

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 血小板活性化因子(PAF)シグナル遮断による神経因性がん疼痛克服：新規  
カテゴリー鎮痛薬開発提案  
(英語) Relief from neuropathic pain by block of platelet-activating factor  
biosynthesis and/or signal: Propose of newly categorized analgesic  
drug development
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジ  
ェクト 副プロジェクト長 進藤英雄
- 所属 役職 氏名： (英語) Research Institute National Center for Global Health and Medicine,  
Department of Lipid Signaling, Vice Project Leader, Hideo Shindou
- 実施期間： 平成28年5月25日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) PAF Pain Loop 分子メカニズムの解明  
開発課題名： (英語) Elucidation of PAF pain loop mechanism
- 研究開発代表者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジ  
ェクト 副プロジェクト長 進藤英雄
- 所属 役職 氏名： (英語) Research Institute National Center for Global Health and Medicine,  
Department of Lipid Signaling, Vice Project Leader, Hideo Shindou
- 分担研究 (日本語) PAF 関連分子阻害による神経因性がん疼痛モデル解析  
開発課題名： (英語) Analysis of the neuropathic cancer pain model by inhibiting the  
PAF-related molecules
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国府台病院 麻酔科医員  
白石 成二

所属 役職 氏名： (英 語) A physician of the department of anesthesia of National Center for Global Health and Medicine Kounodai Hospital, Seiji Shiraishi

分担研究 (日本語) 薬剤作用メカニズム (Proof of Concept, POC) の確立

開発課題名： (英 語) Screening of inhibitors of PAF receptors and/or PAF biosynthetic enzymes (Establishment of Proof of Concept, POC).

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長 上園保仁

所属 役職 氏名： (英 語) Division of Cancer Pathophysiology, National Cancer Center Research Institute. Chief, Yasuhito Uezono

分担研究 (日本語) マウス初代培養細胞単離と同細胞を用いた機能解析

開発課題名： (英 語) Establishment of primary culture of mouse glial cells for PAF signal analysis.

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 研究員 宮野加奈子

所属 役職 氏名： (英 語) Division of Cancer Pathophysiology, National Cancer Center Research Institute. Researcher, Kanako Miyano

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

血小板活性化因子生合成酵素であるリゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 (LPCAT2) 欠損マウス (LPCAT2-KO) を作製し、神経因性疼痛モデルとして PSL (partial sciatic ligation)モデル解析を行った。LPCAT2-KO マウスは疼痛行動を起こさなかった。また、もう一方の PAF 生合成酵素である LPCAT1-KO は野生型マウスと同様に疼痛を示した。脊髄中 PAF は LPCAT2-KO マウスで検出できず、また PSL モデルによって増加したミクログリアに LPCAT2 も発現していた。細胞を PAF で刺激すると LPCAT2 のリン酸化 (活性化) により、PAF が産生される。マウス腹腔マクロファージを PAF 受容体アンタゴニストである ABT-491 で処理したのちに、ATP で PAF 産生を誘発すると、PAF 量は ABT-491 により減少した。これは、PAF 産生のフェードバックループを示唆しており、これが PAF pain loop を形成しているのでは以下と推測している。

Lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2) is a biosynthetic enzyme of platelet-activating factor (PAF). Now, we constructed LPCAT2 knock-out (KO) mice and analyzed partial sciatic ligation (PSL) model to examine neuropathic pain. Neuropathic pain was attenuated in LPCAT2-KO mice, but not in another PAF biosynthetic enzyme-KO mice, LPCAT1-KO mice. PAF was not detected in spinal cord of LPCAT2-KO mice. LPCAT2 was

expressed in microglia of spinal cord. Pretreatment with PAFR receptor antagonist, ABT-491 enhanced ATP-stimulated PAF biosynthesis indicating existence of PAF feedback loop. We hypothesized that this loop exacerbated neuropathic pain as a PAF pain loop.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Doi, H., Sato, K., Shindou, H., Sumi, K., Koyama, H., Hosoya, T., Watanabe, Y., Ishii, S., Tsukada, H., Nakanishi, K., and Suzuki, M. Blood-brain barrier permeability of ginkgolide: Comparison of the behavior of PET probes 7a-[18F]fluoro- and 10-O-p-[11C]methylbenzyl ginkgolide B in monkey and rat brains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016, 24 5148–5157.
2. Shindou, H.\*, Shiraishi, S.\*, Tokuoka, M. S., Takahashi, Y., Harayama, T., Abe, T., Bando, K., Miyano, K., Kita, Y., Uezono, Y., Shimizu, T. Relief from neuropathic pain by blocking of platelet-activating factor-pain loop. *FASEB J.* 2017, in press\*, equal contribution

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 口頭, 進藤英雄, 第 5 回 生体情報研究シンポジウム, 2017 年 2 月 17 日, 国内。
2. ポスター, 白石成二, マウスがん骨転移痛に対する血小板活性化因子合成阻害による鎮痛効果, 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 2016 年 5 月 26 日, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし