

- 豊, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 蛭田啓之, 亀田典章, 加藤良二: 術後 7 年目に腹壁転移をきたした stage II (T2N1M0) 胃癌の 1 例. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
25. 杉下雄為, 長島誠, 森山彩子, 瓜田祐, 吉田豊, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 蛭田啓之, 亀田典章, 加藤良二: filiform polyposis を合併した潰瘍性大腸炎の 1 例. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
26. 田中宏, 大城充, 森山彩子, 瓜田祐, 吉田豊, 杉下雄為, 二本柳康博, 小出一樹, 長島誠, 若林巳代次, 朴英進, 加藤良二, 山口宗之: 特発性腸間膜出血の 2 例. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
27. 有本昇平, 長島誠, 岩佐亮太, 杉下雄為, 山口宗之, 加藤良二: 胸腔鏡下手術にて診断し得た Castleman's tumor の一例. 呼吸器リサーチミーティング, 千葉 [2006/11/18].
28. 岩佐亮太, 長島誠, 杉下雄為, 有本昇平, 山口宗之, 加藤良二: リウマチに合併した難治性胸水に対して剥皮術が有効であった 1 例. 呼吸器リサーチミーティング, 千葉 [2006/11/18].
29. 杉下雄為, 長島誠, 吉田豊, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 吉川恭子, 川島さやか, 後藤東, 松澤康雄, 川島辰男, 蛭田啓之, 亀田典章, 山口宗之, 加藤良二: 非小細胞肺癌における増殖因子、細胞シグナル伝達経路関連因子の免疫組織学的検討. 第 47 回日本肺癌学会総会, 京都 [2006/12/14-15].
30. 吉川恭子, 川島辰男, 岡田倫明, 黒田敏久, 川島さやか, 田邊雅章, 後藤東, 松澤康雄, 長島誠, 加藤良二, 白井厚治: 小細胞肺癌における抗癌剤治療時のクレスチン併用によ
- るストレス抑制効果の検討. 第 47 回日本肺癌学会総会, 京都 [2006/12/14-15].

## 遺伝子多型が腹腔鏡下胆嚢摘出術後のオピオイドによる 疼痛治療効果に及ぼす影響に関する前向き研究

分担研究者： 田上恵（東邦大学医療センター佐倉病院麻酔科）

研究協力者： 井手康雄、佐藤泰雄、菅野敬之、原田雅樹、芝間さやか、甲田賢一郎  
（東邦大学医学部付属佐倉病院麻酔科）

長島誠、杉下雄為、瓜田祐、吉田豊、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充  
若林巳代次、加藤良二、山口宗之（東邦大学医療センター佐倉病院外科）

大谷保和、池田和隆（財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所  
分子精神医学研究チーム）

---

### [研究要旨]

本研究は、鎮痛に関連する遺伝子群の多型を解析し、オピオイドの鎮痛効果の発揮および副作用の出現と、鎮痛関連遺伝子の多型との相関を明らかにすることを目的としている。遺伝子多型の解析を行うことによって、術後や癌性の疼痛に対してオピオイドを用いる際に、オピオイドの鎮痛効果、副作用出現を前もって予測できるようになり、個々人に合った適切なテーラーメイド疼痛治療を施行することが可能になると考えられる。

---

### A. 研究目的

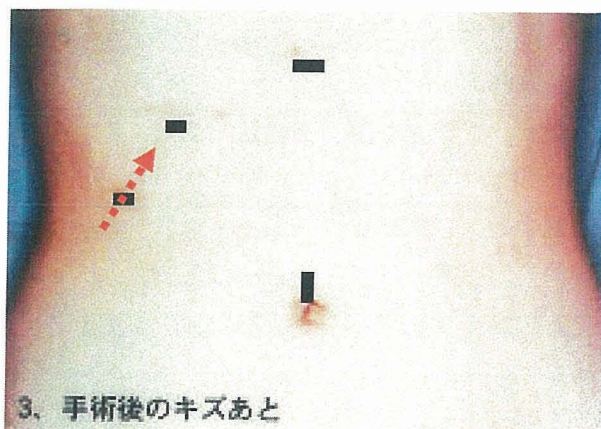
術後や癌性の疼痛に対して鎮痛薬として用いられているオピオイドの薬理作用は個人差が大きく、オピオイドが鎮痛効果を発揮し始める最低有効血中濃度は個人間で4-10倍の開きがあるとされる。したがって、従来のように一律の鎮痛薬投与を行えば、鎮痛不足に陥ったり、逆に過剰投与から副作用に悩まされる症例が出現する。マウスにおいてもヒトにおいても、鎮痛に関連する遺伝子に多型が存在することが報告されており、マウスにおいてはその遺伝子型とオピオイドの鎮痛効果の間に一定の相関が認められている。ヒトにおいても同様の相関を明らか

にすることができれば、術前の遺伝子型の解析からオピオイドの鎮痛効果や副作用出現を予測することが可能となり、薬物感受性の個人差に応じた適切な鎮痛薬処方ができると考えられる。本研究は、腹腔鏡下胆嚢摘出術後の疼痛の強さ、あるいはオピオイド鎮痛薬の必要量と、患者の遺伝子型との相関を検討し、テーラーメイドの疼痛治療への道を拓くことを目的とする。

なお、本研究の実施にあたっては、科学技術会議生命倫理委員会の「ヒトゲノム研究に関する基本原則」、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。

## B. 研究方法

東邦大学医療センター佐倉病院において腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者のうち、研究協力を同意するものを対象として、前向き研究を行う。



上の図のように、上腹部に 11.5mm、11.5mm、5.5mm、5.5mm の計 4 ヶ所の皮膚切開を行い、臍部から腹腔鏡を挿入して胆嚢摘出術を行う。術後に 1-2 日間、右上腹部よりフィルムドレーンが挿入留置されるが、創とドレーン留置の両方が術後疼痛の原因と考えられている。

まず、東邦大学医療センター佐倉病院の麻酔科あるいは外科医師が、同病院にて腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者を術前訪問し、口頭および文書で研究の趣旨説明を行い、自由意思によって研究協力を文書同意したものを被験者とする。被験者は、他の患者と同様の方法による全身麻酔下の腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける。遺伝子解析用の試料として末梢血(10ml)を採取する。末梢血の試料は、東邦大学の個人情報管理者が連結匿名化した上で、ゲノム DNA の精製を行う。匿名化されたゲノム DNA サンプルは、東京都精神医学総合研究所において遺伝子型の解析、および保管を行う。具体的には、ミューオピオイド受容体遺伝子の多型を解析するが、その他、GIRK チャンネル等、鎮痛に関連する重要な遺伝

