

27. 被験者への金銭の支払い

本剤投与期間中のすべての検査の費用及び同種同効薬の費用は、保険外併用療養費に基づき治験実施医療機関が負担する。ただし、基本診療料などの治験に関係のない費用は、通常の診療と同様、被験者の一部負担となる。また、被験者の不便を考慮して、実施医療機関の規定に基づき当該医療機関を通して、被験者に交通費の補助などを行う場合がある。

なお、費用及び支払い方法については別途実施医療機関と治験責任医師が協議して決定する。

28. 公表に関する取り決め

- (1) 本治験の結果は、本治験薬の規制当局への製造販売承認申請に際して添付する資料として使用し、それ以外の目的には使用しない。
- (2) 実施医療機関は治験結果の一部又は全部を外部に発表する場合は、事前に治験薬提供者の承認を得る。

29. 治験実施予定期間

201y 年 mm 月から 201y 年 mm 月まで

30. 緊急連絡先

32.1 治験薬手強者の連絡先

(治験会社)工業株式会社

Adress

担当責任者: ××××

(フリーダイヤル)

(ダイヤルイン)

《夜間・休日の緊急連絡先》

担当者

32.2 モニタリング業務受託機関の連絡先

(治験会社)株式会社

Adress

担当責任者: ××××

TEL: FAX:

《夜間・休日の緊急連絡先》

担当者

31. 参考文献

- 1) ///
- 2) ///
- 3) ///
- 4) ///
- 5)

東京大学医学部附属病院麻酔科痛みセンター様委託業務

統計解析報告書

痛みにおける遺伝的要因の探索

平成 24 年 1 月 26 日

株式会社スタージェン
遺伝統計解析事業部

目次

1	解析目的	4
2	解析対象データ	4
2.1	遺伝型	4
2.2	形質	4
2.3	個体群	4
3	解析手法	4
3.1	個体の品質管理	5
3.2	解析対象座位の選択	5
3.3	形質との関連解析	6
3.4	関連解析結果の評価	6
3.4.1	関連解析の視覚化	6
3.4.2	関連解析の客観的評価	6
3.5	解析ソフトウェア	7
4	解析結果	7
4.1	データの品質評価	7
4.1.1	個体における品質評価	7
4.1.2	多型データに対する品質評価	9
4.2	ゲノムワイド関連解析	11
4.2.1	モデル1: 「疼痛強度」に対する GWAS (156 個体)	11
4.2.2	モデル2: 「全総量フェンタニル」に対する GWAS(156 個体)	11
4.2.3	モデル3: 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対する GWAS(第2群:90 個体)	12
4.2.4	モデル4: 「追加した opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対する GWAS(第2群:90 個体)	12
4.3	候補遺伝子関連解析	13
4.3.1	モデル5: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(CYP4F12, ADAMTS17, Syntaxin-7, TME183A, ARHGEF12, IPMK, RETN, XDH)-第2群: 90 個体	13
4.3.2	モデル6: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(metabolic syndrome 関連遺伝子)	13
4.3.3	モデル7: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析 (「11221List_of_taget_genes.xls」 ファイルの候補 SNPs1 ワークシートの遺伝子群)-第2群:90 個体	13

5	考察.....	14
5.1	ゲノムワイド関連解析.....	14
5.2	候補遺伝子の関連解析.....	15
6	付録.....	18
6.1	モデルにおけるコーディング法と推定結果.....	18
6.1.1	ゲノム関連解析.....	18
7	参考文献.....	19

1 解析目的

痛み関連遺伝子を探索するために観測形質に対してゲノムワイド関連解析および候補遺伝子関連解析を行う。

2 解析対象データ

2.1 遺伝型

東京大学医学部麻酔科より提供された 156 個体について HumanOmni1-Quad BeadChip Kit による網羅的 SNP 多型データを使用する。観測された SNP 数は 1,140,419 SNPs であった。ただし、そのうち 124,000 SNPs は計測されてなかったため、これらの座位は解析の対象から外し、1,016,419 SNPs を解析対象とする。

