

## 「遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発」3年間のまとめ

### 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、半田麻里子、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）によって記録した。平成 17 年から 19 年度 3 年間に渡って、203 名を調査した。

#### 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対して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ールの鎮痛効果を定量する。また、フェンタニール投与 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・掻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、三菱化学ピ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へ引き渡される。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ールを静脈内自己投与する静脈内フェンタニール自己投与法) にて行う。患者は痛みを感じるたびにフェンタニールを自己投与でき、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ー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ー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ー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ー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

実験の中断が必要なフェンタニール投与による副作用は見られず、順調にサンプルは蓄積され、203 名の調査を終了した。

#### D. 考察

示指氷水浸漬による疼痛感知潜時、フェンタニールの使用量に、解析に必要な個人差は認め

られた。また、特に実験の中断が必要なフェンタニール投与による副作用は見られず順調にサンプルは蓄積された。実験方法に問題はなかったと思われる。班内他報告によると遺伝子型とフェンタニールの鎮痛効果との関連が、OPRM1 の SNP の 1 つ 118A/G などに認められており、調査は有意義な結果をもたらすと思われた。

#### E. 結論

実験方法に問題はなかった。調査は、遺伝子型とフェンタニールの鎮痛効果との関連を示唆する結果をもたらした。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

原著

1. 谷田部純子、福田謙一、半田俊之、齋田菜緒子、綱川和美、西條みのり、笠原正貴、宮地建次、高北義彦、一戸達也、金子譲：全身麻酔の不安に対する麻酔情報提供の効果、日歯麻誌、33：705—708、2005。

2. 半田俊之、高北義彦、谷田部純子、齋田菜緒子、綱川和美、福田謙一、一戸達也、金子譲：下顎枝矢状分割術の術後痛に対するフルルピプロフェン静注の先制鎮痛効果について、日歯麻誌、33：709—713、2005。

3. 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.

4. 宮尾真理子、高北義彦、笠原正貴、福田謙一、一戸達也、金子譲：下顎前突症患者における術前不安の検討—下顎枝矢状分割術と金属固定板

除去術との比較一、日歯麻誌、35:38—41、2008.

#### 臨床

1. 福田謙一、平山 明、杉山あや子、塚越完子、高北義彦、一戸達也、金子讓：歯科治療前の SpO<sub>2</sub> 測定により誤嚥性肺炎の早期発見につながった脊髄小脳変性症の2症例、日歯麻誌、33:287—288、2005.
2. 谷田部純子、福田謙一、高北義彦、大野建州、間宮秀樹、半田俊之、西條みのり、笠原正貴、服部 清、一戸達也、金子讓：プロポフォールを使用した肥満患者の全身麻酔 3 症例、日歯麻誌、33:289—290、2005.
3. 齋田菜緒子、福田謙一、長束智晴、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子讓：Williams 症候群患者の歯科治療時の全身麻酔経験、日歯麻誌、33:734—735、2005.
4. 福永敦翁、林田眞和、福田謙一、櫻井学：麻酔領域におけるアデノシン化合物の応用、**Pharmacoaesthesiology**、17:9-11、2005.
5. 林田眞和、福永敦翁、福田謙一：急性痛とアデノシン化合物、**Pharmacoaesthesiology**、17:12-14、2004.
6. 福田謙一、林田眞和、福永敦翁：慢性痛とアデノシン化合物、**Pharmacoaesthesiology**、17:15-18、2004.
7. 福田謙一、笠原正貴、西條みのり、林田眞和、一戸達也、金子讓：歯科治療後知覚神経障害による医事紛争、日臨麻会誌、25:696-701、2005.
8. 櫻井誠、福田謙一、高北義彦、半田俊之、一戸達也、金子讓：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.
9. 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、金子讓：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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Syatem の検討一、**Medical Gases**、8(1):34—36、2006.
15. 笠原正貴、福田謙一、一戸達也、高北義彦、

金子讓：星状神経節ブロック施行後後頸部において著しい血腫をきたした1例、日歯麻誌、35：276—277、2007.

16. 齊田菜緒子、福田謙一、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子讓：喘息重積発作を繰り返していた歯科恐怖症患者の日帰り全身麻酔経験、日歯麻誌、34：221—222、2006.

17. 福田謙一、齊田菜緒子、谷田部純子、飯田和美、笠原正貴、高北義彦、一戸達也、金子讓：下顎孔伝達麻酔施行直後に局所麻酔中毒発症が疑われた1症例、日歯麻誌、35：699—700、2007.

18. 平山明、福田謙一、齊田菜緒子、杉山あや子、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子讓：認知症患者のプロポフォールによる反復全身麻酔経験、日歯麻誌、35：703—704、2007.

19. 笠原正貴、榎安理絵、高北義彦、福田謙一、一戸達也、金子讓：星状神経節ブロック施行期間中に発見された全身麻酔後喉頭肉芽腫の1例、日歯麻誌、35：709—710、2007.

#### 総説、解説

1. 福田謙一、林田眞和：顎骨の痛み、ペインクリニック、26：1074-1079、2005.

2. Hayashida M., Fukuda K., Fukunaga A.: Clinical application of adenosine and ATP for pain control. *J Anesth*, 19:225-235, 2005.

3. 福田謙一：ヘルペス、上顎洞炎による歯痛、デンタルダイヤモンド、30：50-53、2005.

4. 福田謙一、金子讓：感じていますか？患者さんの痛み、デンタルハイジーン、25：875-891、

2005.

5. 福田謙一：抜歯後に痛みが出ない鎮痛薬の飲み方について教えてください、デンタルダイヤモンド増刊：118—119、2007.

6. 林田眞和、福田謙一、池田和隆：ゲノムペインクリニック時代へ向けて—その2—、ペインクリニック、28：1451-1452、2007.

#### 単行図書

##### 福田謙一著分担

シナリオで学ぶチュートリアル歯科麻酔：Unit13 口腔領域の神経疾患と治療（ペインクリニック）シナリオ 13-1「痛み止めが効かない痛み？」

P193~196、口腔領域の神経疾患と治療（ペインクリニック）症例「帯状疱疹後神経痛」P212-213、医歯薬出版、東京、2007.

