引き起こされているものと考えられる。さらにこうした可能性を示唆するように、筆者らは、上記で用いた β -エンドルフィンノックアウト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^{5,6)} (Fig.2)。これらの基礎研究の結果から、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可能性が考えられる。しかしながら、一方でフェンタニルの投与間隔および投与回数を変えることで鎮痛耐性が形成されないことも確認している。そのため、フェン

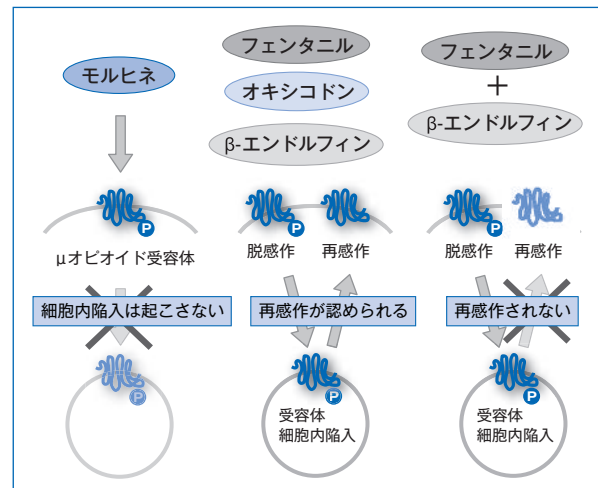


Fig.2. 慢性疼痛下におけるオピオイド鎮痛耐性形成分子機構
(文献5より作成)

タニルは臨床で必ず効きにくくなるということではないので、その点をご留意頂きたい。

μオピオイド受容体発現におけるエピジェネティック制御機構の関わり

2003年にヒトゲノムプロジェクトが完了し、現在では個人間の遺伝子配列の相違が精力的に調査されている。疼痛治療においても、これまでに μ オピオイド受容体の遺伝子多型による鎮痛薬感受性の違いが報告されている。しかしながら、近年、DNA塩基配列の変化を伴わず遺伝子発現を活性化したり不活性化したりする後生的な遺伝子修飾である“エピジェネティクス”が注目を集めている。エピジェネティクスの代表的な機構として、遺伝子発現を強く抑制するDNAメチル化や修飾の種類によって遺伝子発現を正や負に制御するヒストン修飾が知られている。 μ オピオイド受容体の発現においてもDNAメチル化により発現調節が引き起こされるといった報告があり、様々な中枢領域の μ オピオイド受容体プロモーター領域上において、DNAメチル化や脱メチル化、脱メチル化に伴うクロマチンリモデリングといった現象が起こる。このような μ オピオイド受容体遺伝子のエピジェネティックな発現制御はヒトにおいても確認されており、 μ オピオイド受容体を発現している神経細胞ではCpG配列がメチル化されておらず、 μ オピオイド受容体を発現していない神経細胞ではCpG配列がメチル化されている。さらに、白人のヘロイン中毒患者の末梢血液では μ オピオイド受容体プロモーター領域上のCpG配列はメチル化しているという報告も存在する。こうした背景から、 μ

オピオイド受容体の遺伝子発現にはエピジェネティックな制御が大きく関わっていると考えられる。上述したモルヒネ依存、耐性の形成機構にも第一作用点である μ オピオイド受容体がエピジェネティックな制御によって発現変化している可能性も否定は出来ない。

終わりに

以上、本稿では疼痛下のモルヒネ依存・耐性機構について紹介した。本邦の臨床現場における医療用麻薬の使用量は他国に比べ圧倒的に少ないのが現状である。この現状は、“麻薬”という言葉から、その使用・増量に懸念を示す人々が未だに多いことに起因していると考えられる。今回示した知見によって、オピオイド製剤の理解が深まり、疼痛に苦しむ患者のQOL向上につながることを期待してやまない。

引用文献

- 1) Narita M, Matsushima Y, Niikura K, et al. : Implication of dopaminergic projection from the ventral tegmental area to the anterior cingulate cortex in μ -opioid-induced place preference. *Addict Biol* 15 : 434-447, 2010.
- 2) Niikura K, Narita M, Butelman ER, et al. : Neuro-pathic and chronic pain stimuli downregulate central mu-opioid and dopaminergic transmission. *Trends Pharmacol Sci* 31 : 299-305, 2010.
- 3) Niikura K, Narita M, Narita M, et al. : Direct evidence for the involvement of endogenous beta-endorphin in the suppression of the morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state. *Neurosci Lett* 435 : 257-262, 2008.
- 4) Narita M, Imai S, Nakamura A, et al. : Possible involvement of prolonging spinal μ -opioid receptor desensitization in the development of antihyperalgesic tolerance to μ -opioids under a neuropathic pain-like state. *Addict Biol*, 2011, in press.
- 5) Imai S, Narita M, Hashimoto S, et al. : Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a state of pain. *日本神経精神薬理学雑誌* 26 : 183-192, 2006.
- 6) Narita M, Nakamura A, Ozaki M, et al. : Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice : evidence for less sensitivity to morphine. *Neuropsychopharmacol* 33 : 1097-1112, 2008.