2.2 形質

以下の 3 つの形質について関連解析を行う。

番号	形質名
1	疼痛強度
2	全総量フェンタニル換算（解熱鎮痛薬なし） $\mu\text{g}/\text{kg}$.
3	痛みアンケート(減少率)

2.3 個体群

本解析では観測個体を以下の 2 群に分けて解析を行う。

- 第 1 群：2011 年 3 月の報告において解析対象となった 66 個体
- 第 2 群：今回、新たに観測された 90 個体

今回の解析では第 1 群の解析から得られた結果を第 2 群で検証することを目標とする。

3 解析手法

本解析対象はすべて量的形質であるため、遺伝継承様式の下で遺伝型ごとの分布の違いについて検討する。また個体の背景情報の形質への影響を考慮するために、統計モデルを導入し、遺伝的要因の探索を行う。本解析では解析の目的に応じて個体の背景情報、例えば年齢、性別、体重などを選択する。ただし形質 2 の場合は形質に体重の情報が反映されているので体重は背景情報として選択しない。

個体の背景情報を考慮した解析では、量的形質を目的変量とした線形モデルを導入する。このとき、個体の背景情報の形質への影響を各 SNP について評価する方法を用いて関連解析を行う。

例えば、観測形質を y 、個体の背景情報である年齢、性別、体重をそれぞれ Age, Sex, Weight と書くと、線形モデルは

$$y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{Weight} + \beta_4 \times \text{SNP} + \varepsilon$$

と表せる。ここで SNP はマイナーアレルの個数として数値へコーディングしたものを与え

る。そして、SNP に対する係数 β_4 について注目し、最小 2 乗法によって推定された $\hat{\beta}_4$ の値について評価する。

本解析では以下の手順で形質の遺伝的要因を網羅的に解析する。

3.1 個体の品質管理

個体あたりの CR(Call Rate)

1 個体に注目して、何らかの遺伝型が決定された座位の割合（個体あたりの CR）が 0.99 未満の個体を解析対象から原則除外する。

X 染色体のヘテロ接合体頻度

遺伝型から性別を推定し、記録との一致性について調べる。男性の場合、X 染色体を 1 つしか持ってないので X 染色体のヘテロ接合体頻度は 0 の値をとるはずである。経験的に、男性の X 染色体のヘテロ接合体頻度が 0.2 以上の値をとる個体は解析対象から除外する。

同一個体の混在の評価

観測データについて同一個体、あるいは近親者が含まれているか、IBD(identity-by-descent) を推定することによって検討する。すべての組み合わせの 2 個体について推定された IBD 値が 1.6 以上（基準化値で 0.8 以上）の場合は、同一個体とみなし、片方の個体を解析対象から除外する場合がある。ただし IBD を推定する場合、適切な SNP を選択するために、集団における SNP の状態について(1) SNP の CR が 0.95 以上 (2) SNP の MAF が 0.01 以上 (3) ケース群における HWE(Hardy-Weinberg equilibrium)の法則への適合度検定 P 値が 0.001 以上を満たす SNP の遺伝型のみを IBD の推定に用いる。

集団の構造化の検討

遺伝型決定の評価が保証された座位のみを用いて、異質な個体が集団内に含まれていないか検出する。本解析ではソフトウェア EIGENSTRAT を用いて、個体の均質性を検討する。その際に、HapMap プロジェクトの日本人データ（44 名）、中国人データ（45 名）を混在し、本個体が日本人データと同じクラスターに入るものだけを解析対象個体とする。

3.2 解析対象座位の選択

個体の品質評価をクリアした個体を用いて、以下の条件を満たす座位を解析対象とする。

- SNP の CR が 0.95 以上の座位を選択する。
- MAF(Minor allele frequency)が 0.001 以上の座位。
- HWE 法則への適合度検定 P 値が 0.001 以上の座位