#### 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

3. その他

なし

## 「遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発」3年間のまとめ

### 5-HT 関連遺伝子多型と痛覚感受性との関連研究

分担研究者名：岩橋和彦

研究協力者名：青木淳、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。しかしながら、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。

さらに、我々はセロトニン 2A 受容体 (5-HT2A) 遺伝子多型と痛覚および鎮痛剤投与量との3つの要因の関連性について調査検討を行った。その結果、5-HT2A T102C 遺伝子多型は冷水痛み閾値およびフェンタニルの鎮痛効果に影響しなかった。また、フェンタニルの鎮痛効果に男女差がみられ、女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低かった。さらに、5-HT2A T102C 遺伝子多型は下顎骨切り術におけるフェンタニル投与量に影響を与えず、術後の患者の主観的な痛み (VAS) にも相関しなかった。外科開腹手術において男性では 5-HT2A T102C 遺伝子多型間で鎮痛薬必要量に差はみられなかった。しかし、女性では遺伝子型が T/T のひとは T/C、C/C のひとに比べて鎮痛薬を多く必要とする可能性があり、女性において 5-HT2A T102C 遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要量に間接的に影響を与えることが示唆された。外科開腹手術において遺伝子型が T/T の女性は、男性および T/C、C/C の女性に比べて痛みを感じ易い可能性があり、その結果、T/T の女性で鎮痛薬がより多く必要であったと考えられた。

#### 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、および5-HT2A 受容体と痛覚の関連性が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) とパーソナリティおよび痛覚との関連性について検討を行い、さらに5-HT2A 受容体の遺伝子多型とフェンタニルの鎮痛効及び投与量との関連性などについて検討を行った。

## B.実験方法

### 1. 5-HTT 3'UTR 遺伝子多型とパーソナリティと痛み

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。

### 2. 5-HT2A 遺伝子多型と痛み

5-HT2A 遺伝子多型の分析は、PCR-RFLP 法を用いた。

#### • a) 前向き研究

東京歯科大病院において書面によるインフォームドコンセントが得られ、下顎骨切り術を受けた患者108名を対象とした。

#### • b) 後ろ向き研究

東大医科研病院および東邦大佐倉病院において書面によるインフォームドコンセントが得られ、がんのため外科開腹手術を受けて麻薬による術後硬膜外鎮痛を受けた138名を対象とした。

## C.研究結果

### 1. 5-HTT 3'UTR 遺伝子多型とパーソナリティと痛み

水刺激試験及び圧刺激試験では5-HTT 遺伝子多型間で有意な相関は認められなかった。

NEO-FFI において、女性ではNS3 {浪費 (vs. 儉約)} の得点が5-HTT 遺伝子多型のG/T+T/Tに比べG/Gで有意に高く ( $t=2.1849, n=65, P=0.0326$ )、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 ( $t=2.7175, n=65, P=0.0085$ ;  $t=2.0891, n=64, P=0.0408$ )。男性ではRD4 (依存) がG/Gに比べG/T+T/Tで有意に高く ( $t=2.1180, n=114, P=0.0364$ )、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 (Table.1)。

### 2. 5-HT2A 遺伝子多型と痛み

#### • a) 前向き研究

5-HT2A T102C 遺伝子多型は冷水痛み閾値およびフェンタニルの鎮痛効果に影響しなかった。フェンタニルの鎮痛効果に男女差がみられ、女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低いことが示された (Fig.1a,b)。下顎骨切り術におけるフェンタニル投与量は5-HT2A T102C 遺伝子多型の影響を受けないということが示された。術後の患者の主観的な痛み (VAS) と5-HT2A T102C 遺伝子多型との間に相関性はみられなかった。(各データは平均±標準誤差で表している: \*\* $P < 0.01$ )

#### • b) 後ろ向き研究

男性では5-HT2A T102C 遺伝子多型間で鎮痛薬必要量に差はみられなかった。

しかし、女性では遺伝子型がT/TのひとはT/C、C/Cのひとに比べて鎮痛薬を多く必要とする可能性があった (Fig.2a,b,c)。女性において5-HT2A T102C 遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要

量に間接的に影響を与えることが示唆された。外科開腹手術において遺伝子型が T/T の女性は、男性および T/C、C/C の女性に比べて痛みを感じ易いことが示唆された。(各データは平均±標準誤差で表している：\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ )

## D. 考察

### 1. 5-HTT 3'UTR 遺伝子多型とパーソナリティと痛み

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。

### 2. 5-HT2A 遺伝子多型と痛み

5-HT 刺激伝達作用に関与する5-HT2A受容体が痛覚と関連する可能性に着目し、その遺伝子多型と痛みとの相関について検討を行った。

フェンタニルの鎮痛効果には男女差がみられ、

女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低いことが示され、女性において5-HT2A T102C遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要量に間接的に影響を与えることが示唆された。さらに、外科開腹手術において遺伝子型がT/Tの女性は、男性およびT/C、C/Cの女性に比べて痛みを感じ易いことが示唆されたことからT/Tの女性で鎮痛薬がより多く必要であったと考えられる。

このように5-HT2A T102C遺伝子多型は痛みに影響を与える可能性があるが、男女の性差も影響を及ぼす因子である可能性が示された。

## E. 結論

### 1. 5-HTT 3'UTR 遺伝子多型とパーソナリティと痛み

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ST(自己超越性)で5-HTTとの相関が見られた。

### 2. 5-HT2A 遺伝子多型と痛み

今回の我々の調査ではフェンタニルの鎮痛効果には男女差がみられ、女性は男性と比べフェンタニルによる鎮痛効果が低いことが示され、女性において5-HT2A T102C遺伝子多型が外科開腹手術後の鎮痛薬必要量に間接的に影響を与えることが示唆された。さらに、外科開腹手術において遺伝子型がT/Tの女性は、男性およびT/C、C/Cの女性に比べて痛みを感じ易いことが示唆された。

## 【研究業績】

### (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.
  5. Waga C. and Iwahashi K. (Corresponding Author): CYP2A6 gene polymorphism and personality traits for NEO-FFI on the smoking behavior of youths. *Drug and Chemical Toxicology* 30:343-349, 2007.
  6. Waga C. Ikeda K and Iwahashi K. (Corresponding Author): The relationship between alcoholism and DBI gene polymorphism in Japanese. *Jpn J Alcohol & Drug Dependence* 42:629-634, 2007.
- (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 [2006/10].
  2. 岩橋和彦, 青木淳: セロトニントランスポーター(5-HTT)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. 第 17 回日本臨床精神神経薬理, 大阪 [2007/10].
- (3) 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
  3. その他 「テーラーメイドゲノスキャン」商標登録済み