子についても適宜解析を行う。腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた患者の術後疼痛に対しては、従来は非ステロイド性抗炎症薬の坐薬を用いていたが、除痛不十分の患者が多いため、本研究では従来法に代えて、より鎮痛効果の高いオピオイドを用いた PCA 法 (Patient-controlled analgesia : 痛みを感じる度に患者が自分でボタンを押すことによって鎮痛薬を自己投与する方法) による疼痛管理を実施している。PCA 法には専用の PCA ポンプを使用する。

PCA ポンプの設定は次の通りである。

- 1 回のフェンタニルの投与量は 20 $\mu$ g
- ロックアウトタイムは 5 分間
- フェンタニルの持続投与は行わない
- 術後 24 時間でモニターする



スミスメディカルジャパン社製 CADD-Legacy ポンプ

術後、東邦大学医療センター佐倉病院の麻酔科、あるいは外科医師が、年齢、性別、体格、手術術式、術後疼痛の強さや術後 24 時間のオピオイド鎮痛薬必要量などの、術後痛の強さ・オピオイドの鎮痛効果・オピオイドの副作用などの指標となる診療情報を調査・収集する。東邦大学医学部の個人情報管理者は、遺伝子解析結果と診療情報を対応させ、連結可能匿名化した上で、東京都精神医学総合研究所および東邦大学医療センター佐倉病院の研究者に情報を提供する。連結匿名化された遺伝子情報と臨床情報を用い

て、東京都精神医学総合研究所において遺伝子型と診療情報との相関関係を統計学的に解析する。本研究は、研究承認から5年間の予定で行う。

### C. 研究結果

本研究は、東邦大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会において、すでに承認された。現在までに、専用PCAポンプを数台購入し、数例の解析が終了している。今後、100例の症例数を目標に解析を継続していく。

### D. 考察

本研究の遂行により、個々人におけるオピオイド鎮痛薬作用強度を遺伝子解析のみで迅速かつ効率的に予測する方法が見出され、テーラーメイド疼痛治療法の実現に向けて道が開かれると期待される。具体的には、オピオイド鎮痛薬作用強度予測用遺伝子キットの開発準備が整うと考えられる。また、本研究の成果はゲノム研究を応用した革新的テーラーメイド医療の先駆けとなることも見込まれる。類似の研究開発手法により他の治療薬においてもテーラーメイド治療が可能となることが考えられ、医療技術の進歩につながると期待される。

### E. 結論

すでに東邦大学医療センターで実施されている開腹手術後のオピオイド硬膜外麻酔による疼痛管理に対する後ろ向き研究と、本研究の腹腔鏡下胆嚢摘出術後のオピオイドPCA鎮痛法を用いた前向き研究を統合的に行うことによって、オピオイドの鎮痛効果、副作用の出現と、遺伝子多型の相関がより詳細に明らかにされるものと期待される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K. What is the genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates: a review. **Current Pain and Headache Reports**, in press.
  2. 井手康雄, 田上恵: 治療薬に重篤なアレルギーを持つ三叉神経痛患者の治療. 慢性疼痛 25 (1): 129-130, 2006.
- #### 2. 著書
1. 田上恵, 甲田賢一郎: 麻酔にかかわる合併症とその対策—血管確保関連の合併症 オペネーシング: ゼロからはじめる麻酔&看護トレーニング 藤田保健衛生大学医学部麻酔学講座教授・武田清 編 241-246, 株メディカ出版 大阪 [2006/09].
- #### 3. 学会発表
1. 井手康雄, 佐藤泰雄, 菅野敬之, 芝間さやか, 甲田賢一郎, 田上恵: Phantom visceral sensation に対するケタミン微量療法の有効性. 日本麻酔科学会第53回学術集会, 神戸 [2006/06].
  2. 甲田賢一郎, 菅野敬之, 原田雅樹, 佐藤泰雄, 井手康雄, 田上恵: Brugada 症候群様心電図を呈した患者の術前評価及び麻酔管理の検討. 日本麻酔科学会第53回学術集会, 神戸 [2006/06].
  3. 芝間さやか, 関山裕詩, 小川誠, 坊垣昌彦, 大辻幹哉, 田上恵: 挿管者焦点距離と挿管所要時間の検討. 日本麻酔科学会第53回学術集会, 神戸 [2006/06].
  4. 井手康雄, 田上恵, 佐藤泰雄, 原田雅樹: 腰背部偏光近赤外線照射が有効だった腰下肢部痛の2症例. 第40回日本ペインクリニック学会, 神戸 [2006/07].
  5. 井手康雄, 田上恵: 星状神経節ブロックが有効であった抗ヒスタミン薬抵抗性掻痒の1

- 症例. 第 28 回日本疼痛学会, 神戸 [2006/07].
6. 井手康雄, 佐藤泰雄, 田上惠: 直線偏光近赤外線が著効した疼痛発作を主訴とする難治性疼痛の一症例. 第 36 回日本慢性疼痛学会, 京都 [2007/02].
  7. Shibama S, Sekiyama H, Sumida T, Tagami M, Hanaoka K.: Influence of Training Duration on Intubation Procedure Time: What Parts of Intubation Procedure Become Shorter by Advance in Ski ASA 2006 Annual Meeting Chicago, Illinois, U.S.A. [2006/10/14-18].

