

- Sekiyama, Y Yamada. Spinal cord stimulation ameliorates neuropathic pain-related sleep disorders. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3.20~23
- 08) Hirai A, Sumitani M, Obuchi M, Satoh K, Tomioka T, Yamada Y. Similarities of neuropathic pain descriptions in the McGill pain questionnaire between patients with 'classic' neuropathic pain and those with radiculopathy. IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting, Honolulu, 2010.3.20~23
- 09) 内田寛治、室屋充明、張京浩、森和彦、山田和彦、瀬戸泰之、伊藤伸子、山田芳嗣. 食道癌手術患者の侵襲に応じた好中球機能低下は術後早期回復に影響する. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸市, 2009.8.17
- 10) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. 難治性疼痛に対する神経リハビリテーション. ハンドセラピー学会. 東京, 2009.4月
- 11) 住谷昌彦、山田芳嗣、他. 脊髄刺激療法の効果発現における後索深部知覚伝達経路の関与 (single-case study). 第31回日本疼痛学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 12) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. CRPSに対する神経リハビリテーションとそのメカニズム. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 13) 桑島謙、山田芳嗣、他. ポストポリオ症候群に伴う疼痛に対するガバペンチンの使用経験. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 14) 佐藤可奈子、山田芳嗣、他. 眼窩先端症候群による顔面痛にガバペンチンが有効であった1症例. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 15) 庄田三希、山田芳嗣、他. Lipid Therapy シートの考案・普及とその評価. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 16) 大淵麻衣子、山田芳嗣、他. 神経障害性疼痛患者の客観的睡眠障害の評価と脊髄電気刺激療法の睡眠効率に対する効果. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 17) 平井絢子、山田芳嗣、他. Neuropathic pain inventory 日本語版を用いた脊髄損傷後疼痛に対する治療効果の評価 (症例報告). 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 18) 齋藤勇一郎、山田芳嗣、他. 透視下、第1肋骨上背側部への針先固定後の薬液注入による肩、上腕の鎮痛法. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 19) 関山裕詩、山田芳嗣、他. スルメイカ触腕腕神経叢モデル(Squid phantom)の超音波所見と穿刺感覚についての検討. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18
- 20) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. CRPSに対する神経リハビリテーションの可能性. 日本ペインクリニック学会北関東地方会群馬支部会. 前橋, 2009.11月
- 21) 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣. complex regional pain syndrome の中枢神経機能異常と新規治療. 日本臨床神経生理学学会. 北九州市, 2009.11月
- 22) 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、大竹祐子、山田芳嗣. 運動イメージを用いた脊髄損傷後疼痛の治療. 中部日本整形外科災害外科学会. 名古屋, 2010.4.10
- H. 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  
なし

## 臨床研究計画の作成と実施

分担研究者 小川節郎 日本大学医学部 麻酔科学講座 教授

## 研究要旨

がん性疼痛患者の中には、癌腫が末梢神経や神経叢、および脊髄・脳幹浸潤によって疼痛が生じている者や筋骨格系の悪性腫瘍によって四肢切断後に疼痛が生じている者がいる。このような疼痛はがん性神経障害性疼痛（cancer-related neuropathic pain）と呼ばれ麻薬性鎮痛薬に対して抵抗性を示す。がん性神経障害性疼痛を簡便にスクリーニングする方法は無く、がん性疼痛患者の中にどの程度の頻度で神経障害性疼痛が含まれるか？についての明確な調査はない。そこで、神経障害性疼痛を作成し次年度以降にその頻度を調べ、麻薬性鎮痛薬以外の抗うつ薬や抗痙攣薬等の鎮痛補助薬の早期導入の礎とする。

## A. 研究目的

がん性疼痛患者の中には、癌腫が末梢神経や神経叢、および脊髄・脳幹浸潤によって疼痛が生じている者や筋骨格系の悪性腫瘍によって四肢切断後に疼痛が生じている者がいる。このような疼痛はがん性神経障害性疼痛（cancer-related neuropathic pain）と呼ばれる。がん性神経障害性疼痛は、麻薬性鎮痛薬に対して抵抗性を示す一方、抗うつ薬や抗痙攣薬が有効なことも多い。抗うつ薬や抗痙攣薬はがん性疼痛を扱う内科医や外科医等の非疼痛専門医にとっては慣れない薬剤であり、その適切な投与時期等の決定に難渋することが多い。がん性神経障害性疼痛患者は、通常、「灼けるような（burning）」「ギックと走るような（shooting）」「しびれたような（numbness）」と形容される特徴的な痛みを訴えることが早期診断に繋がる。そこで、このような痛みの性質を基にしたスクリーニングツールを開発することによって神経障害性疼痛を対象とした治療導入が図られることを目的とする。

## B. 研究方法

麻酔科ペインクリニック専門医により国際疼痛学会の基準に従い、神経障害性疼痛または侵害受容性疼痛と確定診断された、1ヶ月以上の慢性的な疼痛を有する20歳以上の男女で、直近2回の疼痛発作時に、いずれもVisual analogue scale (VAS) で30以上の疼痛を有した補助なしで日本語の質問

票に対し回答できる患者を対象とした。なお、同意取得日の6ヶ月以内に神経破壊剤による神経ブロック治療を受療した患者（同一部位に同一方法で定期的な神経ブロックを受けている患者は可）、神経障害性疼痛であるが痛みの性質が異なるとされる神経根症と診断された患者、疼痛が複数の組織に由来すると診断された患者は除外した。

表2: 患者背景（診断名）

神経障害性疼痛診断名	人数	侵害受容性疼痛診断名	人数
帯状疱疹後神経痛	64	腰背部痛	38
外傷性末梢神経障害	24	変形性関節症	20
CRPS type 2	16	炎症性疼痛	11
脊髄性中脳性疼痛	12	癌性疼痛	10
三叉神経痛	10	炎症性関節症	7
幻肢痛・断端部痛	5	筋肉炎	7
脊髄神経根引抜損傷	4	その他	9
その他	14		

評価項目) 痛みの性質について、1) 針で刺されるような痛みがある（針でさされる）、2) 電気が走るような痛みがある（電気が走る）、3) 焼けるようなひりひりする痛みがある（焼ける/ひりひり）、4) しびれの強い痛みがある（しびれ）、5) 衣服が擦れたり、冷風に当たったりするだけで痛みが走る（衣服/冷風）、6) 痛みの部分の感覚が低下していたり、過敏になっていたりする（感覚低下/過敏）、7) 痛みの部分の皮膚がむくんだり、赤や赤紫に変色したりする（むくみ/変色）、の7項目の質問を「全くない」、「すこしある」、「ある」、「強

くある」、「非常に強くある」の5段階で調査した。また、痛みが日常生活に与える影響を、1) 痛みのせいで気分がひどく落ち込むことがあった(気分)、2) 痛みのせいで睡眠が十分にとれないことがあった(睡眠)、3) 痛みのせいで仕事や家事ができないことがあった(仕事など)、の3項目にてそれぞれ、「全くない」、「まれに」、「ときどき」、「ほとんどいつも」、「いつも」の5段階で評価した。さらに、患者のQOLや不安に関してSF-36とState Trait Anxiety Inventory (STAI)により調査した。なお、SF-36の下位尺度はすべて日本の国民標準値に基づいた得点に変換し評価した。

(倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会で承認を得て試験を開始した。

### C. 研究結果

神経障害性疼痛146例と侵害受容性疼痛92例の合計238例を解析対象とした。疼痛の性質に関する項目に関して、いずれの項目も神経障害性疼痛患者群で高かった。スコア合計値による、receiver operating characteristic (ROC) 曲線の曲線下面積 (AUC) は0.823であり、カットオフ値を9ポイントとすると、感度70%、特異度76%で神経障害性疼痛患者をスクリーニングできることが示された。

### D. 考察

本研究により得られた、簡便な自己記入式質問票によるスコアまたは補正スコアの合計値により、慢性疼痛における神経障害性疼痛素因を判別することが可能であることが示された。疼痛の質に関する7項目のスコアの合計値により、6~8ポイントを神経障害性疼痛の可能性を否定できない(感度88%、特異度52%:すなわち12%の見逃しと48%の疑陽性率)、9~11ポイントを神経障害性疼痛の可能性が高い(感度70%、特異度76%)、12ポイント以上を神経障害性疼痛の可能性がかなり高い(感度56%、特異度90%)

と判別できる。本研究において、侵害受容性疼痛に区分される虚血性疼痛患者の訴える痛みの性質が、神経障害性疼痛患者のものと類似していることが見いだされた。これらの患者では末梢血管の閉塞または狭窄により、広範囲の組織が虚血、低酸素、アシドーシスにさらされており、疼痛や感覚障害などの末梢神経障害の存在および中枢性の過敏化も報告されている<sup>15)</sup>。特に重症虚血肢を有する患者においては、神経障害性疼痛のスクリーニングツールである、S-LANSSにおいて神経障害性疼痛患者と判別されるスコアを示すことが報告されている<sup>16)</sup>。したがって、本スクリーニングスコアの作成において、これらの患者を除外したことは妥当であると考えられる。

### E. 結論

がん性疼痛の訴えの中に含まれる神経障害性疼痛をスクリーニングする質問票を開発した。項目の点数化によるカットオフ値は80%を超えており、スクリーニングツールとして妥当であると考えられる。今後、本研究班で行う遺伝子多型調査と神経障害性疼痛の発症機序に関する相関やがん性疼痛患者に神経障害性疼痛がどの程度の頻度で含まれているかの調査に繋げる。

### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 01) 小川節郎. 慢性疼痛と交感神経活動. ペインクリニック 30 : S50-s56, 2009
- 02) 小川節郎. 急性痛と慢性痛. 日本医師会雑誌 138 : 320-321, 2009
- 03) 小川節郎. Management of neuropathic pain in the pain clinic practice. 日本疼痛学会誌 24 : 179-189, 2009
- 04) 小川節郎. 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発. 日本ペインクリニック学会誌 (印刷準備中)

##### 2. 学会発表

- 01) 荒川一男, 小川節郎, 他. がん化学療法に伴う末梢神経障害に直線偏光近赤外線照射を試みた1症例. 第43回日本ペインクリニック学会. 名古屋, 2009.7.16~18

表3: スコアの合計値による、神経障害性疼痛スクリーニングの感度と特異度

スコア合計値	<4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15<
人数 (NeP/NoP)	12/38	5/10	10/7	6/6	11/9	7/4	8/4	5/5	10/4	12/2	14/1	5/2
感度	96.6	91.8	88.4	84.5	77.1	69.9	65.1	59.6	56.2	49.3	46.6	37.0
特異度	37.0	41.3	52.2	59.8	66.3	76.1	80.4	81.8	90.2	91.6	96.7	97.8

- 02) 後閑大、小川節郎、他。小児の難治性疼痛疾患患児6例の治療経験。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 03) 柏崎美保、小川節郎、他。帯状疱疹後痛に対するリン酸コデインの治療効果の検討。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 04) 小川節郎、NePスクリーニングツール研究会。慢性疼痛患者における神経障害性疼痛をスクリーニングするための質問票の開発。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 05) 上田要、小川節郎、他。CRPSの経過中に解離性障害によるものと推察される四肢の脱力を伴う意識障害を呈した1症例。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 06) 深野直子、小川節郎、他。長期治療中にABC症候群を呈した複合性局所疼痛症候群症例。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 07) 中村卓、小川節郎、他。難治性の肩こりに対する、トリガーポイント注射と葛根湯の治療経験。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 08) 水谷仁、小川節郎、他。非がん性慢性疼痛患者に対する医療用麻薬の使用状況。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 09) 渡部愛子、小川節郎、他。周術期のケタミン持続静脈内投与により幻肢痛がコントロールできた1例。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18
- 10) 加藤実、小川節郎、他。携帯式超音波探触子固定装置の開発経験。第43回日本ペインクリニック学会。名古屋，2009.7.16～18

H. 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  
なし

難治性疼痛の基礎研究と臨床研究の実施

分担研究者 眞下 節 大阪大学大学院医学系研究科 麻酔集中治療医学講座 教授

研究要旨

基礎的研究を通して、難治性疼痛である神経障害性疼痛から派生する情動異常の病態と発症メカニズムを解明する。今回、神経障害性疼痛から誘導されるうつ行動の発現には $\alpha 2A$ アドレノ受容体が深く関与していることを明らかにした。さらに、臨床的研究では多施設の共同研究（検討）を通して、CRPSの判定指標の臨床的有用性などについての検討と現在行われている治療法の評価を行った。また、難治性がん性疼痛および神経障害性疼痛に対する神経高周波熱凝固法・神経刺激法の開発を進めた。

A. 研究目的

- 1) 基礎的研究を通じた難治性疼痛の発症メカニズム解明：

神経障害性疼痛モデル動物における情動行動異常発症に対する $\alpha 2$ アドレノ受容体の関与。

- 2) 難治性疼痛に対する臨床研究：

①CRPSの判定指標と治療法のさらなる検討（多施設共同研究）

②難治性がん性疼痛・神経障害性疼痛に対する神経高周波熱凝固法・神経刺激法の開発。

B. 研究方法

- 1) 神経障害性疼痛モデル動物における情動行動異常発症に対する $\alpha 2$ アドレノ受容体の関与：

野生マウスと $\alpha 2$ 受容体変異マウスに静脈麻酔およびキセノン麻酔下に神経障害を作成し、疼痛と情動異常の発現を観察する。

- 2) 難治性疼痛に対する臨床研究：

①多施設共同研究によって作成したCRPS判定指標の更なる検討とその結果を基に現在行われている治療法の有用性を評価する。

②難治性がん性疼痛・神経障害性疼痛に対する治療法として海外で臨床応用が開始された新しい神経高周波熱凝固法・神経刺激法について、日本人に適した方法を検討・開発し、さらに他の難治性疼痛への応用についても検討する。

（倫理面への配慮）

変異マウスの作成等に関しては大学部局のガイドラインに従って行う。臨床研究では臨床研究に関

する倫理指針にしたがって患者へのインフォームド・コンセント等を適正に行う。

C. 研究結果

1) 神経障害性疼痛から誘導されるうつ行動の発現には神経障害時の麻酔法とは関連せずに $\alpha 2A$ アドレノ受容体が深く関与していることが明らかになった。

2) ①多施設共同研究によって作成したCRPS判定指標の使用結果について統計解析を実施中である。また臨床的有用性などについて多施設からの意見を集積中である。

②治療器剤を米国から輸入し臨床研究の準備を遂行中である。

D. 考察

1) 神経障害性疼痛が慢性化すると種々の情動異常が出現し、疼痛増悪と難治化を引き起こす。情動異常の発症メカニズムを解明し、新しい治療法を開発することが重要である。

2) 新しく作成されたCRPS判定指標についての問題点について整理し、従来の治療法の有効性を評価することが重要である。また、難治性がん性疼痛に対する治療法の選択肢を少しでも増やすための臨床研究整備が重要である。

E. 結論

1) 神経障害性疼痛が持続すると $\alpha 2A$ アドレノ受容体が関与する情動異常のうつ行動が出現する。

2) 多施設共同研究によって作成したCRPS判定指標には更なる検討が必要である。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 01) Chang C, Uchiyama A, Ma L, Mashimo T, Fujino Y. A Comparison of the effects on respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits, *Anesth Analg* 109: 84-9, 2009
- 02) Shibuta S, Mashimo T, et al. Small temperature variations alter edaravone-induced neuroprotection on cortical cultures exposed to prolonged hypoxic episodes, *Brit J Anesth*, 104(1): 52-8, 2010
- 03) Nakai K, Nakae A, Oba S, Mashimo T, Ueda K. P2X4 receptor expression in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuroreport* 2010; 21: 559-63
- 04) 眞下 節, 柴田政彦編集. 複合性局所疼痛症候群 (CRPS (complex regional pain syndrome) 、真興交易(株) 医書出版部、東京、2010
- 05) 柴田政彦、住谷昌彦、眞下 節. 神経障害性疼痛 CRPS、*Clinical Neuroscience* 27:528-9、2009