Table.1 5-HTT 3'UTR 多型 (rs3813034) とパーソナリティ

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
NS3	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
RD4	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
ST2	1.24±1.23	2.15±1.27	<b>0.0085 *</b>	1.99±1.51	1.83±0.98	0.5055
ST3	1.60±0.84	1.85±0.93	0.2873	1.80±1.20	1.13±0.83	<b>0.0012 *</b>
ST総合	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: 需的現象の受容 (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



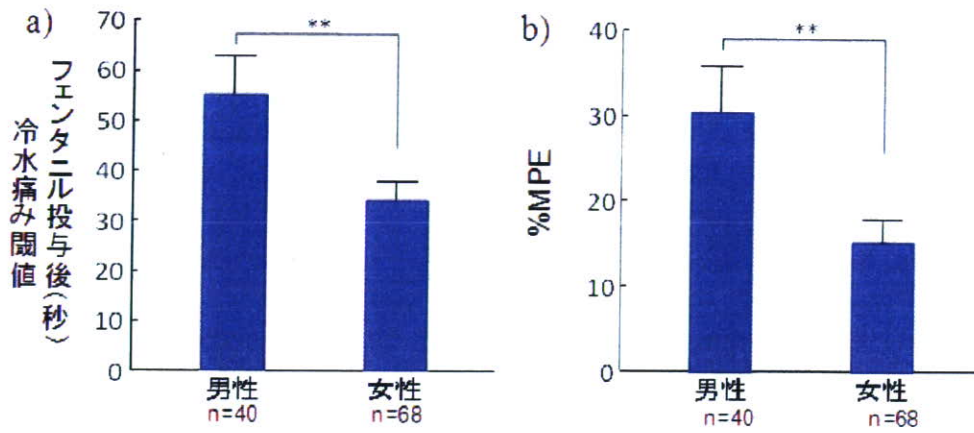


Fig.1 フェンタニル鎮痛効果と性別との相関性

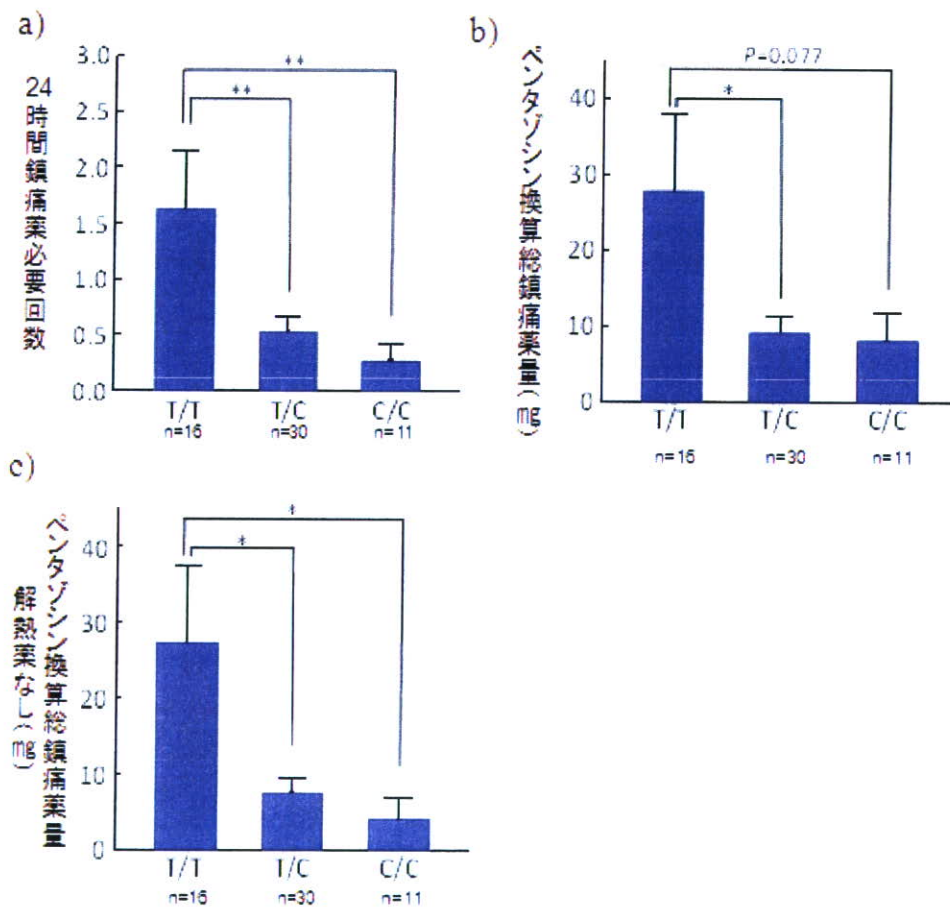


Fig.2 女性における 5-HT<sub>2A</sub>T102C 多型ごとの鎮痛薬必要量

# 「遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発」3年間のまとめ

## 癌性疼痛治療個人差に関する研究

分担研究者：下山 直人（国立がんセンター中央病院 手術部）

### 1. 研究要旨

東北大学大学院医学系研究科曾良教授との共同で、疼痛を持ち、オピオイドを服用している患者の遺伝子解析を、またがんを持ち手術療法、化学療法を行っている患者をコントロールとして行った。役割分担として、患者への研究の説明、承諾の元に採血を行い、DNAを抽出したのちにそれを東北大学に送付し解析している。乳がん化学療法施行患者の末梢のしびれの出やすさ、肺がん開胸後痛の出やすさに焦点を当てていく予定であるが、それぞれの採血数は解析するに当たっては数が少なく、今後の研究の継続の中で症例数の獲得をめざす必要がある。また、症例数の増加に当たっては専任のスタッフの設定などを検討している。

### 2. 研究目的

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座・精神・神経生物学分野の曾良先生に、がん患者の血液データを可能な限り多く送り、SNIP 遺伝子解析を行う。