それぞれ CR、MAF の分布についてはヒストグラム、HWE 法則への適合度検定については QQ プロットを用いて分布を確認する。

3.3 形質との関連解析

形質との関連性の有無の検定および強さの推定を行う。関連性の有無の検定法、強さの推定値は以下の通りである。

遺伝形式	検定	推定
優性様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差
劣性様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差
遺伝型様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差
傾向性様式	Wald 検定	推定係数、推定係数の標準偏差

ここで回帰係数に対する検定は

推定された係数が 0 であるか（帰無仮説）、0 ではないかを Wald 検定により評価する。それぞれの遺伝継承様式について遺伝型のコーディング法や検定・推定される係数の数や解釈についての詳細は第 6 章を参照のこと。

3.4 関連解析結果の評価

ゲノムワイド関連解析や候補遺伝子関連解析結果を視覚的、客観的な方法で解釈する。

3.4.1 関連解析の視覚化

2 つの視覚化を行い、結果を解釈する

マンハッタンプロット

関連解析結果の P 値を染色体番号、物理的位置の順に並べて図示する。連鎖不平衡状態にある SNP 間の関連性の有無の検定結果が類似することに注目し、関連性について検討する。

QQ プロット

帰無仮説に従う P 値は一様分布に従うことから、理論分布を一様分布とし観測 P 値の QQ プロットを作成する。P 値の小さいところでは対立仮説に従っていることが予想され、直線性から逸脱する P 値に対応する SNP が関連候補 SNP の可能性が示唆される (Balding 2006)

3.4.2 関連解析の客観的評価

タイプ I の誤りの多重性を考慮した有意水準を設定し、それぞれの仮説及び検定法の結果を評価する。

- ボンフェローニの不等式に基づいた補正法 (Bonferroni 1935)
- BH 法 (FDR に基づいた補正法) (Benjamini et al. 1995)

ボンフェローニの不等式に基づいた補正法や BH 法の詳細については鎌谷直之 (2007) の

8.7 章を参照されたい。

3.5 解析ソフトウェア

本解析では

- plink v1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>, Purcell et al. 2007)
- R package v2.14.1 (<http://www.r-project.org>, R Development Core Team 2011)
- EIGENSOFT v3.1
(<http://genepath.med.harvard.edu/~reich/Software.htm>, Price et al. 2006)
- Haploview v4.2 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>, Barrett et al. 2005)

を用いて全ての解析を行う。

4 解析結果

4.1 データの品質評価

4.1.1 個体における品質評価

個体あたりの Call Rate(CR)

個体あたりの CR を算出し、ヒストグラムを描いたのがエラー! 参照元が見つかりません。
である。全ての観測個体(156 個体)について CR が 0.99 を下回る個体は見られないので、全観測個体を解析対象とした。

