

担がんマウスの心理社会的ストレスと 嗅覚障害に対する鎮痛薬の効果

梶原一絵¹⁾, 北島 治¹⁾, 佐野 誠¹⁾

The effect of anesthetics on social isolation stress and dysosmia in cancer-bearing mice

Ichie KAJIWARA¹⁾, Osamu KITAJIMA¹⁾, Makoto SANNO¹⁾

要旨

これまでに我々は担がんマウスにおける嗅球僧帽細胞変性がデュロキセチン投与により抑制されることを報告してきたが、嗅球僧帽細胞変性と嗅覚異常との関連性が不明であった。今回、腭癌マウス(デュロキセチン投与群, 非投与群)と健常マウスに埋没ペレットテスト(Buried Pellet Test: BPT)を施行し、さらに嗅球腹側の変性僧帽細胞数との相関を解析した。BPT時間は健常マウスと比較して担がんマウス(非投与群)で有意に短縮し、一方デュロキセチン投与により延長した。嗅球僧帽細胞の変性細胞数はBPT時間と逆相関した。これらの結果により、終末期において癌により嗅覚過敏が誘発され、デュロキセチンにより嗅覚過敏が緩和されたことが考えられる。さらに、嗅球腹側僧帽細胞の変性の程度とBPT時間が逆相関したことから、僧帽細胞変性が嗅覚過敏を誘発した可能性が考えられた。

1. はじめに

近年、がんに対する治療方針の多様化から、患者に適したサポータブケアが求められている。これまでに適応外の抗うつ薬(デュロキセチン)が腭癌の自然発症モデルに対して抗腫瘍効果のみならず、疼痛緩和や悪液質の軽減、食欲低下・体重減少の遅延、生存期間の延長や嗅球僧帽細胞変性の緩和に寄与することを報告してきた(Kajiwara I, Pain, 2020)。しかしながら、がん患者における嗅覚障害の病態解明や治療法の開発は進んでいない。そこで、今回、床に埋めた餌を掘り出すまでの時間を測定する埋没ペレットテスト(Buried Pellet Test: BPT)を用いて嗅覚障害と僧帽細胞変性との関連性を検討した。

2. 対象及び方法

腭癌マウスをデュロキセチン投与群(PD群, n=7)

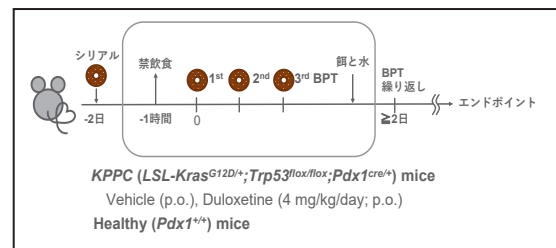


図1 埋没ペレットテスト(BPT)の手順

と非投与群(PV群, n=6)の2群に分け、デュロキセチン(4 mg/kg/日)は6週齢から人道的エンドポイントまで連日投与した(図1)。この2群と健常マウス(C群, n=6)に対してBPTを施行した。BPTは、実験2日前に甘いシリアルを与え、実験1時間前に絶水・絶食とし、BPT時間を最長5分・3回測定し合計時間を求めた。エンドポイント時に嗅球を採取し、HE染色標本を作製し、嗅球の変性僧帽細胞と

1) 日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野
梶原一絵: kajiwara.ichie@nihon-u.ac.jp

非変性細胞数をカウントした。BPT時間はSteel-Dwass検定にて統計解析し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 結果

C群のBPT時間は計測期間中に明らかな変化が認められなかったが、PV群、PD群はともに終末期に向かい短縮した(図2左)。死亡前3日のPV群のBPT時間(3回の合計平均)39秒で、リッターメイトの健常マウスの797秒と比較して有意に短縮した(図2右)。一方、PD群では256秒とPV群と比べて有意に延長した。嗅球腹側の変性僧帽細胞に関しては、C群と比べてPV群で有意に増加し、その増加はデュロキセチン投与で有意に減少した(PV: 449.9 cells/mm², PD: 37.9 cells/mm², C: 0 cells/mm²) (図

3)。興味深いことに、嗅球腹側僧帽細胞の変性細胞数とBPT時間は逆相関し、変性細胞数が多い方がBPT時間が短いことが明らかとなった(図4)。

4. 考察

BPT時間がC群に対してPV群で短縮したことは、終末期において嗅覚過敏が誘発されたことが示唆された。一方、PV群に比べてPD群でBPT時間が延長したことは、デュロキセチンにより嗅覚過敏が緩和された可能性が考えられる。さらに、嗅球腹側僧帽細胞の変性の程度とBPT時間が逆相関したことから、僧帽細胞変性が嗅覚過敏を誘発し、デュロキセチンが僧帽細胞変性、嗅覚過敏を抑制したことが推察された。現在、その詳細なメカニズムを解明するために、嗅球のアミン濃度を解析中である。