### 3. 研究方法

当院麻酔科・緩和ケア科が関わるがん患者（手術予定患者、がん疼痛治療患者、内科における化学療法中の患者、放射線療法中の患者）から、文書による説明同意を取り、専用スピッツに保存し民間研究施設によって DNA 抽出を行い、東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座・

精神・神経生物学分野にて SNIP 解析を行う。多変量解析によってオピオイドの有効性、副作用の出方などを検討する。また、平成18年度より、採血の特定化を検討し、オピオイド服用患者の吐き気などの副作用出現頻度、乳がん患者の化学療法による末梢神経障害性疼痛の出現、平成19年度には開胸後痛の出現との相関も検討した。

### 4. 研究結果

基本的には、平成17年の28件、平成18年度74件、平成19年度26件の患者からの同意が得られ採血を行った。目標症例は250例であるが、現在においても目標症例数に満たない。従って、そのため解析にかけるにあたっての症例数が少なく、今後の症例数増加にむけての再検討を行う必要がある。

### 5. 考察

症例数増加の対策として、センター内に保存してある DNA 抽出データの利用に関する新たな研究申請によって、データの再結合による開胸後痛などの遺伝子多型の特性に関する解析なども視野に入れたい。

### 6. 結論

通常業務との併任のみでは患者への説明、同意、採血を行うことに困難があり、それ専用のスタッフの雇用が必要である。また、センター内でストックしてある DNA のデータ再結合による検討

に関する研究も視野に入れる必要がある。

#### 【研究業績】

##### (1)論文発表

「英文原著」

- 1) M Shimoyama, H Szeto, N Shimoyama et al.: The mu-opioid peptide [Dmt<sup>1</sup>]DALDA acts predominantly in the spinal cord to produce analgesia in rats, Submitted to *Anesthesia & Analgesia*
- 2) M Miyashita, M Sanjo, N Shimoyama, et al.: Barriers to Providing Palliative Care and Priorities for Future Actions to Advance Palliative Care in Japan: A Nationwide Expert Opinion Survey, *J Palliat Med* 10(2):390-399, 2007.
- 3) Yamada H, Shimoyama N, Sora I, 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.
- 4) Shimoyama M, Shimoyama N.: Differential respiratory effects of [Dmt<sup>1</sup>]DALDA and morphine in mice, *European Journal of Pharmacology* 511:199-206, 2005.
- 5) Shimoyama M, Shimoyama N.: Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain, *Pain* 114:221-230, 2005.
- 6) Shimoyama N, Shimoyama M, Antonia M. Davis, et al.: An antisense oligonucleotide to the N-Methyl-D- Aspartate (NMDA) subunit, NMDAR1, attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia and morphine tolerance, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 312(2):834-840, 2005.  
「著書・分担執筆」
- 1) 下山直人、鈴木正寛、下山恵美：疼痛のメカニズム、癌緩和ケア（東原正明編著）、振興医学出版社、p 6-9, 2008.
- 2) 片山博文、下山直人：緩和療法の実際、がん看護実践シリーズ3 肺がん（田村友秀編）、メヂカルフレンド社、p 146-154, 2007.
- 3) 大澤美佳、土岐なみ、戸谷美紀、下山直人：ターミナル期にある患者の支援、がん看護実践シリーズ8 乳がん（藤原康弘編）、メヂカルフレンド社、p 197-212, 2007.
- 4) 下山直人：緩和医療におけるインフォームド・コンセント、医をめぐる自己決定—倫理・看護・医療・法の視座—（五十子敬子編）、イウス出版、p 147-161, 2007.
- 5) 下山恵美、下山直人：緩和医療1. オピオイドの使い方は？、EBM 呼吸器疾患の治療（永井厚志、吉澤靖之、大田健、江口研二編集）、中外医学社、p 405-408, 2007.
- 6) 下山直人：医療用麻薬（オピオイド鎮痛薬）の種類と特徴、インフォームドコンセントのための図説シリーズ がん性疼痛（下山直人編）、医薬ジャーナル社、p 34-39, 2007.
- 7) 高橋秀徳、下山直人：II. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性2. 緩和ケアチームで活躍する医師の役割と実際—1）緩和ケア担当医の立場から、ホスピス緩和ケア白書2007（（財）日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会編集）、（財）日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団、p24-27, 2007.
- 8) 下山直人：がん患者の苦痛に対する鍼灸の効果、統合医療 基礎と臨床（日本統合医療学会、渥美和彦編集）、株式会社ゾディアック、p66-73, 2007.
- 9) 門田和気、石野裕理、下山直人：疼痛と疼痛緩和ケア、新臨床腫瘍学（日本臨床腫瘍学会編集）、南江堂、p743-749, 2006.

- 10) 高橋秀徳、村上敏史、戸谷美紀、下山直人：緩和医療、再発乳癌診療ハンドブック（福富隆志 編著）、中外医学社、p103-116, 2006.
- 11) 下山直人：鎮痛薬の特徴と使用法、J S A リフレッシュコース（社団法人日本麻酔科学会教育委員会・安全委員会編）、メディカル・サイエンス・インターナショナル、p110-116, 2006.
- 12) 下山直人、下山恵美：疼痛対策、緩和ケア、癌治療の新たな試み新編Ⅲ（西條長宏編）、医薬ジャーナル社、p664-679, 2005.
- 13) 下山直人、下山恵美：モルヒネが効きにくい痛みとその対策、患者の疑問に答えるオピオイドの要点（下山直人編著）、真興交易株式会社医書出版部、p85-97, 2005-11.
- 7) 下山直人：緩和ケア療法における鎮痛薬の使い方、日本耳鼻咽喉科学会専門医通信 92：12-13, 2007.
- 8) 中山理加、高橋秀徳、下山直人、他：癌性疼痛、臨牀と研究 84(6):57-61, 2007.
- 9) 下山直人：緩和医療はここまで進んだ、東京女子医科大学雑誌 77(4):182-186, 2007.
- 10) 服部政治、村上敏史、下山直人、他：オピオイドローテーション、緩和医療学 9(2):79-85, 2007.
- 11) 中山理加、高橋秀徳、下山直人：QOL維持のための疼痛管理、からだの科学、253:178-182, 2007.
- 12) 木俣有美子、片山博文、下山直人、他：肺がんの合併症対策 1) がん性疼痛の管理、呼吸器科、11(2):156-163, 2007.