## 鎮痛関連物質受容体の遺伝子多型が下顎形成術後の 疼痛治療に及ぼす影響に関する研究

分担研究者：福田 謙一

研究協力者：齋田 菜緒子、湯村 潤子、高北 義彦、金子 譲  
東京歯科大学水道橋病院歯科麻酔科・口腔顔面痛みセンター

### [研究要旨]

下顎骨切り術を受ける患者を対象として、術前の示指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定（フェンタニール 2 $\mu$ g/kg 投与前後）と術後においては患者が痛みを感じたときにポンプのボタンを押すことによって一定量のフェンタニールを静脈内自己投与する Patient-controlled analgesia (PCA) 法によるフェンタニール摂取量及び患者の自発痛を Visual Analogue Scale (VAS) によって記録し、これまでに 130 名調査した。今後、術中に採取された血液から遺伝子型の解析が行われる予定である。

### A. 研究目的

下顎骨形成術は術後痛の強い手術であり、十分な術後鎮痛のためには通常フェンタニール等の麻薬性鎮痛薬(オピオイド)の投与を要する。しかしその必要量は個人差が大きく、オピオイドの効き方には個人差が大きいと考えられる。マウスにおいては、 $\mu$ -オピオイド受容体の遺伝子型とオピオイドの鎮痛効果の間に一定の相関が認められている。ヒトにおいても $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子の多型性が 100 箇所ほど認められるが、遺伝子型がフェンタニールなどのオピオイドの鎮痛効果に影響するかどうか、これから下顎形成術を受ける患者において検討する。

### B. 研究方法

東京歯科大学水道橋病院において下顎骨切

り術を受ける 15-60 歳の患者のうち、重篤な合併症を有さず、かつ研究趣旨の説明を受けそれぞれ文書同意を与えた患者を対象とした。患者入室後、心電図(ECC)、心拍数(HR)、血圧(BP)、経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、呼気終末炭酸ガス分圧(ETCO<sub>2</sub>)、呼吸数(RR)など、通常の全身麻酔時のモニターを開始する。また前腕に輸液ルートを確認する(術中、術後の採血のための三方活栓を静脈カニューレ接続部につけておく)。全身麻酔導入時には、気管内挿管刺激に対する頻脈・高血圧を予防するために、麻酔導入薬(プロポフォール：鎮痛効果を有しない)の投与に先立ち、通常、麻薬( $\mu$ -オピオイド受容体刺激薬)のフェンタニールを 2  $\mu$ g/kg 投与するが、今回の研究においては、その鎮痛効果を定量する。すなわちフェンタニール 2  $\mu$ g/kg の投与の前と投与 3-5 分後に、示指氷水浸漬による疼痛感

知潜時（何秒で痛みを感じ始めるか、150秒でカットオフ）を測定することにより、一定量の麻薬フェンタニルの鎮痛効果を定量する。また、フェンタニル投与5分間HR, BP, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>, RRの変化をモニターする。嘔気・搔痒などの副作用も検討する。約5分で試験終了後、通常と同様、プロポフォール+フェンタニルによる静脈麻酔で全身麻酔を導入・維持する。

手術中に末梢血(10ml)を採血する。末梢血のサンプルは、東京歯科大学水道橋病院の個人情報管理者による連結可能匿名化後、三菱化学ビーシーエルに提出し同社での遺伝子DNA精製を経て、東京都精神医学総合研究所の研究担当者に引き渡される。同研究所において、遺伝子型の解析( $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子における約100カ所の多型を解析するが、その他鎮痛に関わる重要な遺伝子についても適宜解析する)を行う。

術後鎮痛法は、PCA法（Patient-controlled analgesia：患者が痛みを感じたときに専用のPCAポンプのボタンを押すことによって予めプログラムされた一定量のフェンタニルを静脈内自己投与する静脈内フェンタニル自己投与法）にて行う。患者は痛みを感じるたびにフェンタニルを自己投与でき、かつ一回投与量を少なめに設定するので過量投与による副作用も生じにくい優れた鎮痛方法である。術後24時間で痛みを抑えるためにどれだけ多くフェンタニルを自己投与したかを記録することによって、術後痛に対するフェンタニルの鎮痛効果を測定する。また手術終了3時間後と24時間後の痛みの強さを疼痛尺度で尋ねることによってもフェンタニルの鎮痛効果を測定する。また、嘔気、嘔吐、搔痒、呼吸抑制などのフェンタニルの副作用発生有無と程度に関しても調査する。

## C. 研究結果

これまでに133名調査した。現在、術中に採取された血液から遺伝子型を解析中である。

## D. 考察

示指氷水浸漬による疼痛感知潜時、フェンタニルの使用量に、個人差は認められている。また、特に実験の中断が必要なフェンタニル投与による副作用は見られず順調にサンプルは蓄積しており、実験方法に問題はないと思われる。

## E. 結論

遺伝子型がフェンタニルなどのオピオイドの鎮痛効果に影響するかどうかという結論はまだ出ていないが、現在のところ実験方法に問題はない。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

原著

1. Fukuda K, Hayashida M, Fukunaga A, Kasahara M, Ichinohe T, Kaneko Y.: Pain-relieving effects of intravenous adenosine 5'-triphosphate(ATP) in chronic intractable orofacial pain : an open-label study. *J Anesth* 21:24-30, 2007.

臨床

1. 櫻井誠, 福田謙一, 高北義彦, 半田俊之, 一戸達也, 金子譲 : Infusion pump はミダゾラム静脈内鎮静法に有用である. *日歯麻誌* 34:189-192, 2006.
2. 宮前真里子, 福田謙一, 高北義彦, 笠原正貴, 杉山あや子, 一戸達也, 金子譲 : 術前1年以内に2度の自然気胸を発生した下顎前突症患者の全身麻酔経験. *日歯麻誌* 34:221-222, 2006.
3. 湯村潤子, 笠原正貴, 福田謙一, 高北義彦, 田村洋平, 櫻井誠, 金子完子, 一戸達也,

- 金子讓：Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism II型患児に対する日帰り全身麻酔経験. 日歯麻誌 34:223-224, 2006.
4. 田村洋平, 福田謙一, 齋田菜緒子, 谷田部純子, 飯田和美, 湯村潤子, 半田俊之, 笠原正貴, 高北義彦, 一戸達也, 金子讓：歯科麻酔科外来における「リラックス歯科治療外来」の動向. 日歯麻誌 34:225-226, 2006.
5. 山崎貴希, 福田謙一, 笠原正貴, 平山明, 高北義彦, 一戸達也, 金子讓：統合失調症患者に対するプロポフォール全身麻酔経験2症例. 日歯麻誌 34:227-228, 2006.
6. 梅安理絵, 福田謙一, 高北義彦, 笠原正貴, 一戸達也, 金子讓：診療後に待合室から歯科麻酔科救急コールがあった2症例. 日歯麻誌 34:292-293, 2006.
7. 久保浩太郎, 福永敦翁, 櫻井学, 笠原正貴, 福田謙一, 高北義彦, 一戸達也, 金子讓：新しい麻酔ガス節約システム—F-conomy System の検討—. **Medical Gases** 8(1):34-36, 2006.
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）**
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし



## テーラーメイド疼痛治療開発のための遺伝子解析—セロトニントランス ポーターの遺伝子多型とパーソナリティおよび痛覚との相関について

分担研究者名：岩橋和彦

研究協力者名：青木淳、和賀央子、磯部千代美、吉原英児、村山洋  
（麻布大学環境保健学部、大学院環境保健学研究科）

### [ 研究要旨 ]

本研究では、5-HTT 3'UTR 多型とパーソナリティ及び痛覚との関連性について検討を行った。

遺伝子多型の決定には PCR-RFLP 法を用い、被検者 181 人に対してパーソナリティの測定には TCI を、痛覚に関しては冷水及び圧刺激試験を行った。

女性では NS3 {浪費 (vs. 儉約)} が  $G/T+T/T$  に比べ  $G/G$  で有意に高く、ST2 {自己忘却 (vs. 自己意識経験)} と ST 総合 (自己超越性総合点) が  $G/G$  に比べ  $G/T+T/T$  で有意に高かった。男性では RD4 (依存) が  $G/G$  に比べ  $G/T+T/T$  で有意に高く ( $n=114$ ,  $t=2.1180$ ,  $P=0.0364$ )、ST3 {超個人的同一化 (vs. 自己弁別)} と ST 総合 (自己超越性総合点) が  $G/T+T/T$  に比べ  $G/G$  で有意に高かった。冷水刺激試験及び圧刺激試験では有意差は認められなかった。

これまでに、セロトニントランスポーター (5-HTT) の遺伝子多型である 5-HTT LPR の  $s$ 、 $l$  多型はいくつかのパーソナリティについての報告がなされているが 5-HTT 3'UTR 多型 ( $G689T$ ) の報告は少ない。また、セロトニンは末梢では痛みを増強し、中枢において下行性抑制系により痛みを抑制することから、5-HTT と痛覚の関連性のある可能性もあった。

本研究から 3'UTR 多型は Cloninger の理論における性格次元 (ST 総合) に影響を与える可能性があり、痛覚には関与しないことが示唆された。

### A. 研究目的

これまでに、セロトニントランスポーター (5-HTT) の遺伝子多型である 5-HTT LPR の  $s$ 、 $l$  多型はいくつかのパーソナリティについての報告がなされているが 5-HTT 3'UTR 多型 ( $G689T$ ) の報告は少ない。ま

た、セロトニンは末梢では痛みを増強し、中枢において下行性抑制系により痛みを抑制することから、5-HTT と痛覚の関連性のある可能性もあった。そこで今回 5-HTT の遺伝子多型 (5-HTT 3'UTR 多型) とパーソナリティ及び痛覚との関連性について検討

を行った。

## B.実験方法

5-HTT 遺伝子多型の分析は、PCR-RFLP 法を用いた。

性格要素の検討は TCI (Temperament and Character Inventory: 気質性格検査) を用いた。質問は計 240 項目からなっているが本研究では 125 項目短縮版を用い 2 件法で測定した。

痛覚に関しては冷水刺激試験および圧刺激試験を行った。

研究対象は書面によるインフォームドコンセントが得られた健常者とした。

## C.研究結果

1.水刺激試験及び圧刺激試験では 5-HTT との遺伝子多型との間に

有意な相関は認められなかった。

2.NEO=FFI において、女性では NS3 {浪費 (vs. 儉約)} の得点が 5-HTT の遺伝子多型の  $G/T+T/T$  に比べ  $G/G$  で有意に高く ( $n=65$ ,  $t=2.1849$ ,  $P=0.0326$ )、ST2 {自己忘却 (vs. 自己意識経験)} と ST 総合 (自己超越性総合点) が  $G/G$  に比べ  $G/T+T/T$  で有意に高かった ( $n=65$ ,  $t=2.7175$ ,  $P=0.0085$ ;  $n=64$ ,  $t=2.0891$ ,  $P=0.0408$ )。男性では RD4 (依存) が  $G/G$  に比べ  $G/T+T/T$  で有意に高く ( $n=114$ ,  $t=2.1180$ ,  $P=0.0364$ )、ST3 {超個人的同一化 (vs. 自己弁別)} と ST 総合 (自己超越性総合点) が  $G/T+T/T$  に比べ  $G/G$  で有意に高かった (表 1)。

## D.考察

今回われわれは 5-HT は末梢では痛みを増強し、中枢において下行性抑制系により

痛みを抑制することから、5-HT 刺激伝達作用の終止に関与する 5-HTT が痛覚と関連する可能性に着目し、さらに、人格要素に関与していると予測される 3' UTR 遺伝子多型とパーソナリティとの相関についての検討も行った。その結果、Cloninger の理論における性格の次元に含まれる C (協調性) と ST (自己超越性) で 5-HTT との相関が見られた。このことから 5-HTT は性格次元に影響を与える可能性があると考えられる。

また、このことは性別による違いも注目すべき点であり、ST (自己超越性) では女性、男性の両方で有意差が見られたがその内容は全く逆である。女性は  $G/T+T/T$  が  $G/G$  に比べ有意に高かったが男性は  $G/G$  が  $G/T+T/T$  に比べ有意に高かった。

TCI との関連性について、5-HTT LPR 多型やドーパミン受容体遺伝子多型も報告されているが、気質の 4 次元のみを調査しているものが多い。我々の結果も踏まえ性格の 3 次元も追加してさらに検討を行うことが必要ではないかと考えられる。

## E.結論

今回の我々の調査では 3' UTR 多型と痛覚の関連性は低いと考えられる。その一方で性格の次元に含まれる C (協調性) と ST (自己超越性) で 5-HTT との相関が見られた。

## [参考文献]

1. Battersby S, Ogilvie A D, Blackwood D H R, et al (1999) Presence of multiple function polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of

the human serotonin transporter gene. *J Neurochem*, 72: 1384-1388.