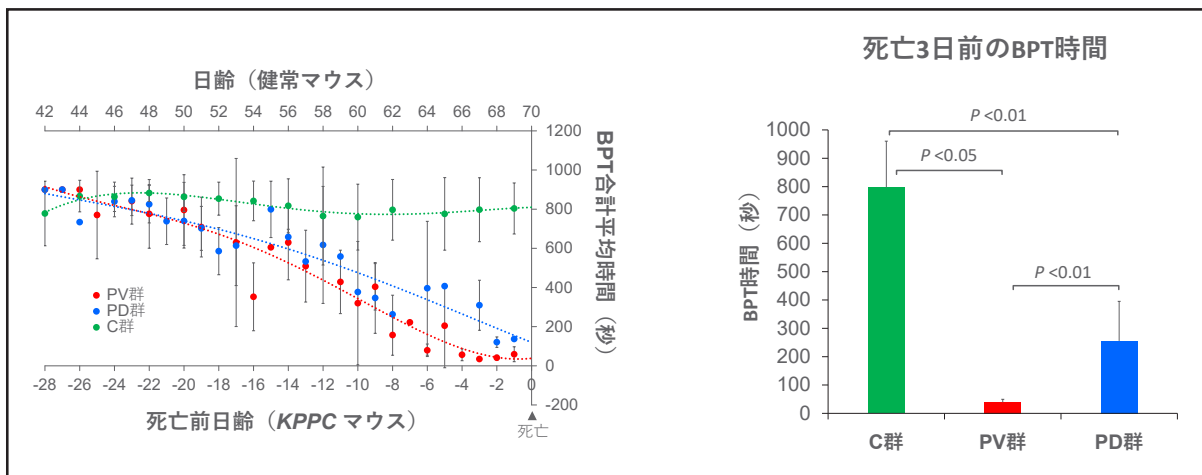


図2 BPT時間の推移と比較

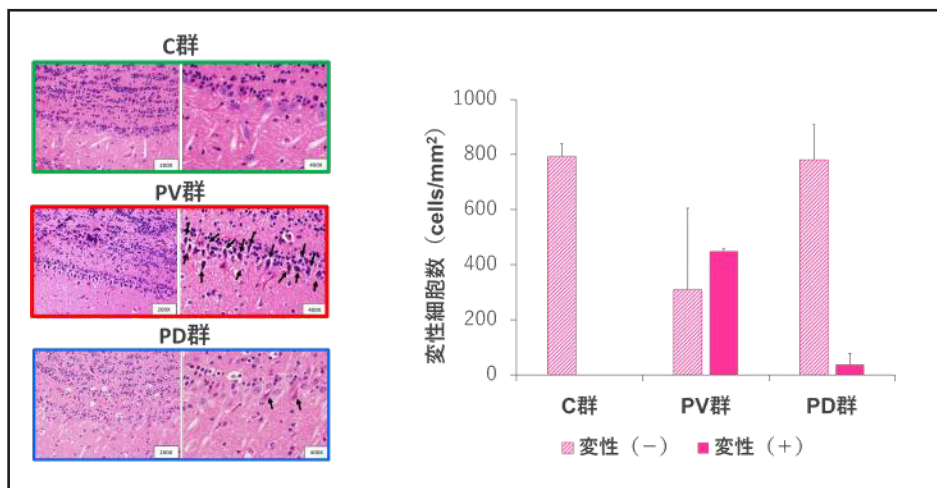


図3 嗅球腹側のHE染色(左)、嗅球腹側僧帽細胞変性数(右)

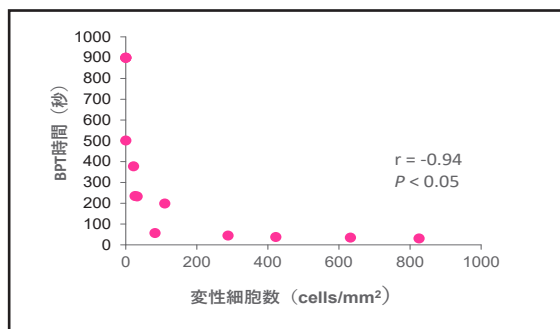


図 4 嗅球腹側の変性細胞数とBPT時間の関係

5. 結 語

膵癌マウスで生ずる嗅球腹側の僧帽細胞変性が、嗅覚過敏の原因であることが示唆された。デュロキセチンは僧帽細胞変性を抑制し、嗅覚過敏を緩和させた。

謝辞

本研究は令和4年度医学部50周年記念研究の助成金交付により遂行されました。貴重な研究の機会を与えてくださり、終始多くのご指導、ご助言を頂きました日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野主任教授 鈴木孝浩先生に心から感謝いたします。

そして、本研究のために尊い命を亡くしたすべてのマウスに追悼の意を捧げるとともに、心より感謝いたします。

文 献

- 1) Kajiwara I, Sano M, Ichimaru Y, Oshima Y, Kitajima O, Hao H, Masamune A, Kim J, Ishii Y, Ijichi H, Suzuki T. Duloxetine improves cancer-associated pain in a mouse model of pancreatic cancer *via* stimulation of noradrenaline pathway and its antitumor effects. PAIN, 2020;161(12) :2909-2919.