「総説・解説」

- 1) 下山恵美、門田和気、下山直人：経口オピオイド鎮痛薬の重要性とオキシコドンが果たす臨床的役割。がん患者と対症療法 18(2):6-10, 2007.
- 2) 下山直人：科学的知見に基づくオピオイドに関する知識の再確認。がん患者と対症療法 18(2):85-87, 2007.
- 3) 中山理加、村上敏史、下山直人、他：疼痛コントロール、内科 100 (6)：1037-1045, 2007
- 4) 下山恵美、門田和気、下山直人：経口オピオイド鎮痛薬の重要性とオキシコドンが果たす臨床的役割。がん患者と対症療法 18(2):6-10, 2007.
- 5) 片山博文、高橋秀徳、下山直人：腎障害を伴うがん患者の痛み治療におけるオキシコドンの有用性—モルヒネからの切り替え事例を経験して。がん患者と対症療法 18(2):40-42, 2007.
- 6) 下山直人：緩和治療・痛みのケア、別冊暮らしの手帖 がん安心読本：76-81, 2007.
- 13) 門田和気、服部政治、下山直人：新しく導入される可能性の高いオピオイドとその意義、がん看護、12(2):180-183, 2007.
- 14) 中山理加、高橋秀徳、下山直人：鎮痛補助薬、日本臨牀、65(1):57-62, 2007-1.
- 15) 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, 2006-10.
- 16) 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, 2006-8.
- 17) 笠井慎也、池田和隆、下山直人：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, 2006-8.
- 18) 高橋秀徳、村上敏史、下山直人：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, 2006-7.
- 19) 下山直人、村上敏史、高橋秀徳：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.

- 20) 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.
- 21) 高橋秀徳、村上敏史、下山直人：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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 下山直人、村上敏史、高橋秀徳、中山理加、首藤真理子、下山恵美：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.
- 26) 村上敏史、高橋秀徳、下山直人：がん治療における緩和ケアチームの役割、癌の臨床、51(10):781-786, 2005.
- 27) 下山直人、村上敏史、高橋秀徳、他：オピオイドスイッチングにおけるオキシコドン徐放錠の役割、がん患者と対症療法、16(2):33-38, 2005.
- 28) 下山直人：自分に影響を与えた痛みのエピソード、がん患者と対症療法、16(2):69-74, 2005.
- 29) 下山直人：骨転移治療の新たな展開 序、緩和医療学、7(4):349-350, 2005.
- 30) 下山直人、中田稚子、村上敏史、他：モルヒネは現在でもがん性疼痛治療におけるスタンダードである、日本臨床麻酔学会誌、25(5):526-532, 2005-9.
- 31) 下山恵美、下山直人：がん性疼痛のメカニズム、呼吸器科、7(2):159-164, 2005.
- 32) 下山直人、下山恵美：神経因性（障害性）疼痛治療法—基礎と臨床—、癌の臨床、51(3):153-157, 2005-3.
- 33) 下山直人、村上敏史、高橋秀徳：疼痛コントロール、治療、87(4):1571-1574, 2005-4.
- 34) 武田文和、下山直人：がん疼痛緩和対策のアドバイス、がん患者と対症療法、16(1):69-71, 2005.
- 35) 下山直人、村上敏史、高橋秀徳、笹子三津留：がんの **Informed Consent** の最近の変化、癌と化学療法、32(2):152-155, 2005-2.
- 36) 市田智彦、高橋秀徳、下山直人：WHOラダー第2段階としての役割、緩和医療学、7(1):32-38, 2005.
- (2) 学会発表
- 1) 下山直人：シンポジウム『がん性疼痛患者の心をさぐる』「がん性疼痛患者へのチームによる全人的緩和医療」：第37回日本慢性疼痛学会、栃木、2008.2.23.
- 2) 下山直人：シンポジウム『関連領域で活躍している麻酔医』「麻酔科医にとっての緩和医療の意義」：日本麻酔科学会東京・関東甲信越支部合同学術集会、栃木、2007.9.22.
- 3) 下山直人：パネルディスカッション（1）緩和医療と麻酔科「緩和医療卒後研修における麻酔科の役割」：日本臨床麻酔学会第27回大会、東京、2007.10.25.
- 4) 下山直人：シンポジウム『疼痛治療による「前向き」医療の科学的根拠』「がん性疼痛の緩和による延命効果について」：第1回日本緩和医療薬学会年会、東京、2007.10.21.
- 5) 下山直人：教育セッション 15「がん治療 update：緩和医療」：第45回日本癌治療学会総会、京都、2007.10.26.
- 6) 下山直人：シンポジウム『がん性疼痛 TDDS（フェンタニルパッチ）の臨床的意義』：TDDS 世界シンポジウム、東京、2007.12.1.

- 7) 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、2006.3.17. 治療学会総会、シンポジウム、名古屋、2005.10.25.
- 8) 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、2006.6.1. (3) 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
- 9) 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、2006.6.3. 1. 特許取得
- 10) 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、2006.6.24. なし
- 11) 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. 2. 実用新案登録
- 12) 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. なし
- 13) Shimoyama N: “A multi-center study to determine the efficacy and safety of strontium (<sup>89</sup>Sr) chloride for palliation of painful bony metastases in cancer patients”, 11<sup>th</sup> World Congress on Pain International Association for the Study of Pain, Sydney, 2005.8.24. 3. その他
- 14) 下山直人：がん治療に於ける支持療法の意義、「がん治療における緩和ケアチームの役割」、第三回日本臨床腫瘍学会、シンポジウム、横浜、2005.3.5. なし
- 15) 下山直人：トランスレーショナルリサーチと薬理学の役割、「EBMに基づく緩和医療実践のためのトランスレーショナルリサーチ」、第78回日本薬理学会年会、シンポジウム、横浜、2005.3.22. なし
- 16) 下山直人：がん疼痛対策の科学－現場で活かす基礎と臨床の進歩－「オピオイドの選択いつ・どのように・なぜ」、第43回日本癌