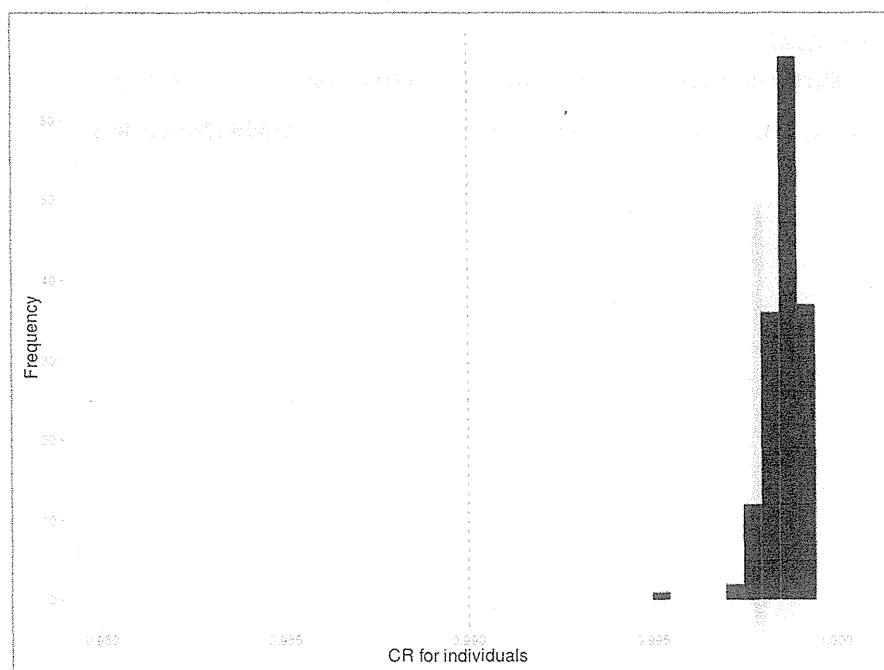


図 4-1 個体あたりの CR

X 染色体のヘテロ接合体頻度

X 染色体のヘテロ接合体頻度を調べた結果が図 4-2 である。男性の X 染色体のヘテロ接合

体頻度が 0.2 以上の値をとる個体はいないため 156 個体すべてを解析対象とした。

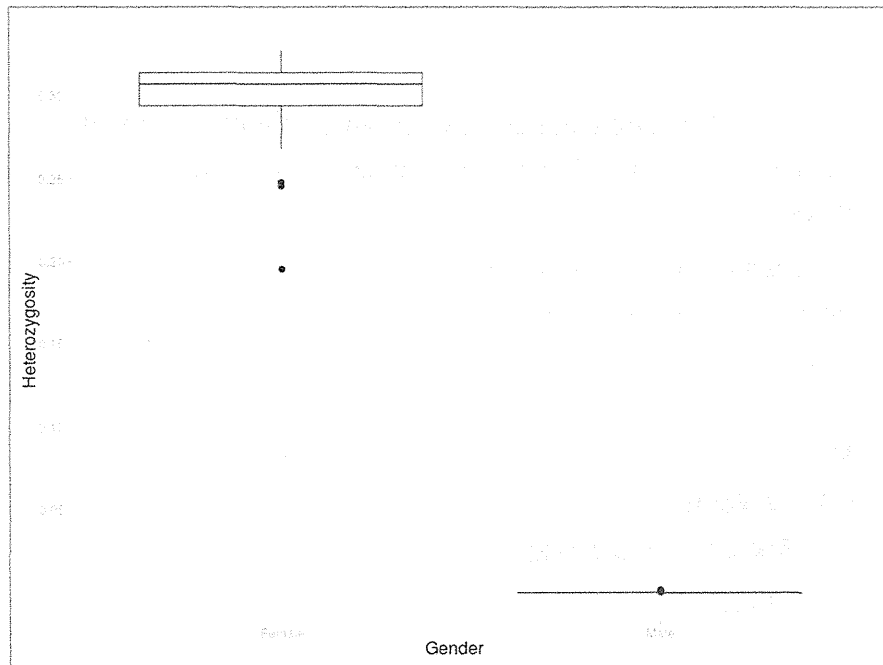


図 4-2 X 染色体のヘテロ接合体頻度。男性でヘテロ接合体頻度が高い個体はなかった。

同一個体の混在の評価

図 4-3 は同一個体の混雑評価のために推定した IBD の値をヒストグラムで表したグラフである。推定された IBD の値が全て 0.8 以下になっており、全観測個体が解析対象となった。