2. 木島伸彦, 斎藤令衣, 鈴木美香, 吉野相英, 大野裕, 加藤元一郎, 北村俊則: **Cloninger** の気質と性格の 7 因子モデルおよび日本語版 **Temperament and Character Inventory** (TCI). *精神科診断学*, 7; 379-399, 1996.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Furukawa A, Takimoto T, Terayama H, Iwahashi K, Takei N, Minabe Y, Sekine Y, Suzuki K, Iwata Y, Pillai A, Nakamoto Y, Ikeda K, Yoshii M, Fukunishi I, Yoshikawa T, Mori N.: Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141:222-226, 2006.
2. 和賀央子, 岩橋和彦: 若年者の喫煙行動における CYP2A6 遺伝子多型および NEO-FFI における人格検査. *日本アルコール薬物医学会雑誌* 41:380-386, 2006.
3. 磯部千代美, 和賀央子, 岩橋和彦: 高血圧症におけるパーソナリティおよび一酸化窒素合成酵素 (NOS) 遺伝子多型の研究. *脳と精神の医学* 17:243-248, 2006.
4. 和賀央子, 寺山隼人, 伊藤正裕, 村山洋, 池田和隆, 岩橋和彦: 喫煙行動と CYP2D6 遺伝子多型と STAI による不安との関連について. *臨床精神医学* 35:343-347, 2006.

##### 2. 学会発表

1. 岩橋和彦, 和賀央子: 抗精神病薬オランザピンの副作用における俊約遺伝子・薬力学関連遺伝子と薬物代謝酵素シトクロム P450 の相関について. 第 16 回日本臨床精神神経薬理, 小倉 [2006].

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 「テーラーメイドゲノスキャン」商標登録済み

表 1.5-HTT 3'UTR 多型 (G689T) とパーソナリティー

項目名	女 (平均±SD)			男 (平均±SD)		
	G/G	G/T+T/T	P値	G/G	G/T+T/T	P値
NS1	2.39±1.14	2.50±1.19	0.7274	2.56±1.00	2.46±1.07	0.6125
NS2	2.33±1.64	1.95±1.64	0.3870	2.11±1.68	2.29±1.70	0.6031
<b>NS3</b>	2.47±1.31	1.70±1.30	<b>0.0326 *</b>	2.49±1.48	2.29±1.47	0.4900
NS4	1.93±1.12	1.74±1.28	0.5378	2.19±1.21	2.21±1.55	0.9512
NS総合	9.20±3.41	8.11±3.67	0.2557	9.35±3.64	9.09±4.21	0.7478
RD1	3.57±1.22	3.75±1.16	0.5692	3.74±1.22	3.86±1.09	0.6183
RD3	3.30±1.33	3.00±1.52	0.4168	2.99±1.31	2.76±1.62	0.4402
<b>RD4</b>	3.89±1.27	3.75±1.29	0.6807	3.25±1.35	3.82±1.27	<b>0.0364 *</b>
RD総合	10.76±2.71	10.50±2.84	0.7242	9.98±2.44	10.52±2.59	0.2946
ST1	1.15±0.94	1.45±1.39	0.3907	1.46±1.28	1.12±1.17	0.1896
<b>ST2</b>	1.24±1.23	2.15±1.27	<b>0.0085 *</b>	1.99±1.51	1.83±0.98	0.5055
<b>ST3</b>	1.60±0.84	1.85±0.93	0.2873	1.80±1.20	1.13±0.83	<b>0.0012 *</b>
<b>ST総合</b>	4.02±2.32	5.45±2.96	<b>0.0408 *</b>	5.24±3.36	3.88±2.08	<b>0.0111 *</b>

NS1: 探求心 (vs. 厳格)、NS2: 衝動 (vs. 熟考)、NS3: 浪費 (vs. 儉約)、NS4: 無秩序 (vs. 組織化)、NS総合: 新奇性追求総合点、RD1: 感傷、RD3: 愛着、RD4: 依存、RD総合: 報酬依存総合点、ST1: 霊的現象の受容 (vs. 合理的物質主義)、ST2: 自己忘却 (vs. 自己意識経験)、ST3: 超個人的同一化 (vs. 自己弁別)、ST総合: 自己超越性総合点、\*: P<0.05

## がん性疼痛治療個人差に関する研究

①がん性疼痛患者へのオピオイドの効きやすさ、オピオイドの副作用の出やすさに関する研究

②乳がん患者へのパクリタキセル投与による末梢性神経障害性疼痛の出やすさ、治療への反応性に関する研究

分担研究者：下山直人（国立がんセンター中央病院 手術部 部長）

---

【研究要旨】がん性疼痛患者に対するオピオイドの鎮痛効果の個人差、副作用出現の個人差を、遺伝子解析によって事前に把握するための研究を行っている。疼痛評価はBrief Pain Inventory (BPI) で、副作用の出やすさは QOL 評価で行っている。前年度からの継続的な研究である。本年度からは、乳がん患者に対する治療薬としてのパクリタキセルによる末梢神経障害の出やすさを、神経障害性疼痛（しびれ、痛み）を指標として遺伝子解析を行う。また、それに対する鎮痛補助薬の有効性に関する遺伝子解析も行う。

---

### A. 研究目的

①疼痛評価（BPI）、オピオイドの副作用の出やすさ（QOL 評価）をがん性疼痛患者に行い、遺伝子解析における遺伝子多型との相関を解析する。（継続研究）

②化学療法薬パクリタキセル投与による痛み、しびれの評価法の検討、神経障害性疼痛への鎮痛補助薬をはじめとした鎮痛法の反応性をみるための評価法ツールの作成を行う。

### B. 研究方法

①これまでどおりがん性疼痛患者に対し

て（コントロール群を含む）研究の目的を十分に説明した上で同意を得た後に、採血を行い、DNA の抽出を行った。それを遺伝子解析しオピオイドの有効性、副作用の出やすさに関する遺伝子解析を行った。

②痛み、しびれに対しては BPI で評価し、治療に当たっては国立がんセンター中央病院作成の鎮痛補助薬ラダーに沿って、抗けいれん薬（クロナゼパム、ギャバペンチン）、抗うつ薬（アモキサピン）、抗不整脈薬（メキシレチン）をこの順番に追加、組み合わせた効果で反応性をみた。それでも不十分である場合にはオピオイドを追加投与し、

反応性を検討した。

(倫理面への配慮)