## 「遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発」3年間のまとめ

### テーラーメイド疼痛治療法開発のための μオピオイド受容体遺伝子多型解析と覚醒剤依存との相関解析、 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 神経薬理学教室)

#### 1. μオピオイド受容体遺伝子多型解析と覚醒剤依存との相関解析

##### A. 研究目的

μオピオイド受容体は、内因性のオピオイドペプチド並びにモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬が、鎮痛作用並びに依存形成、耐性形成、禁断症状といった様々な副作用を発現する上で、重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。さらに最近では、アルコールや覚醒剤などの麻薬性鎮痛薬以外の薬物に対する依存や精神疾患の一部にもμオピオイド受容体の関与が知られてきている(1-3)。

一方、ヒトゲノム配列の解析が進められるにつれ、多くの遺伝子多型の存在とそれら多型の一部がタンパク質の機能や発現に影響を与えることが報告されている。μオピオイド受容体遺伝子(*OPRM1*)上に存在する多型が、麻薬性鎮痛薬及び他の薬物による鎮痛作用並びに依存の形成に影響を与える可能性は十分に考えられる。μオピオイド受容体の遺伝子多型を解析することで、これらμオピオイド受容体を介した鎮痛・依存などの作用に個人差が生じる機構を解

明する有用な知見が得られることが期待される。そこで本研究では、日本人健常人のゲノムサンプルを用いμオピオイド受容体遺伝子多型の解析を行うと共に、近年、日本国内で深刻化している覚醒剤(メタンフェタミン:MAP)依存並びに覚醒剤精神病様症状との相関性を検討した。

##### B. 研究方法

###### ・研究対象

ゲノムサンプルは、日本人の健常人、並びにMAP依存患者(ICD-10-DCR: F15.2 and F15.5)より採取した血液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、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。集めたサンプルの平均年齢(35.9 ± 1.0)、性別(男:女=3:1)、並びに居住地分布は健常人とMAP依存患者群で差が見られなかった。

###### ・多型解析

まず、健常人44サンプルを用いて全エクソン領域(exon 1-4)、開始コドンより5'上流側 5.5 kbp、終止コドンより3'下流側 14



kbp、及び intron 2 全領域と intron 1, 3 の繰り返し配列を含む一部の領域に関して PCR-sequence 法を用いて解析を行った (Fig.1)。この解析において、高頻度で多型が見られた領域に関して、さらに例数を追加し解析を行い、多型頻度を推定した。相関解析においては、健常人 179 サンプル及び MAP 依存患者 128 サンプルに関して遺伝子多型の解析を行った。また、A118G 並びに IVS2+G691C の二つの SNP に関しては、これまでの多くの報告と異なる多型頻度が見られたため、さらに健常人の例数を増やして解析を行った。

#### ・覚醒剤精神病様症状における症例分類解析

臨床情報を基に MAP 依存患者を以下の 4 項目に関してグループに分け、解析を行った。

(1) Latency of psychosis (覚醒剤の使用開始から妄想・幻覚が発症するまでの期間) : 3 年以内に発症 (n = 54、平均年数 0.83 年)、3 年以上経過後に発症 (n = 53、平均年数 9.98 年)。(2) Prognosis of psychosis (覚醒剤の利用停止後、妄想・幻覚が持続する期間) : 1 ヶ月以内に消失 (n = 72)、1 ヶ月以上持続 (n = 43)。(3) Spontaneous relapse (再燃性の有無) : 再燃性が見られた群 (n = 86)、見られなかった群 (n = 42)。(4) Poly drug abuse (多剤乱用) : メタンフェタミンの単独乱用群 (n = 36)、アルコールやシンナー等に対する乱用歴があった群 (n = 49)、モルヒネ・ヘロイン・大麻等に乱用歴があった群 (n = 43)。また、MAP 依存患者のうち、各項目に関して臨床情報が得られなかった患者は、本解析より除外した。

#### ・統計解析

健常人と MAP 依存患者のサンプル間における多型頻度の有意差検定は、Chi-square test を用いて行い (有意水準  $\alpha = 0.05$ )、Bonferroni 補正を行った。また、検定を行った全ての多型に関しては Hardy-Weinberg 平衡にあることを確認した。連鎖不平衡 (LD) の解析並びにハプロタイプの推定には Arlequin program (<http://anthro.unige.ch/arlequin>) を用い、LD block の推定には HaploBlockFinder Version 0.7 (<http://cgi.uc.edu/cgi-bin/kzhang/haploBlockFinder.cgi>) を用いて行った。連鎖不平衡の程度を表す数値である  $D'$  値並びに  $r^2$  値に関しては、定義式に基づき、excel プログラムで計算した。

#### C. 結果

・日本人健常人における *OPRM* 遺伝子多型 健常人 44 サンプルを用いた解析により、既に報告のあった 3 つの一塩基多型 (SNP) を含め 98 の遺伝子多型を見いだした。日本人においては、翻訳領域の存在する多型は A118G (Asn40Asp) のみであり、これまで欧米人で報告されていた他の翻訳領域に存在する多型 (e.g. C17T) (4-8) は見られなかった。また、さらに高頻度の多型に関しサンプル数を増やして検討したところ、日本人でも見られた多型の頻度も欧米人と比較して有意に異なるものであった (日本人の多型頻度、A118G 45.6%、IVS2+G691C 81.9%。欧米人の多型頻度、A118G 7.5 - 25.8%、IVS2+G691C 42.5 - 53.3%) (Fig.1)。また、intron 3 内の一部多型と 3'非翻訳領域内に存在する一部多型で、