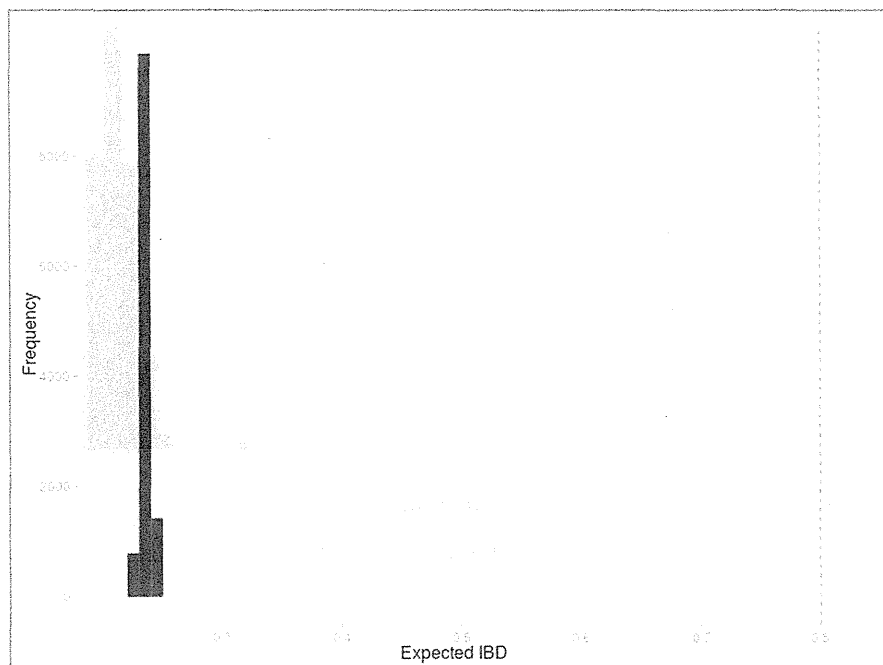


図 4-3 IBD の推定結果

集団の構造化の検討

異質な個体が集団内に含まれていないか検出するために測定された個体の多型データ (Sample) と HapMap プロジェクトからの日本人データ (JPT) や中国人データ (CHB) を用いて集団の構造化について検討した結果が図 4-4 である。結果を見ると右上の 2 個体はその他の個体と離れていることが分かる。しかし、中国人と日本人を分けるのに大きく寄与するのは横軸 (ev1 の値) なので、この結果のみでは右上の 2 個体が日本人ではないと断定することは難しい。従って、156 個体すべてを解析対象とした。

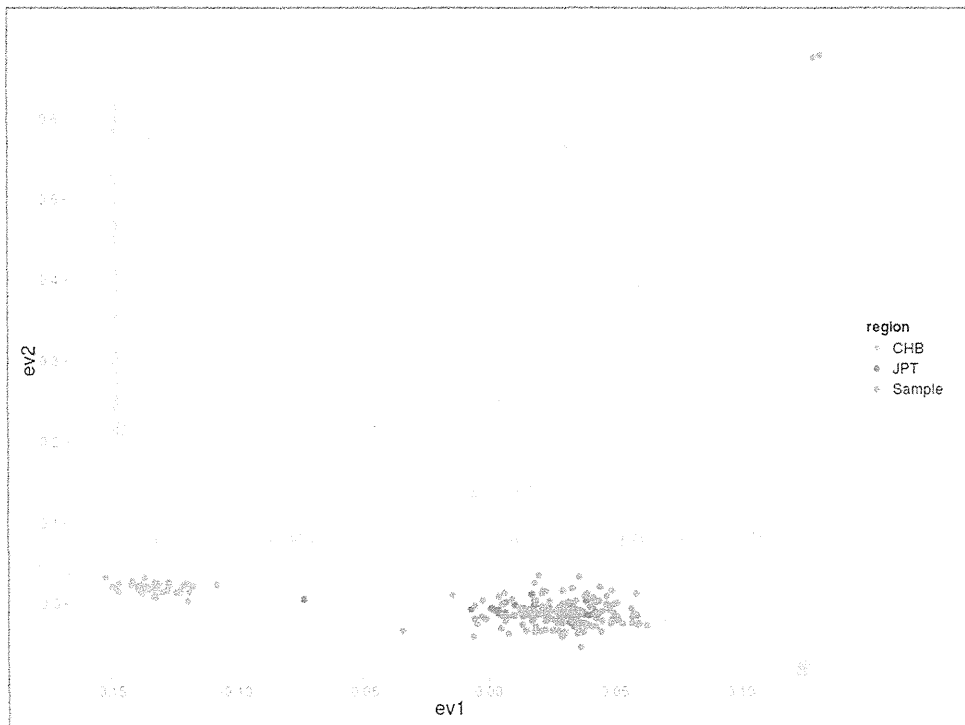


図 4-4 集団構造化の検討結果。赤、緑点がそれぞれ HapMap データベースに中国人 (CHB) と日本人 (JPT)、青点が本サンプルを表す。横軸方向が人種の違いを表しており、本サンプルはすべて日本人集団と解釈してよい。

