



Distinguishing analgesic drugs from non-analgesic drugs based on brain activation in macaques with oxaliplatin-induced neuropathic pain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 志田原, 由華 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004101

博士（医学） 志田原 由華

論文題目

Distinguishing analgesic drugs from non-analgesic drugs based on brain activation in macaques with oxaliplatin-induced neuropathic pain.

（オキサリプラチン誘発神経障害性疼痛を生じたカニクイザルにおける脳活性化からみた鎮痛効果を発現する薬剤と非発現薬剤の区別）

論文の内容の要旨

[はじめに]

白金系抗がん剤であるオキサリプラチンは、大腸がんの治療薬として広く使用されている。しかし、副作用として投与直後に寒冷刺激により増悪する四肢の末梢神経障害性疼痛がほぼ全ての患者で発症する。これに対する有効な治療法は開発されておらず、デュロキセチンが臨床試験で有効性を示した報告が 1 件あるがその効果は弱いとされている。プレガバリンはオキサリプラチンの末梢神経障害性疼痛に対しては臨床試験では有効性が認められず、トラマドールについては報告が無い。

オキサリプラチンの末梢神経障害に対して有効な治療薬の開発が難しい理由の一つとして臨床予測性の高い前臨床の病態モデル及び評価方法が無いことが考えられる。げっ歯類を用いた化合物の有効性の報告がなされているが臨床試験では効果が認められないケースも多く、痛みに関するメカニズムに違いがある事が原因と考えられる。申請者らは、解剖学的にヒトに近いカニクイザルを用いて病態モデルの作製及び評価方法の確立を目指してきた。これまでに、寒冷刺激により惹起される疼痛関連行動について行動試験を用いて評価し、デュロキセチンは鎮痛効果が認められプレガバリン及びトラマドールは鎮痛効果が認められなかったことを報告している。

本研究では、評価方法として脳内局所変化を評価可能な機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging; fMRI）を用いることとした。これまでに、カニクイザルを用いたオキサリプラチン誘発末梢神経障害性疼痛モデルで fMRI により二次体性感覚野（SII）及び島皮質（Ins）の活動が増加することを申請者所属グループで既に報告しているので、当該領域における疼痛に関連する脳活動及び既存薬を投与した際の変化について、先の行動試験の結果及び臨床での報告と相関性があるか比較検討することとした。

[材料ならびに方法]

本研究は浜松医科大学動物実験委員会（承認番号：2015062）及び株式会社浜松ファーマリサーチ動物実験委員会（承認番号：HSTIRB-248）の承認の下で行った。雄性 8 匹のカニクイザル（3～5 歳）にオキサリプラチン 5 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与を行った。脳活動評価としてプロポフォール麻酔下（0.2

mg/kg/min、静脈内持続投与)で fMRI 撮像 (浜松医科大学医用動物資源支援部設置 GE 社製 Signa HDxt、3T MRI) を実施した。fMRI 撮像はオキサリプラチン投与前、オキサリプラチン投与 3 日後の試験薬剤投与前、試験薬剤投与 1 時間後に実施した。試験薬剤として vehicle、デュロキセチン 30 mg/kg、プレガバリン 30 mg/kg、トラマドール 30 mg/kg を撮像の 1 時間前に経口投与した。疼痛刺激として、10°C のジェルパックを被験動物の尾の上に密着させ (冷刺激 ON)、対照として 37°C のジェルパックの密着 (冷刺激 OFF) と非刺激安静状態で行った。撮像プロトコルは冷刺激 OFF、冷刺激 ON 及び非刺激条件を 1 セットとし、計 10 セットのブロックデザインを用いた。画像解析は SPM12 ソフトウェア (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) を用いた。既に報告した方法に従い、8 頭にオキサリプラチンを単回投与してモデルを作製し、各群 2 頭ずつ試験に用いた。1 回目のオキサリプラチン投与 3 週間後に再度オキサリプラチンを単回投与してモデルを再作製し、1 回目とは異なる個体に各群を割り付け、2 回の試験で合わせて各群の例数が計 4 頭となるように試験を行った。

[結果]

fMRI 撮像の結果、オキサリプラチン投与前と比較して、オキサリプラチン投与 3 日後の冷刺激時において SII/Ins の活動が増加することを確認した。Vehicle 投与群と比較してデュロキセチン 30 mg/kg 投与群では SII/Ins 活性化の有意な減少が認められた ($p < 0.05$)。一方、vehicle 投与群と比較してプレガバリン 30 mg/kg 投与群及びトラマドール 30 mg/kg 投与群は、SII/Ins の有意な変化は認められなかった ($p > 0.05$)。

[考察]

従来、オキサリプラチンを用いた前臨床試験ではげっ歯類を用いた行動学的評価が行われてきたが、げっ歯類で有効性を示した化合物が必ずしもヒトでは効果を示さないことが多かった。本研究ではカニクイザルにオキサリプラチンを投与し fMRI 撮像することで冷刺激に対して SII/Ins の活性化が認められ、臨床試験で有効性が認められているデュロキセチンは同領域の冷刺激による活性化を抑制した。一方でプレガバリン及びトラマドールは SII/Ins での変化は認められなかった。以上の結果は先の行動試験の結果と一致するとともに、SII/Ins の脳活動変化の有無から、デュロキセチンの臨床的有効性とトラマドールやプレガバリンが臨床的効果を期待できないことがわかった。

[結論]

オキサリプラチン誘発神経障害性疼痛を生じたカニクイザルを用いて、fMRI 撮像により、疼痛感覚処理に関連する脳領域 (SII/Ins) で鎮痛効果を発現する薬剤と非発現薬の違いを脳活動変化にて評価できることを確認した。また、サルを用いた fMRI による脳活動測定法は、臨床予測性の高い鎮痛薬開発のための非臨床・客観的画像バイオマーカーとして活用できる可能性が示された。