ほぼその発生が一致する完全連鎖不平衡の関係にある SNP 群が見いだされ、約 55kbp

にわたって存在する 27 の多型が完全に同時に見られた。

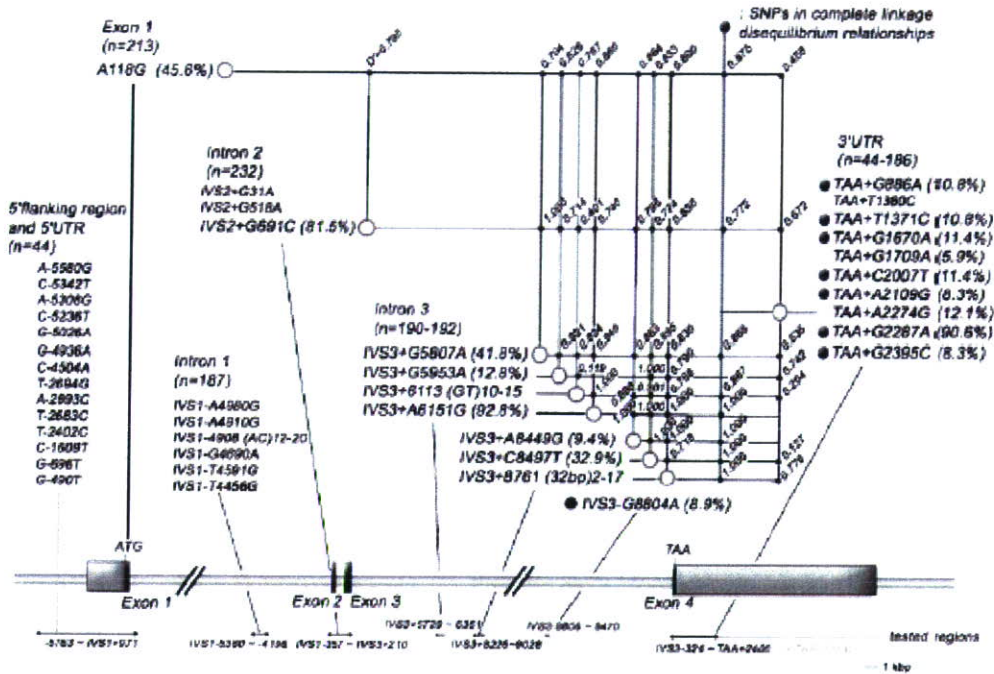


Fig. 1 日本人健常人における OPRM1 遺伝子多型の多型頻度と連鎖不平衡 (LD)。

図中ゲノム模式図の下に、今回解析した領域を示している。各多型横の括弧内の数値は多型頻度を、図中の直線の交差している点の右肩の数値は  $D'$  値を表している。TAA+2400 から TAA+13830 の間の多型は、例数が少ないため示していない。

さらに、それら完全連鎖不平衡の関係にある SNP 群を代表した TAA+A2109G を含めた、多型頻度 5%以上の高頻度 SNP に関して連鎖不平衡解析を行い、 $D'$  値並びに  $r^2$  値を算出したところ (Table 1)、 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子の全域にわたり広範囲で有意な連鎖不平衡が存在することが明らかとなった。



Locus	D'									
	A118G	IVS2 +G691C	IVS3 +G5807A	IVS3 +G5953A	IVS3 +A6151G	IVS3 +A8449G	IVS3 +C8497T	TAA +A2109G	TAA +A2274G	TAA +G2287A
A118G		0.795	0.704	0.626	0.866	0.884	0.633	0.875	0.458	0.890
IVS2 +G691C	0.125		1.000	0.714	0.746	0.795	0.775	0.772	0.672	0.795
IVS3 +G5807A	0.453	0.134		0.921	0.849	0.883	0.895	0.868	0.535	0.883
IVS3 +G5953A	0.052	0.341	0.102		0.023	0.009	1.000	0.034	0.742	0.009
IVS3 +A6151G	0.054	0.201	0.047	0.000		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
IVS3 +A8449G	0.069	0.284	0.063	0.000	0.001		1.000	1.000	1.000	0.967
IVS3 +C8497T	0.159	0.062	0.291	0.069	0.037	0.046		1.000	0.763	1.000
TAA +A2109G	0.061	0.241	0.055	0.001	0.892	0.901	0.042		1.000	1.000
TAA +A2274G	0.024	0.266	0.030	0.484	0.011	0.014	0.035	0.014		1.000
TAA +G2287A	0.070	0.284	0.063	0.000	0.800	0.934	0.046	0.989	0.014	

Table 1 OPRMI 遺伝子内の連鎖不平衡

明灰色のカラムは  $D'$  値  $> 0.7$  で有意であったもの、暗灰色のカラムは  $D'$  値並びに  $r^2$  値共に 0.7 以上で有意な連鎖不平衡であったものを示している。

さらに、これら 10 箇所の SNP データを用いた連鎖不平衡解析の結果から、OPRM 内には 4 つの LD block : (A) A118G を含むエクソン 1 の周辺領域、(B) IVS2+C691G を含むイントロン 2 からエクソン 3-イントロン 3 接合部下流約 5.9 kb までの全長 6.4 kb の領域、(C) IVS3+G5953A を含むエクソン 3-イントロン 3 接合部下流約 6 kb 付近の領域、(D) 他の SNP を全て含む、イントロン 3 から 3' 非翻訳領域にかけての少なくとも 23.4 kb の領域、が存在することが確認さ

れた。そこで、HaploBlockFinder Version 0.7 により推定された、それぞれの LD block を代表する 4 つの SNP に関して、相関解析を行った。

・MAP 依存患者を用いた OPRMI 遺伝子多型の相関解析

次に MAP 依存患者のサンプルを用い解析を行ったところ、intron 2 内に存在する SNP、IVS2+G691C に関して、その genotype 及び allele 頻度が健常人 (GG 3%, GC 31%, CC 66% : allelic frequency = 81.9%) と MAP 依存患者群 (GG 9%, GC 33%, CC 58% : allelic frequency = 74.8%) で有意に異なっていることが明らかとなった (Chi-square test,  $P = 0.023$  and  $P = 0.021$ ) (Table 2)。