4.1.2 多型データに対する品質評価

個体の品質評価をクリアした個体を用いて、ゲノムワイド関連解析において解析対象となる 1,016,419 SNPs に対する CR、MAF のヒストグラムがそれぞれ図 4-5、図 4-6 である。また、HWE 法則への適合度検定 P 値に対する QQ プロットが図 4-7 である。以上、3つの計算結果から個体の品質評価をクリアし、以下の条件を満たす座位を解析対象とした。

- 全 SNP 数: 1,016,419
- SNP の CR が 0.95 以上の座位数 : 1,011,674

- SNP の CR が 0.95 以上かつ MAF が 0.001 以上の座位数 : 772,130
- SNP の CR が 0.95 以上かつ MAF が 0.001 以上かつ HWE 法則への適合度検定 P 値が 0.001 以上の座位数 : 771,433

従って、候補遺伝子関連解析における解析対象となる座位数は 771,433 SNPs であった。

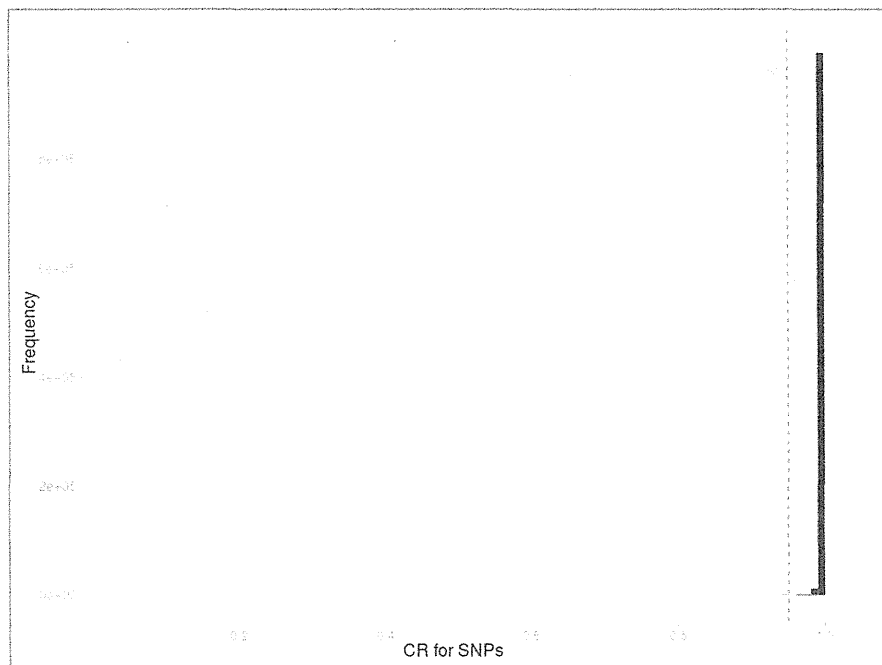


図 4-5 SNP に対する CR。閾値 (0.95、図の赤点線) より小さい SNP を解析対象から除外した。