がん患者に対しては、研究の意義、副作用について十分に説明し、了承を得た後に研究に参加(遺伝子解析のために採血、疼痛、QOL 評価への参加)していただく。

遺伝子解析に関しては、当院での遺伝子倫理委員会の承認の元に十分な説明の上の同意に基づき研究に参加してもらう。

#### C. 研究結果

①当院ではインフォームドコンセント後の採血を行い、臨床データを取った結果を遺伝子解析施設に送付し統計解析を行っている。

②現状でプロトコール作成中である。

#### D. 考察

WHO がん疼痛治療指針により、がん疼痛治療の基本はオピオイドであるとされているが、個人に合わせて、細かい配慮をすることが WHO 方式にも示されている。オピオイドの効きやすさ、副作用の出方がある程度予測されることにより、適正なオピオイドの選択、副作用対策を事前に行うことが可能となる。これにあたっては症例数も問題となり、できるだけ多くの患者が参入できるようにしている。

#### E. 結論

質の高いオピオイド治療を行う上で、遺伝子解析が有効な予測の手段となる方法を検討している。化学療法による末梢の神経

障害性疼痛の出現に関しても事前に遺伝子解析を行うことにより、適切な化学療法薬の選択、治療薬の選択を行うことができる可能性がある。

#### 【参考文献】

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamada H, Shimoyama N, et al.: Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. **Brain Research** 1083(1):61-69, 2006.
2. 下山直人: 許認可薬の適応外使用について. 緩和ケア 16Suppl.:294-296, 2006
3. 下山恵美, 下山直人: がん性神経障害性疼痛の基礎研究. ペインクリニック 27(8):959-964, 2006.
4. 笠井慎也, 下山直人, 他: がん性疼痛患者におけるオピオイドの作用、副作用に関する遺伝子解析. ペインクリニック 27(8):965-973, 2006.
5. 高橋秀徳, 下山直人, 他: モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンを使い分ける(オピオイドローテーション). モダンフィジシャン 26(7):1210-1211, 2006.
6. 下山直人, 他: 緩和ケアにおける麻酔科の役割. 日本医師会雑誌 135(4):806-811, 2006.
7. 村上敏史, 下山直人: がん性疼痛における痛みのアセスメント. 痛みと臨床

- 6(3):72-77, 2006.
8. 高橋秀徳, 下山直人, 他: モルヒネの効かないがんの痛みをどうするか?. **Modern Physician** 26(6):1024, 2006.
  9. 越川貴史, 下山直人: 在宅緩和ケアへの移行と疼痛管理について. **癌と化学療法** 33(5):611-615, 2006.
  10. 辻尚子, 下山直人: 小児がんの痛みと治療の基本姿勢. **がん患者と対症療法** 17(1):6-10, 2006.
  11. 下山直人: がん患者におこる痛みの治療におけるオピオイド製剤の使い方. **実験治療** 681:60-63, 2006.
  12. 下山直人, 他: 麻酔科医がペインクリニシャン、そして緩和ケア医となって. **日本臨床麻酔学会誌** 26(1):18-24, 2006.
2. 学会発表
1. 下山直人: 教育シンポジウム「緩和医療」: 最近のがん疼痛対策. 第4回日本臨床腫瘍学会総会, 大阪 [2006/03/17].
  2. 下山直人: シンポジウム: 癌患者の病態: 栄養、疼痛、免疫. 第15回日本病態治療研究会, 東京 [2006/06/01].
  3. 下山直人: シンポジウム: 麻酔科医による緩和医療の展開と問題点. 日本麻酔科学会第53回学術集会, 神戸 [2006/06/03].
  4. 下山直人: シンポジウム2: 緩和医療に用いる薬の副作用. 第11回日本緩和医療学会総会, 神戸 [2006/06/24].
  5. 下山直人: シンポジウム2: インフォームド・コンセント. 第12回日本臨床死
- 生学会, 川越 [2006/11/25].
6. 下山直人: シンポジウム④「がんの緩和医療を考える」: がんの緩和医療における統合医療の役割. 第10回JACT第6回FIM合同大会, 名古屋 [2006/12/10].
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし。
  3. その他  
特記すべきことなし。

## テーラーメイド疼痛治療法開発のための ATP 受容体遺伝子多型と痛覚感受性の相関解析

分担研究者：井手 聡一郎  
(広島国際大学薬学部 神経薬理学分野)

### 【研究要旨】

本研究では、ATP 受容体サブタイプの一つである P2X<sub>7</sub> 受容体に注目し、P2X<sub>7</sub> 受容体遺伝子 (P2RX7) exon5 に存在し、スレオニンからヒスチジンにアミノ酸変異を引き起こす一塩基多型(SNP) T463C (rs208294) に関して、健常人並びに術後疼痛治療を受けた患者のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型解析を行った。痛覚感受性に関しての相関解析を行ったところ、T463C の C allele を有する群は TT 遺伝子型群と比較して、冷刺激により痛みを感知するまでの時間が長いことが明らかとなり、冷刺激誘発疼痛の感受性と T463C 多型の間に有意な相関性が存在することを示した。一方、圧刺激誘発の痛覚感知と各遺伝子型間には有意な相関性は見られなかった。また、T463C の各遺伝子型間で、下顎骨切り術及び外科開腹手術後のオピオイド処置による疼痛治療時における、除痛に必要な鎮痛薬量や除痛時の痛みの程度に有意な差は見られなかった。このことは、P2X<sub>7</sub> 受容体は冷刺激による痛みの発生ないし末梢の痛覚情報伝達制御に関与するものの、圧刺激誘発疼痛やオピオイドによる疼痛制御機構には影響が少ないことを示唆している。

### A. 研究目的

生体におけるエネルギー源として利用されている ATP は、近年では ATP 受容体 (P2 プリン受容体) を介して、細胞間における神経情報伝達物質としての役割を果たしていることが明らかとされている。ATP 受容体は大きく二つのサブファミリー、P2X および P2Y に分類され、これまでにそれぞれ 7 つおよび 8 つの受容体サブタイプが同定

されている。その生理的役割は多岐にわたると考えられているが、痛覚の発生並びにその情報伝達制御における役割が注目されている(1)。しかしながら、これまでに ATP と痛みの研究は末梢レベルを中心に為されてきたが、疼痛関連遺伝子としての ATP 受容体遺伝子多型に注目した研究は全く報告されていない。本研究では、ATP 受容体遺伝子の中でも疼痛に関連することが報告さ