### 2. 学会発表

- 01) A. Nakae, K. Nakai, T. Mashimo, et al. The snoRNA RBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin 2C receptor in the rat orofacial neuropathic pain model. *Neuroscience Annual Meeting* 2009
- 02) Matsuda Y, Tsuneto S, Mashimo T, et al. The cancer pain syndromes associated with refractory pain required high dose opioid use or multiple drug therapy. *EAPC Congress* 2009
- 03) 柴田政彦、斉藤洋一、眞下 節、他5名. 難治性求心路遮断痛に対する脊髄後根進入部破壊術 (DREZ-lesion) 11例の治療成績. 日本ペインクリニック学会 2009
- 04) 井上隆弥、安部剛志、眞下 節、他7名. ガッセル神経節ブロック高周波熱凝固法 (GGB) :

ブロックの効果と閾値に関する研究. 日本ペインクリニック学会 2009

- 05) 柚木圭子、柴田政彦、眞下 節、他6名. 脊髄硬膜外電気刺激法が有効であった化学療法後の末梢神経損傷後の抹消神経障害性疼痛. 日本ペインクリニック学会 2009
- 06) 植松弘進、柴田政彦、眞下 節、他4名. 脳機能画像による痛覚認知機構の解析—筋由来の痛みと皮膚由来の痛みの比較検討—. 日本慢性疼痛学会 2009

## H. 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  
なし

分担研究者 細川豊史 京都府立医科大学大学院医学系研究科 麻酔科学 准教授

### 研究概要

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs: Non-steroidal Antiinflammatory Drugs)による除痛困難な“がん性疼痛”に対する第一選択の鎮痛薬は、いまだ強力な鎮痛作用を持つモルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬（オピオイド）である。ところが、この汎用されているオピオイドの鎮痛効果や依存、耐性、嘔気・嘔吐、消化管機能低下などの副作用出現には個人差があることが臨床的に知られている。その理由に、がん性疼痛患者の遺伝子多型による疼痛・副作用関連遺伝子の個人差の関与が多々であるとの考えが臨床の現場で主流となりつつある。しかし、その内容は解明されておらず、早急な分子遺伝学的手法を用いた「がん性疼痛患者の遺伝子多型による疼痛・副作用関連遺伝子の個人差の関与」に関する研究推進が熱望されている。この研究は、関連遺伝子の個人差の関与を解明し、痛みと治療に伴う副作用に苦しむがん性疼痛患者に対するオーダーメイドの疼痛治療の道を開くことを目的とする研究である。

#### A. 研究目的

疼痛は、医療現場において第五のバイタルサインとして挙げられており最も頻繁に見られる病態でありながら、分子遺伝学的手法を用いた病態の解明、治療法の開発は他の医学分野に比較して遅れている。癌などに伴う激しい疼痛に対する第一選択の鎮痛薬は、いまだ強力な鎮痛作用を持つモルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬である。しかし、これら麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果や依存、耐性などの副作用出現には個人差があり、临床上、このような個人差が効果的な疼痛治療を妨げている大きな原因の一つである。本研究では、疼痛・副作用関連遺伝子の個人差とがん性疼痛患者の鎮痛薬の効果（麻薬性鎮痛薬の必要量）および副作用出現との関連を検討し、オーダーメイドの疼痛治療への道を拓くことを目的とする。

#### B. 研究方法

1) 文書により同意の得られたがん性疼痛患者より採取した末梢血約10mlまたは口腔粘膜細胞（口腔からスワブを用いて採取）の試料は各施設の保冷場所に保管し、速やかにDNA解析委託研究先である株式会社 医学生物学研究所（スタージェン社；G&Gサイエンス社を含む）へ依頼し、解析結果の開示先を東京大学医学部附属病院 麻酔科・

痛みセンター 住谷昌彦とする。この際、試料の匿名化を行い個人情報の保護に留意する。採血にあたっては通常診療範囲内での採血時に本研究のためにDNA解析用の血液試料を少量であるが採取することとする。

2) 疼痛強度の自己評価には、Visual Analog Scales(VAS)、Brief Pain Inventory (BPI) 日本語版、McGill Pain Questionnaire (MPQ) 日本語版などのアンケート式評価尺度を用いて行う。

3) がん性疼痛の質的診断（疼痛の原因検索）として、画像診断および神経障害性疼痛スクリーニングツール日本語版を用いる。画像診断については通常の診療範囲を超えた画像検索は行わないものとする。

4) 麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果を投与前の疼痛レベルと疼痛緩和に必要な投与量により評価する。

5) 麻薬性鎮痛薬の副作用である、嘔気、眠気、便秘、口渇等の重症度と頻度の評価を行う。

6) ゲノム情報の解析は、連鎖解析、連鎖不平衡解析、ケース・コントロールスタディ（関連解析）を行い、結果の解釈に連鎖不平衡ブロックを参考にする。

7) 遺伝子多型の解析はSingle Nucleotide Polymorphisms (SNPs)を対象とし約100万SNPsについて検討する。特に注目する遺伝子は、

オピオイド、鎮痛、炎症、痛覚遺伝に関与する OPRM1/OPRD1(オピオイド受容体遺伝子)、COMT(モノアミン系神経伝達物質の代謝酵素遺伝子)、TRPV1/TRPA1(TRP受容体family遺伝子)、FAAH(内因性カンナビノイド代謝酵素遺伝子)、GCH1(ドーパミン/セロトニン生成関連酵素遺伝子)、IL1RN/IL1A/IL1B (Interleukin-1関連遺伝子)、MC1R(メラノコルチン1受容体遺伝子)、CYP2D6(チトクロームP450関連遺伝子)、ABCB1(P-Glycoprotein 関連遺伝子)、UGT(UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子)、GIRK(G蛋白質活性型内向き整流K<sup>+</sup>チャンネル)である。

予定症例数：がん性疼痛患者 全体で100例 本学では8～10例

(倫理面への配慮)

本研究は当施設の倫理委員会によって承認されており、ヘルシンキ宣言のすべての医学研究のための基本原則に則って実施される。患者の安全と福利に対する配慮が何よりも優先され、本研究への協力または参加拒否のいずれによっても、一切患者は不利益を被らないよう配慮される。この精神に則り、本研究の実施にあたっては、十分なインフォームド・コンセントの後、患者の自由意思により、参加・協力について。口頭および書面にて、同意を得る。

たとえ同意取得後であっても、途中で患者が拒否したり、医師が患者の研究への参加継続が困難と判断された場合は、ただちに患者の福利を優先し、投薬治療などの医療処置を速やかに行う。

患者の個人情報情報は個人情報管理者である教授・三木恒治が責任を持って管理し、情報をパソコンで管理する場合はネットワークから隔離された状態で管理する。また氏名など個人を特定できる情報は連結可能匿名化を行い登録とする。

症例チェックシートの作成、被験者のデータの取り扱い等については、被験者のプライバシーの保護に配慮し被験者の氏名やイニシャルは使用せず、各研究実施機関での規定に則り被験者識別コード(整理番号)で特定したのちに、主たる研究機関である東京大学に症例チェックシートおよび生体試料を別々に郵送する。東京大学調査分担医師の東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター 住谷昌彦助教は、東京大学医学系研究科個人識別情報匿名化室によって被験者識別コード化された症例チェックシートおよび生体試料を各研究実施機関からのチェックシートおよ

び生体試料とともに金庫で保管する。患者の生体試料から得られた遺伝子多型についての情報は東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター内で住谷昌彦 助教が管理するが、これには被験者識別コードのみで表現されているため個人を特定することは出来ない。

#### C. 研究結果

嘔気・嘔吐、便秘、搔痒感等の副作用発現、また、依存の発生、高用量のオピオイド使用が必要とされる症例においてゲノム情報の解析により、関連遺伝子の個人差の関与が明白になると期待される。現在、研究が進行、結果の解析中である。