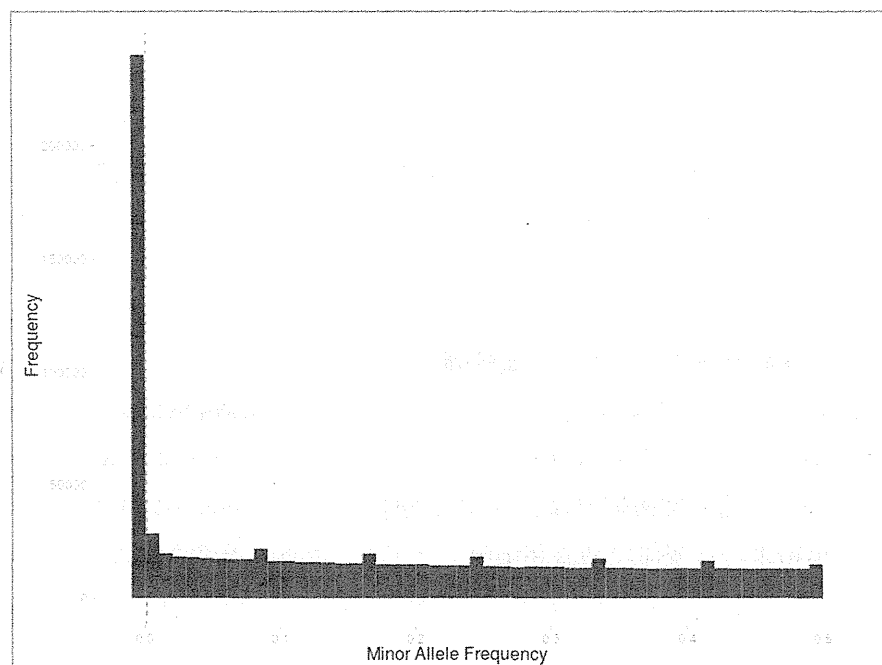


図 4-6 SNP の MAF の分布。閾値 0.001 (図の赤点線) より小さい SNP を解析対象から除外した。

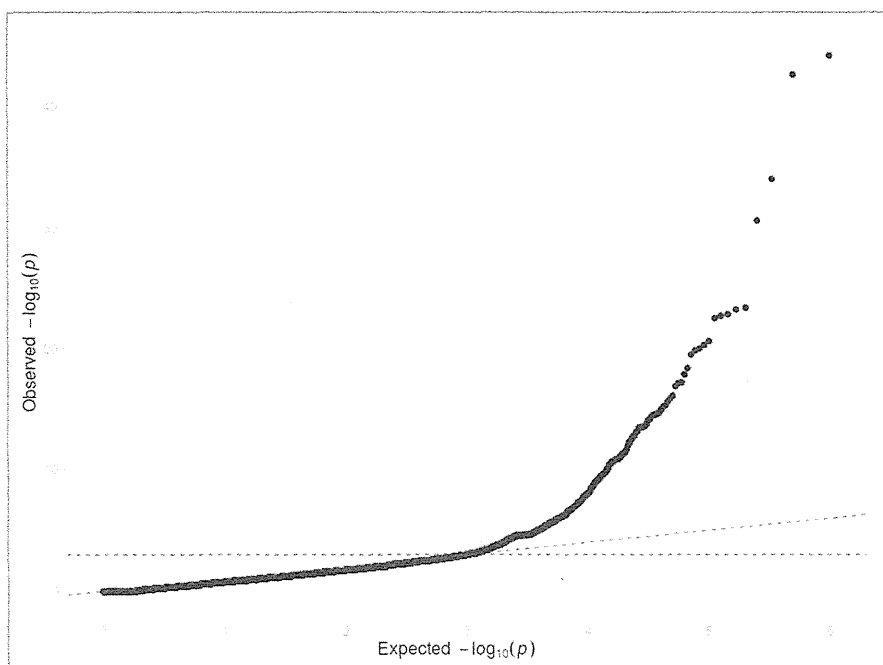


図 4-7 HWE 法則への適合度検定 P 値に対する QQ プロット。赤点線は帰無仮説（HWE 法則へ適合している）へ従う場合の理論直線、青点線（水平線）は有意水準 0.001 を表す。水平線より上側の SNP を除外した。

4.2 ゲノムワイド関連解析

4.2.1 モデル 1: 「疼痛強度」に対する GWAS (156 個体)

目的変量は「疼痛強度(NRSave-pre)」であり、個体の背景情報を考慮した線形モデルは以下のようなになる。

$$y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{Weight} + \beta_4 \times \text{SNP} + \varepsilon$$

各遺伝継承様式のもとでモデル 1 のゲノムワイド関連解析結果が「付録・関連解析結果.docx」の図 1.1~図 1.8 である。

4.2.2 モデル 2: 「全総量フェンタニル」に対する GWAS(156 個体)