れている一つである P2X<sub>7</sub> 受容体に着目し、P2X<sub>7</sub> 受容体遺伝子 (P2RX7) exon5 に存在し、スレオニンからヒスチジンにアミノ酸変異を引き起こす一塩基多型 T463C に関して、健常人並びに術後疼痛治療を受けた患者のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型解析を行った。

## B. 研究方法

### 1. 研究対象

ゲノムサンプルは、日本人の健常人、並びに術後疼痛治療患者（東京歯科大病院、東大医科研病院・東邦大佐倉病院）より採取した血液もしくは口腔粘膜よりフェノール抽出法を用いて精製した。血液を採取する際に、全ての対象者に文書による同意を得て、広島国際大学、東京都精神医学総合研究所及び関連施設の倫理委員会により承認された研究指針に沿って実験を行った。

### 2. 多型解析

全てのゲノムサンプルに関して、下記 primer 配列を用いて、SNP T463C (rs208294) を含む全長 358 bp の遺伝子領域を PCR 法により増幅した後、制限酵素 Nla III (CATG 認識) を用いた特異的配列切断処理後、電気泳動により遺伝子多型を解析した。

U: 5' caaaagagccagcagaatccac 3'

L: 5' gagggccactgtctctctcc 3'

$$\%MPE = \frac{(\text{フェンタニル処置下の疼痛感知時間}) - (\text{術前の疼痛感知時間})}{(\text{Cut-off time (150 秒)}) - (\text{術前の疼痛感知時間})} \times 100(\%)$$

さらに術後 3 及び 24 時間後の痛みの強さを Visual analogue scale (VAS) で評価した。また、術後 24 時間以内のフェンタニルの投与量・投与回数、術中も含めたフェンタニル

### 3. 各サンプルにおける痛覚感受性との相関解析

健常人 (120 名)、東京歯科大病院 (40 名)、並びに東大医科研病院・東邦大佐倉病院 (125 名) のサンプルそれぞれの臨床情報を基に解析を行った。

(1) 健常人 (年齢 20~65 歳 (平均 34.4)、男/女=78/42)

痛覚感受性の指標として、手指に対する冷水負荷時の疼痛感知時間 (人差し指及び中指の付け根まで冷水に付けた際に疼痛を感知するまでの時間の両指の平均)、並びに手指に対する圧刺激負荷時の疼痛感知圧 (親指を除く 4 指にそれぞれ圧力を加えていく際に、疼痛を感知した圧力の平均) を健常人ボランティアの 120 名に関して測定した。

(2) 東京歯科大病院 (年齢 18~47 歳 (平均 24.8)、男/女=13/27)

下顎骨切り術を受けた 40 症例に関して解析を行った。痛覚感受性の指標として、術前・術後 (鎮痛薬投与後) の手指に対する冷水負荷時の疼痛感知時間 (手首まで冷水に付けた際に疼痛を感知するまでの時間) を測定し、術後のフェンタニル処置による疼痛感知時間の延長を maximal possible effect (%MPE) として評価した。

総投与量についても解析を行った。

(3) 東大医科研病院・東邦大佐倉病院 (年齢 28~78 歳 (平均 63.3)、男/女=72/53) 外科開腹手術 (胃ガン: 58 例、直腸ガン:

23 例、大腸・小腸・結腸・盲腸ガン：28 例、肝・胆・腎ガン：6 例、他症例：10 例) を受けて麻薬による術後硬膜外鎮痛を受けた 125 症例（臨床データ不足と術後硬膜外麻薬不使用の症例を除く）に関して解析を行った。術後 24 時間の鎮痛薬必要回数、除痛下での痛みアンケート結果、鎮痛薬総投与量、並びにペンタゾシン換算鎮痛薬総投与量に関して解析を行った。

#### 4. 統計解析

健常人と疼痛患者の各サンプルに関して、T463C の genotype 頻度は Hardy-Weinberg 平衡にあることを確認した。各サンプルにおける痛覚感受性に影響を与える因子に関し

て、SPSS プログラム (Tokyo, Japan) を用いた共分散分析により解析を行った。

#### C. 研究結果

##### 1. 日本人における *P2RX7* 上の SNP、T463C 多型頻度

総計 285 サンプルを用いた解析により、日本人における *P2RX7* 上の SNP、T463C の多型頻度は 44.6%であった。この頻度は、これまでに欧米人のゲノムを用いて行われてきた解析における数値（約 40%）と比較し大きな違いは見られなかった。また、今回解析を行った 3 グループ間においても、多型頻度に有意な差は見られなかった。

総計	健常人	東京歯科大	東大医科研・東邦大
<b>Genotypic Data</b>			
例数			
多型頻度	多型頻度	多型頻度	多型頻度
T 82 28.8%	T 35 29.2%	T 12 30.0%	T 35 28.0%
T/C 152 53.3% 44.6%	T/C 65 54.2% 43.8%	T/C 24 60.0% 40.0%	T/C 63 50.4% 46.8%
C 51 17.9%	C 20 16.7%	C 4 10.0%	C 27 21.6%
合計 285	合計 120	合計 40	合計 125
<b>Allelic Data</b>			
T 316 55.4%	T 135 56.3%	T 48 60.0%	T 133 53.2%
C 254 44.6%	C 105 43.8%	C 32 40.0%	C 117 46.8%
合計 570	合計 240	合計 80	合計 250

Table 1 *P2RX7* 上の SNP T463C の日本人における多型頻度。

また、日本人遺伝子多型情報のデータベース (JSNP: a database of common gene variations in the Japanese population) (2,3) よ