#### D. 考察

結果の解析中であるため、次回報告において考察は記すこととする。

#### E. 結論

本研究のデータ解析は、オピオイドによるがん性疼痛緩和に伴う、副作用、合併症のコントロールに寄与するものであり、当施設も含めた、全参加施設のデータ解析が待たれるところである。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 01) Y. Kanbayashi, A Okamoto, T. Ohkaru, T. Hosokawa, T. Takagi. Statistical validation of the relationships of cancer pain relief with various factors using ordered logistic regression analysis. Clinical Journal of Pain 25(1):65-72, 2009
- 02) 細川豊史. CRPSの疫学. 複合性局所疼痛症群; CRPS. 編集; 眞下 節, 柴田政彦. 真興交易医書出版部. 28-32, 2009. 9. 25
- 03) 細川豊史. 特集「神経障害性疼痛」、疼痛(痛み)の概念. 臨床神経科学 27 (5) :488-489, 2009
- 04) 上野博司, 細川豊史. 4. がん疼痛緩和のポイント、薬物による除痛の進め方. 臨床腫瘍ブラクティス 5 (2) :122-128, 2009.
- 05) 深澤圭太, 細川豊史. 腰椎後枝内側枝高周波熱凝固法、透視下神経ブロック法. 編集; 大

- 瀬戸清茂、医学書院、123-126、2009. 6. 15
- 06) 上野博司、細川豊史. 仙骨部神経根ブロック、透視下神経ブロック法. 編集;大瀬戸清茂、医学書院、134-137、2009. 6. 15
- 07) 細川豊史. Q19「非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)について教えてください」、一般病棟でできる緩和ケアQ&A 改訂版、編集;堀夏樹、小澤桂子. 総合医学社、40-41、2010. 2. 13
- 08) 細川康二、細川豊史. 6. 術後疼痛、NSAIDsの選び方・使い方ハンドブック. 佐野統、編集、羊土社. 237-243、2010. 4. 5
- 09) 細川豊史. 第1章 概論 1. 定義と臨床的特徴 2-4、2. 分類 5-9 3. 疫学 10-12、第3章 治療 2. 抗うつ薬 57-63、5 脊髄刺激療法 99-103、神経障害性疼痛診療ガイドブック、編集;小川節郎、南山堂、2010. 4. 10
- 10) 上野博司、原田秋穂、細川豊史. 自己免疫能を向上させるためにさまざまな手段を用いて疼痛コントロールを. *Lisa* 16 (9) : 894-899, 2009.
- 11) 細川豊史. VII. 幻肢痛, B. 治療法, 5) 幻肢痛、断端痛に対する神経ブロックの効果. *ペインクリニック* 30(10)別冊秋号 : S579-S582, 2009.
- 12) 細川豊史. VI. 帯状疱疹後神経痛, C. インターベンショナル治療, 4) 帯状疱疹の痛みと帯状疱疹後神経痛に対する低反応レベルレーザー照射療法. *ペインクリニック* 30(10)別冊秋号 : S511-S519, 2009.
- 13) 深澤圭太、細川豊史. 特集「疼痛治療に用いられる話題の診断機器と治療機器」、硬膜外脊髄刺激療法、麻酔 58 (11) : 1393-1400、2009
- 14) 柿原 健、細川豊史、原田秋穂. 特集「神経刺激療法の最近の展開」、経皮的電氣的神経刺激療法 (TENS). *ペインクリニック* 30(12) : 1649-1656, 2009
- 15) 上野博司、深澤圭太、原田秋穂、細川豊史. エピドラスコピーの合併症・偶発症、*日本臨床麻酔学会誌* 30 (2) : 297-303、2010
- 16) Izumi Y, Amaya F, Hosokawa K, Ueno H, Hosokawa T, Hashimoto S, Tanaka F. Five-day pain management regimen using patient-controlled analgesia facilitates early ambulation after cardiac surgery. *Japanese Society of Anesthesiologists Accepted*:26, 2010.
2. 学会発表
- 01) 上野博司、細川豊史. 典型的群発頭痛の1症例—群発頭痛の効果的療法についての検討—. *日本慢性疼痛学会*. 2009. 2. 28
- 02) 小西洋子、神林祐子、岡田耕二、藤本早和子、細川豊史. 「京都府がん診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会」成果の評価について. 第14回日本緩和医療学会学術大会 (大阪) 2009. 6. 19
- 03) 深澤圭太、細川豊史, 上野博司, 大西佳子, 須藤由香里, 原田秋穂, 清水文浩, 深澤まどか, 柿原健. 頭頸部がん患者の疼痛管理. *日本ペインクリニック学会第43回大会*, 名古屋, 2009. 7. 1
- 04) 石井祥代, 上野博司, 大西佳子, 深澤圭太, 細川豊史. 慢性疼痛におけるピットフォール. *日本ペインクリニック学会第43回大会*, 名古屋, 2009. 7. 17
- 05) 原田秋穂, 細川豊史, 大森美佐子, 山下智充, 柿原健, 上野博司, 深澤圭太, 清水文浩, 須藤由香里, 大西佳子. 診断困難であった仙腸関節症. *日本ペインクリニック学会第43回大会*, 名古屋, 2009. 7. 17
- 06) 大西佳子, 深澤圭太, 上野博司, 須藤由香里, 牧野朝子, 細川豊史. 慢性会陰部痛・肛門部痛患者の治療経験. *日本ペインクリニック学会第43回大会*, 名古屋, 2009. 7. 17
- 07) 牧野朝子, 大西佳子, 原田秋穂, 大森美佐子, 小西千陽, 細川豊史. 糖尿病性神経障害による痛みで当外来を受診した患者15例の検討. *日本ペインクリニック学会第43回大会*, 名古屋, 2009. 7. 17
- 08) 上野博司, 深澤圭太, 大西佳子, 須藤由香里, 原田秋穂, 山下智充, 大森美佐子, 柿原健, 梅内貴子, 細川豊史. 超音波ガイド下ブロック施行時に局所麻酔薬中毒症状を来した症例についての検討. *日本ペインクリニック学会第43回大会*, 名古屋, 2009. 7. 18
- 09) 深澤まどか, 細川豊史, 深澤圭太, 上野博司, 大西佳子, 須藤由香里, 原田秋穂, 清水文浩, 柿原健. 小児悪性腫瘍患者の疼痛管理. *日本ペインクリニック学会第43回大会*, 名古屋,

2009. 7. 18

- 10) 藤原昭宏, 藤本蓮風, 細川豊史. 中医学的鍼灸治療によって治癒できた難治性膝痛の症例. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009. 7. 18
- 11) 須藤由香里, 上野博司, 深澤圭太, 大西佳子, 原田秋穂, 細川豊史. 当院における非定型顔面痛症例の検討. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009. 7. 18
- 12) 清水文浩, 深澤圭太, 大西佳子, 原田秋穂, 須藤由香里, 細川豊史. 当院における大後頭三叉神経症候群について. 日本ペインクリニック学会第43回大会, 名古屋, 2009. 7. 18
- 13) 深澤圭太, 細川豊史. エコーガイド下仙腸関節ブロックの有用性. 39回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010/02/26
- 14) 上野博司, 細川豊史. 急性脳血管障害との鑑別を要した特発性脳脊髄液減少症の1症例. 39回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010/02/26

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し

オピオイド受容体に関する基礎研究の実施

分担研究者 植田弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学 教授

研究要旨

神経障害性疼痛の性質を有するがん性疼痛では、麻薬性鎮痛薬感受性の低下が認められる。これまでに我々は、このオピオイド抵抗性を担う分子基盤として一次知覚神経におけるオピオイド $\mu$ 受容体の発現低下の関与を明らかにしている。そこで本研究は、神経損傷によるオピオイド $\mu$ 受容体の転写抑制制御機構を解明し、今後の橋渡し研究のシーズを提供するとともに、鎮痛補助薬の開発に展開することを目標とする。

A. 研究目的

がん性疼痛は炎症性疼痛と神経障害性疼痛の性質を有する。炎症性疼痛はオピオイドがほぼ完全に抑制することができるが、神経障害性疼痛ではモルヒネによる鎮痛効果は限定的であることから、がん性疼痛治療をより効率的にするには、そのメカニズムとメカニズムを基礎とした治療戦略が重要である。我々はこれまでの研究から、神経障害性疼痛においてモルヒネ鎮痛が限定的であることは、無髄C線維に存在するオピオイド $\mu$ 受容体(MOP)が神経損傷に伴い長期間に発現低下することと関連があることを報告してきた。一般に神経障害性疼痛時には有髄A線維上に発現する多くの疼痛関連鍵分子の遺伝子発現上昇が観察されるが、無髄C線維では逆に抑制されることが多い。従って、このような発現低下はMOPに限ったものでなく、共通する転写制御機構と関連することが示唆される。本研究ではこのような視点のもと、MOP遺伝子がサイレンサーエレメントNRSEを有することに着目し、神経特異的転写抑制因子NRSFを介するエピジェネティクス転写抑制制御機構の関与について分子生物学的研究を行った。