Table 2 日本人健常人並びに MAP 依存患者における *OPRM1* 遺伝子多型頻度

Locus	Control subjects			MAP-dependent/psychotic subjects							
	Genotypic data		Allelic data	Genotypic data			Allelic data				
	number	allelic frequency	number	number	allelic frequency	P value	number	P value			
A118G	A	67 (0.31)	A	233 (0.55)	A	49 (0.38)	A	152 (0.59)			
	A/G	99 (0.46)	45.3%	G	193 (0.45)	A/G	54 (0.43)	40.6%	G	104 (0.41)	P = 0.23
	G	47 (0.22)				G	25 (0.19)	P = 0.43			
	total	213		total	426	total	128		total	256	
IVS2 +G691C	G	6 (0.03)	G	84 (0.18)	G	12 (0.09)	G	67 (0.26)			
	G/C	72 (0.31)	81.9%	C	380 (0.82)	G/C	43 (0.33)	73.8%	C	189 (0.74)	P = 0.011
	C	154 (0.66)				C	73 (0.57)	P = 0.012			
	total	232		464	total	128		total	256		
IVS3 +G5953A	G	135 (0.75)	G	311 (0.87)	G	96 (0.75)	G	220 (0.86)			
	A/G	41 (0.23)	13.1%	A	47 (0.13)	A/G	28 (0.22)	14.1%	A	36 (0.14)	P = 0.74
	A	3 (0.02)				A	4 (0.03)	P = 0.70			
	total	179		total	358	total	128		total	256	
IVS3 +A6151G	A	2 (0.01)	A	27 (0.08)	A	1 (0.01)	A	28 (0.11)			
	A/G	23 (0.13)	92.5%	G	331 (0.92)	A/G	26 (0.20)	89.1%	G	228 (0.89)	P = 0.15
	G	154 (0.86)				G	101 (0.79)	P = 0.21			
	total	179		total	358	total	128		total	256	

さらに、これら MAP 依存患者の臨床情報を基に覚醒剤精神病の発生時期・持続期間・再燃性、さらに多剤乱用に関して分類して、解析を行った(Table 3)。まず覚醒剤使用から妄想・幻覚を生じるようになるまでの期間(三年以内(n = 54)、それ以上(n = 53))で分類したところ、その期間が三年以内の群において健常人と比較し3つの SNP(A118G, IVS2+G691C and IVS3+A6151G)においてその多型頻度に有意な差が見られた。次に覚醒剤の使用を止めてからも妄想・幻覚が続いた期間(1ヶ月以内(n = 72)、1ヶ月以上(n = 43))で分類したところ、1ヶ月以内に妄想・幻覚が起こらなくなった群において健常人と比較して、IVS2+G691C の多型頻度に有意な差が見られた。さらに、再燃性の有無(有(n = 86)、無(n = 42))に関して分類し

たところ、再燃性が存在する群で健常人と比較して SNP IVS2+G691C において多型頻度に有意な差が見られた。これらの分類で有意であった群は、いずれも健常人と比較して多型頻度が少なかった。最後に、多剤乱用を指標として分類した。モルヒネ、ヘロイン、大麻など、他の薬物の乱用歴がある群(n = 43)並びにアルコールやシンナーなどに対して乱用歴を有する群(n = 49)と比較して、MAP にのみ乱用歴がある患者群(n = 36)において、健常人と比較して2つの SNP (IVS2+G691C and IVS3+C8497T)の多型頻度は有意に異なっていた。さらにこれらの解析に関して、Bonferroni 補正を行ったところ、覚醒剤の使用停止から妄想・幻覚が持続する期間においては、依然として有意な相関性が確認された。

Table 3 覚醒剤精神病様症状における分類と *OPRM1* 遺伝子多型との相関解析

Locus	Control subjects		MAP-dependent/psychotic subjects					
	number	frequency	group 1		group 2		group 3	
			number	frequency	number	frequency	number	frequency
(1) Latency of Psychosis			< 3 years			≥ 3 years		
A118G	A	67 (0.31)	25 (0.46)		20 (0.38)			
	A/G	99 (0.46) 45.3%	24 (0.44) 31.5%	P=	25 (0.47) 38.7%	P=		
	G	47 (0.22)	5 (0.09)	0.0404	8 (0.15)	0.4691		
	total	213	54		53			
IVS2 +G691C	G	6 (0.03)	6 (0.11)		5 (0.09)			
	G/C	72 (0.31) 81.9%	20 (0.37) 70.4%	P=	19 (0.36) 72.6%	P=		
	C	154 (0.66)	28 (0.52)	0.0085	29 (0.55)	0.0394		
	total	232	54		53			
IVS3 +A6151G	A	2 (0.01)	0 (0.00)		1 (0.019)			
	G/A	23 (0.13) 92.5%	15 (0.28) 86.1%	P=	7 (0.132) 91.5%	P=		
	G	154 (0.86)	39 (0.72)	0.0269	45 (0.849)	0.9060		
	total	179	54		53			
(2) Prognosis of Psychosis			transient			prolonged		
IVS2 +G691C	G	6 (0.03)	8 (0.11)		3 (0.07)			
	G/C	72 (0.31) 81.9%	27 (0.38) 70.1%	P=	13 (0.30) 77.9%	P=		
	C	154 (0.66)	37 (0.51)	0.0034	27 (0.63)	0.3303		
	total	232	72		43			
(3) Spontaneous Relapse			non-existent			existent		
IVS2 +G691C	G	6 (0.03)	6 (0.07)		5 (0.12)			
	G/C	72 (0.31) 81.9%	30 (0.35) 75.6%	P=	14 (0.33) 71.4%	P=		
	C	154 (0.66)	50 (0.58)	0.1250	23 (0.55)	0.0143		
	total	232	86		42			
(4) Poly-drug Abuse			none			easily accesible drug		drug difficult to obtain
IVS2 +G691C	G	6 (0.03)	5 (0.14)		3 (0.06)		1 (0.02)	
	G/C	72 (0.31) 81.9%	11 (0.31) 70.8%	P=	15 (0.31) 78.6%	P=	18 (0.42) 76.7%	P=
	C	154 (0.66)	20 (0.56)	0.0059	31 (0.63)	0.4401	24 (0.56)	0.3801
	total	232	36		49		43	

#### D. 考察

今回の研究において、これまで報告されてきた欧米人の *OPRM1* 内に存在する遺伝子多型頻度と比較し、日本人の多型頻度は大きく異なっており、あらためてそれぞれの人種を用いた多型解析の重要性を示唆する結果となった。また、*OPRM1* 内には強い連鎖不平衡が存在することが新たに明らかとなり、今後、この連鎖が何らかの疾患・症状に影響を与えているのか、さらなる検

討が必要である。

MAP 依存患者を臨床情報により分類し解析したところ、妄想・幻覚の発現時期、持続期間並びに再燃性の有無において、いくつかの SNP で有意な群が見られ、これらはいずれも健常人と比較して多型頻度が少なかった。このことは、メジャーアレルを持つ群の方が MAP に対して脆弱性を有することを示唆している。また、多剤乱用を形成している群は、遺伝子多型との相関性