り、T463C は *P2RX7* 上の他の高頻度 SNP と比較的高い連鎖不平衡 ( $D' > 0.5$ ) を示していた (Fig. 1)。

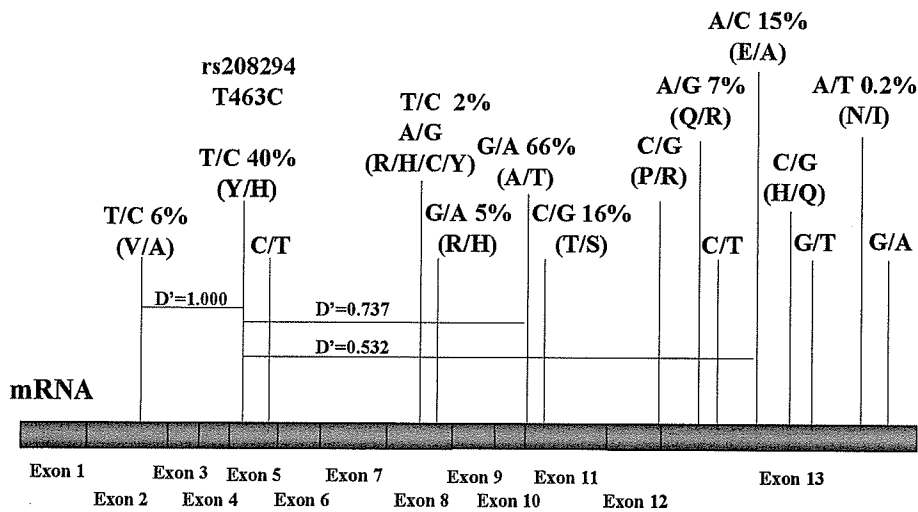


Fig. 1 human P2X<sub>7</sub> receptor mRNA 上の SNP 多型頻度と T463C の連鎖不平衡

## 2. 健常人を用いた痛覚感受性との相関解析

健常人サンプルを用い痛覚感受性と *P2RX7* exon5 上の SNP、T463C との相関性解析を行ったところ、TT 遺伝子型のサンプルは、TC 並びに CC 遺伝子型のサンプルと比較し、冷刺激に対する疼痛感受性が高い傾向が見られた (Fig. 2a)。そこで、C allele

を持つ群 (TC 並びに CC 遺伝子型) と持たない群 (TT 遺伝子型) にサンプルを分類し解析を行ったところ、両群間で手指に対する冷水負荷時の疼痛感知時間に有意な差が見られた (Fig.2b、 $P < 0.05$ )。一方、手指に対する圧刺激負荷時の疼痛感知圧力は各遺伝子型間で有意な差は見られなかった (Fig. 2c,d)。

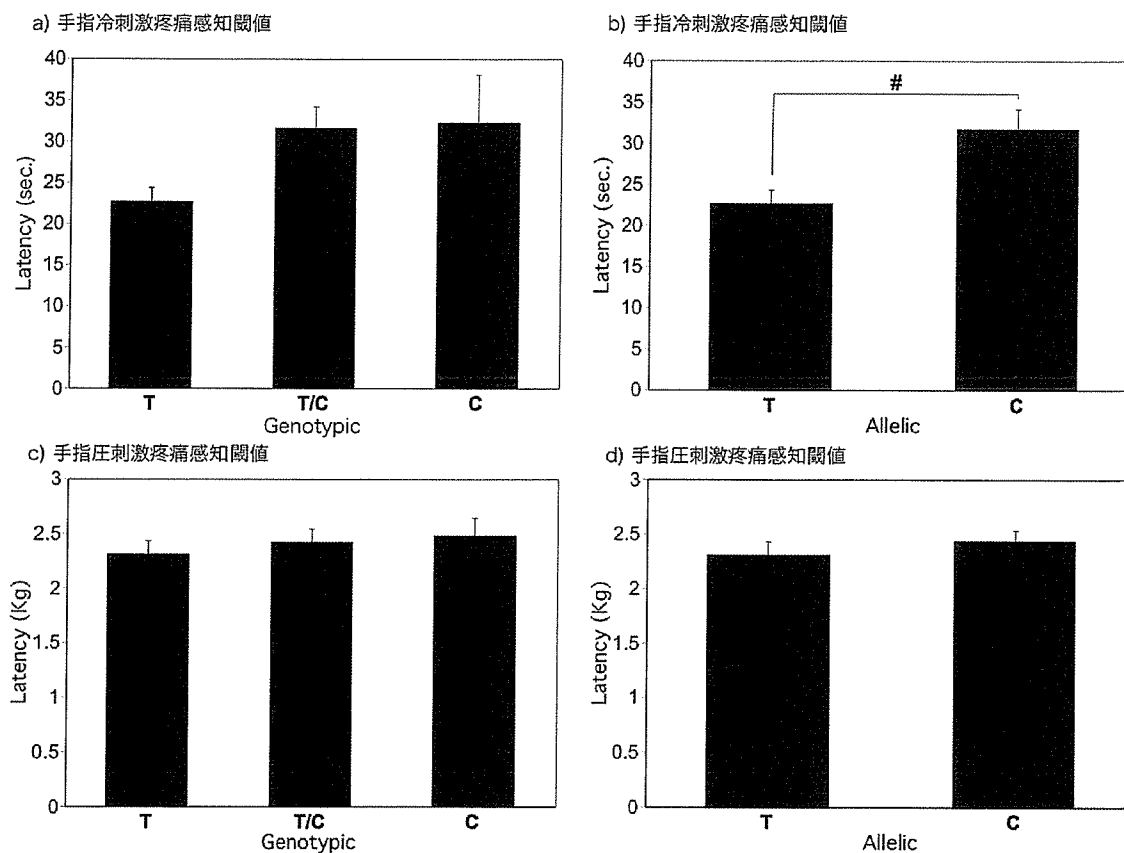


Fig. 2 日本人健常人における痛覚感受性と *P2RX7* 上の SNP、T463C との相関性

T463C の遺伝子型と手指に対する冷水負荷時の疼痛感知時間 (a,b)、並びに手指に対する圧刺激負荷時の疼痛感知圧力(c,d)の相関性を検討した。Allelic data (b,d) では C allele を持つ群 (TC,CC) と持たない群 (TT) で分類し解析を行っている。各データは平均±標準誤差で表している。# P<0.05。

### 3. 東京歯科大病院の症例サンプルを用いた痛覚感受性との相関解析

さらに、東京歯科大病院の症例サンプル

を用いた解析を行ったところ、術前の薬物無処置下における検討で、健常人サンプルと同様に、T463C の C allele を持たない群は有意ではないものの冷刺激に対する疼痛感受性が高い傾向が見られた (Fig. 3a,b)。一方、下顎骨切り術を受けた 40 症例に関して、術後の除痛処置のためフェンタニルを投与された状態で同様の冷刺激を負荷したところ、全ての遺伝子型で疼痛感知時間の延長が確認されたが、各遺伝子型間で %MPE に有意な変化は見られなかった (Fig. 3c,d)。