B. 研究方法

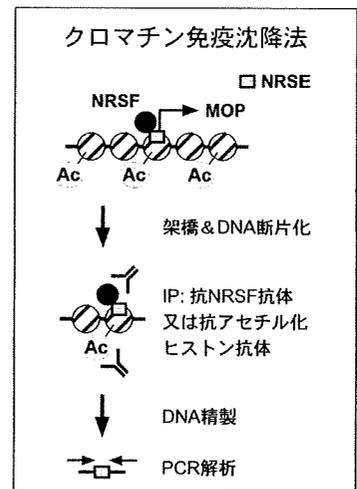
1) 遺伝子および蛋白質発現解析

C57BL/6J系雄性マウスを用いて、坐骨神経の部分結紮による神経障害性神経因性疼痛モデルを作製した。脊髄後根神経節 (DRG) において、遺伝子発現を定量的リアルタイムPCR法により、蛋白質発現を生化学的及び免疫組織化学的手法により解析した。

2) エピジェネティクス解析

MOP遺伝子のNRSE配列におけるNRSF結合およびヒス

トンアセチル化修飾について、各特異的抗体を用いたクロマチン免疫沈降法 (ChIP) により解析した (右図)。(倫理面への配慮) 実験動物の適切な飼育環境を整えると共に、逃亡防止措置など安全対策は万全である。こ



れらの対応に基づき、本研究は、長崎大学組換えDNA実験安全委員会及び長崎大学動物実験委員会における承認を得ている。

C. 研究結果

1) 神経損傷によるNRSFの長期的発現増加

神経損傷後のDRGにおいて、MOP遺伝子の長期的発現低下が観察された。これに対してNRSF遺伝子発現は、神経損傷により持続的に増加することを見出した。また、NRSF発現増加は蛋白質レベルにおいても観察され、さらにはこの発現増加がDRG神経細胞において生じることを明らかにした。

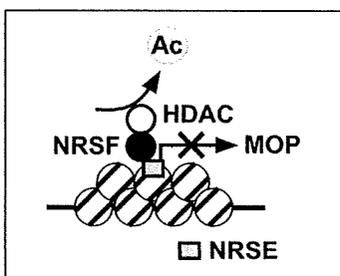
2) MOP遺伝子におけるNRSFを介するエピジェネティクス変調

MOP遺伝子の開始コドンを含む領域に存在するNRSE配列において、神経損傷後ではNRSF結合量が増加することをChIP解析により明らかにした。一方、NRSFはヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) をリクルートすることにより、標的遺伝子の転写を抑制する

ことが知られる。本研究では、MOP遺伝子のNRSE配列におけるヒストンアセチル化が、神経損傷により顕著に低下することを見出した。

#### D. 考察

本研究では、神経損傷後におけるMOP発現低下が遺伝子転写レベルで制御されていることを見出した。さらに神経損傷後では、転写抑制因子NRSFが長期的に発現増加しており、同時にMOP遺伝子のNRSE配列におけるNRSFの結合量増加およびヒストンアセチル化の低下が観察された。これらの結果は、神経損傷がNRSF-HDAC転写抑制複合体を介したエピジェネティクス機構により、MOP遺伝子を転写抑制状態に誘導することを強く示唆している（右図）。



今後はこの仮説を証明するために、アンチセンス法を用いてNRSFをノックダウンし、MOP遺伝子発現およびモルヒネ鎮痛が回復するかどうかの検討を行うことを計画している。さらには、神経損傷後の無髄C線維において発現低下を示す疼痛関連遺伝子群についても解析を行い、NRSFが“共通する転写抑制制御機構”として機能するかどうかを評価する。

#### E. 結論

本研究では、神経障害性神経因性疼痛の特徴であるモルヒネ抵抗性の分子基盤において、NRSFによるエピジェネティクス転写抑制機構が重要な役割を果たすことが強く示唆された。本研究により得られる成果は、エピジェネティクス機構を標的とした、新規の鎮痛補助薬の開発に繋がることが期待される。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 01) Matsushita Y, Ueda H, Curcumin blocks chronic morphine analgesic tolerance and brain-derived neurotrophic factor upregulation. *Neuroreport* 20:63-68, 2009.
- 02) Uchida H, Matsumoto M, Ueda H, Profiling of BoNT/C3-reversible gene expression induced by lysophosphatidic acid: ephrinB1 gene up-regulation underlying neuropathic hyperalgesia and allodynia. *Neurochem Int.*

54:215-221, 2009.

- 03) Ma L, Matsumoto M, Xie W, Inoue M, Ueda H, Evidence for lysophosphatidic acid 1 receptor signaling in the early phase of neuropathic pain mechanisms in experiments using Ki-16425, a lysophosphatidic acid 1. *J Neurochem.* 109:603-610, 2009.
- 04) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Chun J, Aoki J, Ueda H, Lysophosphatidic acid-3 receptor-mediated feed-forward production of lysophosphatidic acid: an initiator of nerve injury-induced neuropathic pain. *Mol Pain.* 5:64, 2009.
- 05) Matsumoto M, Kondo S, Usdin TB, Ueda H, Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. *J Neurochem.* 112:521-530, 2010.
- 06) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Aoki J, Ueda H, Evidence for *De Novo* Synthesis of Lysophosphatidic Acid in the Spinal Cord through Phospholipase A2 and Autotaxin in Nerve Injury-induced Neuropathic Pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010, in press.
- 07) Nishiyori M, Nagai J, Nakazawa T, Ueda H, Absence of morphine analgesia and its underlying descending serotonergic activation in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Neurosci Lett.* 472:184-187, 2010.
- 08) Uchida H, Sasaki K, Ma L, Ueda H, Neuron-restrictive silencer factor causes epigenetic silencing of Kv4.3 gene after peripheral nerve injury. *Neuroscience.* 166:1-4, 2010.
- 09) Xie W, Uchida H, Nagai J, Ueda M, Chun J, Ueda H, Calpain-mediated down-regulation of myelin-associated glycoprotein in lysophosphatidic acid-induced neuropathic pain. *J Neurochem.* 2010, in press.
- 10) Ueda H, Ueda M, Mechanisms underlying Morphine analgesic tolerance and dependence-plasticity in opioid receptor signaling, trafficking and neural networks. *Frontiers in Bioscience,* 14:5260-72, 2009.
- 11) Ueda H, Anti-opioid glutamate-NMDA recept

or system underlying morphine analgesic tolerance. Editor: Dr. Jianren Mao, Book, Opioid-Induced Hyperalgesia, 2009

- 12) 植田弘師、松下洋輔、オピオイド耐性機構に関するグルタミン酸-NMDA受容体アンチオピオイド機構. 麻酔 58(9): 1136-1142, 2009.
- 13) 植田弘師、永井潤、II 神経障害性疼痛に関する基礎研究、9) リゾホスファチジン酸誘発性神経障害性疼痛、ペインクリニック 30 (別冊春号) : s81-86、2009.
- 14) 植田弘師、内田仁司、神経障害性疼痛を担うフィードフォワード増幅機構、ペインクリニック 30:1539-1544, 2009.
- 15) 植田弘師、関野有紀、神経傷害性疼痛におけるリゾリン脂質の産生と病態生理機構、生体の科学 60:490-491, 2009.
- 16) 植田弘師、松本みさき、化学療法に伴う神経因性疼痛メカニズム、日本整形外科学会雑誌 84: 24-30, 2010.
- 17) 植田弘師、戸田一雄、「わかる痛み学」(著書) pp1-177、ブレーン出版、東京、2009.

## 2. 学会発表

- 1) 植田弘師、神経の可塑性について—慢性疼痛機構におけるフィードフォワード増幅機構、第23回日本ニューロモジュレーション学会、2009年6月、東京
- 2) 植田弘師、神経因性疼痛とリゾホスファチジン酸合成、第31回日本疼痛学会、2009年7月、名古屋
- 3) 植田弘師、慢性痛における神経可塑性を担うエピジェネティクス異常、第32回日本神経科学大会、2009年9月、名古屋
- 4) 植田弘師、慢性痛における神経可塑性を担うエピジェネティクス異常、第32回日本神経科学大会、2009年9月、名古屋
- 5) 澤智華、山野嘉久、藤井亮爾、岡寛、清野研一郎、植田弘師、青木淳賢、西岡久寿樹、線維筋痛症患者における血清中リゾホスファチジルコリン濃度の上昇、第1回日本線維筋痛症学会、2009年10月、大阪
- 6) 西依倫子、線維筋痛症モデルとしてのICSモデルの有用性、第1回日本線維筋痛症学会、2009年10月、大阪
- 7) 永井潤、植田弘師、リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛と視床痛-ミクログリア関与の相違、

- 第82回日本生化学大会、2009年10月、神戸
- 8) 小川智世、Sebok Kumar Halder、永井潤、植田弘師、リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛-ミクログリアの関与の有無、第82回日本生化学大会、2009年10月、神戸
- 9) 馬琳、井上誠、永井潤、矢野亮、Jerold Chun、青木淳賢、植田弘師、リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛-オートタキシンを介する生合成機構と病態発現における関与、第82回日本生化学大会、2009年10月、神戸
- 10) 謝維嬌、小川智世、永井潤、矢野亮、植田弘師、リゾホスファチジン酸と神経因性疼痛-脱髄の関与と分子機構、第82回日本生化学大会、2009年10月、神戸
- 11) 植村朋香、藤田亮介、黒須洋、植田弘師、リゾホスファチジン酸によるミクログリア活性化とATP遊離を介する間接的BDNF産生機構、第82回日本生化学大会、2009年10月、神戸
- 12) 内田仁司、植田弘師、慢性痛における神経可塑性を担うエピジェネティクス異常、第26回日本薬学会九州支部総会、2009年12月、福岡
- 13) 永井潤、植田弘師、神経障害によるリゾホスファチジン酸依存的な後根神経特異的脱髄に関する研究、第26回日本薬学会九州支部総会、2009年12月、福岡
- 14) 三浦 裕、松下洋輔、植田弘師、エピジェネティクス制御物質クルクミンによるモルヒネ鎮痛耐性の抑制とBDNF発現調節、第26回日本薬学会九州支部総会、2009年12月、福岡
- 15) 植田弘師、慢性疼痛時の神経可塑性を担うリゾホスファチジン酸、第39回日本慢性疼痛学会、2010年2月、東京
- 16) 植田弘師、西依倫子、線維筋痛症治療へのシーズ創出、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 17) 西依倫子、植田弘師、繰り返し低温ストレス(ICS)によるマウス線維筋痛症モデルの作成と正当性の薬理的検証、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 18) 西依倫子、小川智世、植田弘師、線維筋痛症モデルとしての繰り返し低温ストレス(ICS)マウスにおける塩酸ピロカルピンの鎮痛効果、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪
- 19) 佐々木恵太、植田弘師、In vivo electropora

tion法を用いたmuオピオイド受容体遺伝子の脳局所導入とモルヒネ鎮痛の特異性、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪

20) 内田仁司、植田弘師、神経因性疼痛を担う疼痛関連遺伝子のエピジェネティクス異常、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪

21) 永井潤、植田弘師、神経因性疼痛を担うリゾホスファチジン酸特異的脱髄、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪

22) 永井潤、馬琳、植田弘師、神経因性疼痛の初発分子機構を担うリゾホスファチジン酸(LPA)ミクログリア活性化における関与、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

新規鎮痛物質の基礎的研究

分担研究者 廣瀬宗孝 福井大学医学部麻酔・蘇生学 准教授

研究要旨

TrkA活性抑制作用をもつ細胞膜透過性ペプチドが、完全フロイトアジュバントを用いたラットの炎症性疼痛モデルを抑制した。後根神経節細胞におけるTRPV1の発現増加も抑制した。

A. 研究目的

TrkA活性抑制作用をもつ細胞膜透過性ペプチド（YGRKKRRQRRR-acp-SRDIYSTDY YR: IPTRK3と命名）が、動物の痛みモデルにおいて鎮痛作用を持つかどうかを検討した。

B. 研究方法

ラット足底部への完全フロイトアジュバント（CFA）を皮下投与する炎症痛モデルを作成した。CFA投与後の炎症部位に、IPTRK3を皮下投与し、熱刺激に対する疼痛過敏反応と、機械刺激に対する疼痛過敏反応を調べた。また後根神経節細胞におけるTRPV1の発現の及ぼす影響を検討した。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

IPTRK3は、ラット炎症痛モデルにおける熱刺激に対する疼痛過敏反応と、機械刺激に対する疼痛過敏反応を共に抑制した。

後根神経節細胞におけるTRPV1の発現増加も抑制した。

D. 考察

CFAによる疼痛過敏は、後根神経節細胞におけるTRPV1の発現増加などによる一次知覚神経の末梢性感作を伴うが、IPTRK3は末梢神経におけるTrkAチロシンキナーゼ活性を抑制することにより、疼痛過敏を抑制した可能性がある。

E. 結論

IPTRK3は、炎症性痛に対する新しい鎮痛薬となる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

01) Kato M, Abe M, Kuroda Y, Hirose M, Nakano M, Handa T. Synthetic pentapeptides inhibiting autophosphorylation of insulin receptor in a non-ATP-competitive mechanism. J Pept Sci 15:327-36, 2009

02) Ueda K, Hirose M, Murata E, Takatori M, Ueda M, Ikeda H, Shigemi K. Local administration of a synthetic cell-penetrating peptide antagonizing TrkA function suppresses inflammatory pain in rats. J Pharmacol Sci, 2010 (in press)

2. 学会発表

H. 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

なし

臨床研究計画の作成と臨床研究の総括

分担研究者 池田和隆 東京都精神医学総合研究所分子精神医学 研究ディレクター

研究要旨

鎮痛薬感受性には大きな個人差があり、効果的な疼痛治療を難しくしている。そこで本研究では、鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズムを解明し、個々人に合った疼痛治療を迅速・効率的に行うための基盤技術の確立を目的とする。今年度は、オピオイドの作用機序で重要な分子であるミューオピオイド受容体、G蛋白質活性化型内向き整流性カリウムチャンネルおよびATP結合カセットB1トランスポーターに焦点を絞り、それらの遺伝子の多型とオピオイド感受性との関連を検討した。その結果、これらの遺伝子多型の内の少なくとも5つがオピオイド感受性と関連することを見出した。遺伝子多型検査によって鎮痛薬感受性を予測する技術の基盤が順調に築かれつつある。

A. 研究目的

疼痛は医療現場で極めて頻繁に見られる深刻な病態であるとともに、広く国民のQOLを低下させる重大な要因である。激烈な疼痛に対する鎮痛薬としてはモルヒネに代表されるオピオイド類が主に用いられており、ペインコントロールの重要性が認知されてきた最近ではオピオイド使用量が急激に増加している。しかし、我が国の医療におけるオピオイド使用量は欧米諸国の5分の1に過ぎないことから、日本国民はいまだに耐え難い苦痛にさらされながら生き、また死を迎えているといえる。従って、オピオイド治療を緊急に普及させる必要がある。しかし、オピオイドに精神依存、身体依存、便秘、悪心、呼吸抑制などの深刻な副作用があること、および鎮痛薬感受性に大きな個人差があることが、臨床上、効果的な疼痛治療を妨げている。本研究では、ゲノム科学の急速な進展を踏まえ、鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムを解明し、個々人に合った疼痛治療を迅速・効率的に行うための基盤技術の確立を目的とする。

B. 研究方法

オピオイドシステム関連遺伝子の多型がオピオイド感受性と関連するという作業仮説を立て、次の3つの具体的な目標を定めて研究を進めた。

1) オピオイドシステム関連遺伝子の多型の同

定と、それらの特徴の解明

2) オピオイド感受性個人差をより正確に評価できる条件の構築と、表現型データおよびゲノムDNAの収集

3) 遺伝子多型と表現型データとの関連解明

以下に具体的解明方法を記す。

1) オピオイドシステム関連遺伝子の多型の同定と、それらの特徴の解明

ミューオピオイド受容体およびGタンパク質活性化型内向き整流性カリウム(GIRK)チャンネルサブユニット遺伝子について、翻訳領域、非翻訳領域、プロモーター領域における多型を重点的に同定した。同定には、健常者約50名の遺伝子塩基配列解析を行った。次に、これらの多型に関して、連鎖不平衡解析を行い、多型の特徴を明らかにし、以下の相関解析を行う際の多型を選定した。

ATP結合カセットB1トランスポーター(ABCB1)は、オピオイドの薬物動態において重要な役割を果たしている分子である。この遺伝子については、今までに表現型との関連が報告されているT1236C、G2677T/A、C3435Tの3つの多型を選定した。

2) オピオイド感受性個人差をより正確に評価できる条件の設定と、表現型データおよびゲノムDNAの収集

2-1. 健常者鎮痛：下顎骨切り術におけるオピオ

イド鎮痛薬（フェンタニル）による導入の前後で、痛覚テストを行い、健常者の鎮痛薬感受性を定量化した。

2-2. 術後鎮痛：下顎骨切り術または開腹手術を受ける患者に対して、患者自らが鎮痛薬を投与できるポンプ（PCA ポンプ）を用いることで、より適切に術後痛を取り除くとともに、オピオイド感受性個人差を正確に定量化した。

### 3) 遺伝子多型と表現型データとの関連解明

上記の被験者より血液または口腔粘膜を採取し、ゲノム DNA を精製した。上記 1 で選定された遺伝子多型を解析し、上記 2 で収集した表現型データとの関連を統計学的に解析した。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、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」を遵守した。下記の項目の倫理的配慮を適切に行うために、研究実施計画書を作成し、東京都精神医学総合研究所、東京大学医学研究所、東邦大学医学部、東京歯科大学の各倫理委員会の承認を受け、研究を進めた。

- 1) 試料等は匿名化し、個人情報情報を機関の外部に持ち出すことを原則として禁止した。
- 2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し了解を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供を受けた。
- 3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意した。
- 4) 研究状況の定期報告・実地調査、半数以上の外部委員で構成される倫理審査委員会での研究計画の事前審査を行った。

## C. 研究結果

ミューオピオイド受容体遺伝子では5つのタグ SNP、GIRKチャネルサブユニットではGIRK2のプロモーター領域およびエキソン領域にそれぞれ1つのタグ SNP、GIRK3ではアミノ酸置換を伴う多型を同定した。

オピオイド感受性個人差の評価条件の設定では、術後鎮痛に影響する診療データを抽出した。また、下顎骨切り術におけるプロトコルを確立し、本研究を行う上で理想的な診療データが得られる体制を整えた。具体的なプロトコルは以下の

通りである。下顎骨切り手術を受ける患者において、導入時のオピオイド投与の前後に痛み感受性試験を行う。痛み感受性試験は、氷水に指をつけて、痛みを感じるまでの時間を測定する。手術後は、患者が自分自身でオピオイド鎮痛薬を投与することができるPCA (Patient Controlled Analgesia) ポンプによって鎮痛を行う。術後、3時間後と24時間後に、Visual Analog Scales (VASs)を用いてモルヒネ鎮痛効果の評価を行うと共に、嘔気、眠気、呼吸抑制などのオピオイドの副作用の重度を調査する。このプロトコルを用いることで、健常者におけるオピオイド鎮痛効果を定量的に測定することができる。また、患者への負担および医療関係者への過度の負担をさけることができ、効率的かつ的確に鎮痛薬作用強度を評価するシステムが確立した。

ゲノムと診療データのセットの収集では、術後鎮痛に関して、450例以上を収集した。また、健常者でのオピオイド感受性データに関しては、300例以上を収集した。

遺伝子多型と表現型データとの関連解析では、ミューオピオイド受容体、GIRKチャネル、および ABCB1 に関して、遺伝子多型とオピオイド感受性との間の関連を見出した。

ミューオピオイド受容体に関しては、5つのタグ SNPの内、A118G多型がG/G型の患者群は、そうでない遺伝子型の患者群と比べて有意に鎮痛薬投与量が多いことが見出された。また、IVS3+A8449G多型がA/A型の患者群は、そうでない遺伝子型の患者群と比べて有意に鎮痛薬投与量が多いことが見出された（図1）。さらに、5つのタグ SNPのハプロタイプ解析により、ハプロタイプと鎮痛薬感受性が関連することが明らかとなった。

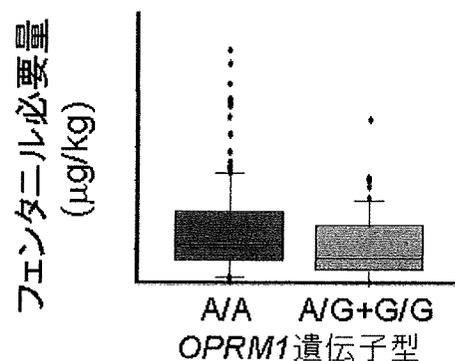


図1: ミューオピオイド受容体遺伝子IVS3+A8449G多型の遺伝子型による必要鎮痛薬量の違い

GIRKチャネルに関しては、GIRK2遺伝子多型とオピオイド感受性との間に関連がある可能性を見出した。具体的には、A1032G多型がA/A型の人はいずれでもないA/G型またはG/G型の人と比べてオピオイド鎮痛薬の投与回数が有意に多く必要であったことが明らかとなった(図2)。さらに、この多型とG-1250A多型とを組み合わせると、より顕著な差が見出された。A1032G多型がA/A型でG-1250A多型がG/G型の人はいずれでもない遺伝子型の人と比べて、4倍以上の鎮痛薬投与回数と投与量が必要であった。

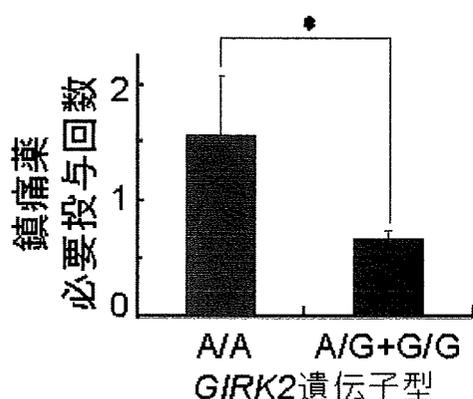


図2：GIRK2遺伝子A1032G多型の遺伝子型による必要鎮痛薬投与回数の違い

ABCB1遺伝子に関しては、T1236C多型がC/Cの遺伝子型を有する患者群は、C/TまたはT/Tの遺伝子型を有する患者群と比較して、術後24時間における鎮痛薬投与必要回数が有意に少なかった(P = 0.039)。G2677T/A、C3435Tの2つの多型に関しては、臨床データとの有意な関連は見出されなかった。

#### D. 考察

##### <遺伝子多型の同定>

100箇所を超えるミューオピオイド受容体遺伝子多型から、5つのタグSNPを選定できたことで、今後効率的にミューオピオイド受容体遺伝子多型解析を進めることが出来る。GIRK 遺伝子多型はデータベース上に情報があるものの、論文報告が無く、連鎖不平衡ブロックの情報なども知られていなかった。今回、解析すべきSNPを同定することが出来たので、今後効率的に多型解析を進めることが可能となった。

##### <新規プロトコルの作成>

本研究によって、健常者に対するオピオイド感受性を定量的に測定する方法が確立した。癌性疼痛では、多くの場合痛み自体が同じではないので、正確なオピオイド感受性を測定することは難しい。健常者に一定の痛みを与えて、オピオイドの効果測定することは、この観点から理想的である。しかし、オピオイドの多くは麻薬であり、健常者に投与することは倫理的にもきわめて難しい。今回確立したプロトコールでは、下顎骨切り手術という健常者が受ける形成外科手術を対象とすることで、健常者におけるオピオイド感受性の測定がはじめて可能になった。また、患者が痛いときに自分でオピオイド鎮痛薬を投与できるPCAポンプを導入することで、より良い疼痛治療ができるとともに、定量的にオピオイド感受性を測定することが可能になった。今回のプロトコールの確立により、オピオイド感受性の個人差をより正確に評価することができるようになった。

##### <遺伝子多型と診療データとの関連解析>

今回、200例以上の疼痛治療患者において遺伝子多型と鎮痛効果との関連が解析され、オピオイド受容体、GIRK、ABCB1に関して、その遺伝子多型がオピオイド感受性と関連することが見出された。これは、今後のテーラーメイド医療を行う上で基盤となる知見である。

#### E. 結論

オピオイドシステム関連遺伝子に関して、解析すべき多型を選定した。DNAと表現型のセットの収集は、オピオイドを投与された患者が累計450例以上、痛み検査に協力した健常者が累計300例以上となり、順調に進んだ。また、ミューオピオイド受容体、GIRKチャネル、ABCB1の遺伝子多型が、オピオイド感受性と関連することを見出した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Ogai Y, Koga T, Senoo E, Nakamura K, Mori N, Ikeda K (2009) Assessment of Japanese stimulant control law offenders using the Addiction Severity Index-Japanese version: comparison with patients in treatment settings. Int J

- Environ Res Public Health** 6:3056-3069.
- 2) Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A (2009) Systematic mapping of pain-related QTL using consomic mouse strains: Advantage of using wild-derived strains. **Brain Res J** 2(4):231-250.
  - 3) Fukuda K, Hayashida M, Ide S, Saita N, Kokita Y, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Nagashima M, Tagami M, Komatsu H, Sora I, Koga H, Kaneko Y, Ikeda K (2009) Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. **Pain** 147:194-201.
  - 4) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Han W, Hasegawa J, Shimoyama N, Sora I, Hayashida M, Ikeda K (2009) Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. **PLoS ONE** 4:e7060.
  - 5) Haraguchi A, Ogai Y, Senoo E, Saito S, Suzuki Y, Yoshino A, Ino A, Yanbe K, Hasegawa M, Murakami M, Murayama M, Ishikawa T, Higuchi S, Ikeda K (2009) Verification of the addiction severity index Japanese version (ASI-J) as a treatment-customization, prediction, and comparison tool for alcohol-dependent individuals. **Int J Environ Res Public Health** 6:2205-2225.
  - 6) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2009) Pregnenolone sulfate potentiates the inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel Kir2.3. **PLoS ONE** 4:e6311.
  - 7) Yasumoto S, Tamura K, Karasawa J, Hasegawa R, Ikeda K, Yamamoto T, Yamamoto H (2009) Inhibitory effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the vesicular monoamine transporter 2. **Neurosci Lett** 454:229-232.
  - 8) Ogai Y, Yamashita M, Endo K, Haraguchi A, Ishibashi Y, Kurokawa T, Muratake T, Suga R, Hori T, Umeno M, Asukai N, Senoo E, Ikeda K (2009) Application of the relapse risk scale to alcohol-dependent individuals in Japan: comparison with stimulant abusers. **Drug Alcohol Depend** 101:20-26.
  - 9) Kobayashi T, Hirai H, Iino M, Fuse I, Mitsumura K, Washiyama K, Kasai S, Ikeda K (2009) Inhibitory effects of the antiepileptic drug ethosuximide on G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels. **Neuropharmacology** 56:499-506.
  - 10) Sora I, Li B, Fukushima S, Fukui A, Arime Y, Kasahara Y, Tomita H, Ikeda K (2009) Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. **Int Rev Neurobiol** 85:29-33.
  - 11) Nishizawa D, Kobayashi T, Ikeda K (2009) Potassium channels. In: *Peripheral receptor targets for analgesia: Novel approaches to pain treatment* (Brian E. Cairns, ed), pp93-110. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
  - 12) Ide S, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K (2010) Reduced emotional and corticosterone responses to stress in mu-opioid receptor knockout mice. **Neuropharmacol** 58:241-247.
  - 13) Nishizawa D, Hayashida M, Nagashima M, Koga H, Ikeda K (2010) Genetic polymorphisms and human sensitivity to opioid analgesics. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), 395-420. Totowa: The humana press Inc.
  - 14) Ide S, Minami M, Sora I, Ikeda K (2010) Combination of cell culture assays and knockout mouse analyses for the study of opioid partial agonism. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), 363-374. Totowa: The humana press Inc.
  - 15) Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A (2010) Advantage of using wild-derived mouse strains for a variety of pain-related studies: Genetic diversity and new genetic

- tools. In: Acute Pain (Sam D' Alonso, Katherine L. Grasso, ed), pp79-99. New York: Nova Science Publishers.
- 16) Kobayashi D, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K (2010) Association between analgesic requirements after major abdominal surgery and polymorphisms of the opioid metabolism-related gene *ABCB1*. In: Acute Pain (Sam D' Alonso, Katherine L. Grasso, ed), pp101-110. New York: Nova Science Publishers.
- 17) Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, Kitazawa S, Hattori N. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods* in press.
- 18) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by the selective norepinephrine reuptake inhibitors atomoxetine and reboxetine. *Neuropsychopharmacology* in press.
- 19) Sora I, Li B, Igari M, Hall FS, Ikeda K. Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, in press.
- 20) 青木淳, 林田眞和, 田上恵, 長島誠, 福田謙一, 西澤大輔, 大谷保和, 笠井慎也, 池田和隆, 岩橋和彦 (2009) 開腹手術の術後鎮痛における鎮痛薬必要量と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遺伝子多型との関連研究. *臨床精神薬理* 12:1159-1164.
- 21) 森山彩子, 西澤大輔, 池田和隆 (2009) 痛みや鎮痛における個人差の遺伝的要因. *日本緩和医療薬学雑誌* 2:99-110.
- 22) 池田和隆 (2009) 痛みと鎮痛における個人差の遺伝子メカニズム. *医学のあゆみ* 232(1):38-42.
- 23) 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆 (2009) ブトルフェノールの鎮痛効果とオピオイド受容体. *生体の科学* 60:456-457.
- 24) 青木淳, 池田和隆, 岩橋和彦 (2009) セロトニン受容体遺伝子多型と鎮痛薬感受性. *麻酔* 58:1130-1135.
- 25) 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆 (2009) ATP受容体遺伝子多型と疼痛感受性. *麻酔* 58:1122-1129.
- 26) 曾良一郎, 小松浩, 猪狩もえ, 池田和隆, 下山直人 (2009) 遺伝子多型とオピオイドの副作用. *麻酔* 58:1109-1111.
- 27) 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆 (2009) 口腔外科手術の術後痛管理におけるオピオイド必要量の多様性—ミューオピオイド受容体の多型は影響を与えるか—. *麻酔* 58:1102-1108.
- 28) 西澤大輔, 長島誠, 佐藤泰雄, 田上恵, 池田和隆 (2009) 遺伝子多型と疼痛感受性, オピオイド感受性—基礎および臨床のデータから—. *麻酔* 58:1093-1101.
- 29) 曾良一郎, 福井麻美, 池田和隆, 笠原好之 (2009) Atomoxetine のプロフィールと薬理作用. *臨床精神薬理* 12:1951-1956.
- 30) 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曾良一郎 (2009) メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響. *日本神経精神薬理学雑誌* 29:121-123.
- 31) 山本秀子, 高松幸雄, 池田和隆 (2009) 依存治療薬とマーカーの探索. *Medical Bio* 6:42-47.
- 32) 池田和隆 (2009) 総論 依存症の生物学:最近の新展開—特集にあたって. *Medical Bio* 6:14-17.
- 33) 曾良一郎, 笠原好之, 内海修, 久保有美子, 富田博秋, 池田和隆 (2009) AD/HD の遺伝要因解明の現状. *分子精神医学* 9:262-267.
- 34) 高松幸雄, 池田和隆 (2009) 分子精神医学からみた覚せい剤依存症の治療薬に関する展望. *最新精神医学* 14:113-120.
- 35) 曾良一郎, 石原佳奈, 笠原好之, 山本秀子, 池田和隆 (2010) 中枢刺激薬の分子標的としてのモノアミントランスポーター. In: 実験薬理学 実践行動薬理学(社団法人日本薬理学会編), pp263-271. 京都: 株式会社金芳堂.
- 36) 池田和隆 (2010) 心の分子メカニズムの探索: 気持ちよさの生まれ方. In: こころの働きと病・覚醒剤(NPO 法人脳の世紀推進会議編), pp7-44. 東京: 株式会社クバプロ.