目的変量は「total フェンタニル換算 mcg/kg/(day)」である。このモデルの場合、体重に対する情報が既に目的変量に反映されているので、個体の背景情報の中で体重は利用しない。また、モデル 2 における目的変量を見ると明らかに正規分布からは離れているので、線形モデルをそのまま利用することは適切ではないと考えられる。従って、本解析では目的変量に対数変換を行い、その値を目的変量とした (図 4-8)。

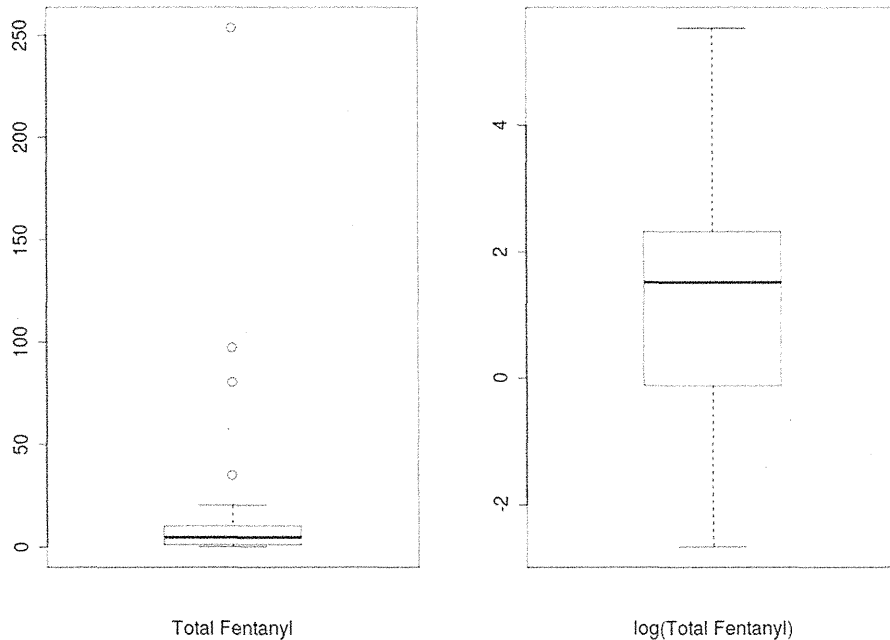


図 4-8 total フェンタニル換算値の分布。右側が対数変換した後の分布。対数変換後のデータに正規性を仮定することは妥当に見える。

この場合、個体の背景情報を考慮した線形モデルは以下のようなになる。

$$\log(y) = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{SNP} + \varepsilon$$

各遺伝継承様式のもとでモデル2のゲノムワイド関連解析結果が「付録-関連解析結果.docx」の図 1.9~図 1.16 である。

4.2.3 モデル3: 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対する GWAS(第2群:90 個体)

目的変量は「痛みアンケート(減少率)」である。モデル3では説明変量として「Add フェンタニル iv 換算 mcg/kg/(day)」を利用するので、体重の背景情報は使わない。従って個体の背景情報を考慮した線形モデルは以下のようなになる。

$$y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{Add Fentanyl} + \beta_4 \times \text{SNP} + \varepsilon$$

各遺伝継承様式のもとでモデル3のゲノムワイド関連解析結果が「付録-関連解析結果.docx」の図 1.17~図 1.24 である。

4.2.4 モデル4: 「追加した opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対する GWAS(第2群:90 個体)

目的変量は「痛みアンケート(減少率)」である。モデル3では説明変量として「神経障害性疼痛」、「Add フェンタニル iv 換算 mcg/kg/(day)」を利用するので、体重の背景情報は使わな

い。従って個体の背景情報を考慮した線形モデルは以下のようになる。

$$y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{Add Fentanyl} + \beta_4 \times \text{Neuropathy} + \beta_5 \times \text{SNP} + \varepsilon$$

各遺伝継承様式のもとでモデル4のゲノムワイド関連解析結果が「付録・関連解析結果.docx」の図 1.25~図 1.32 である。

4.3 候補遺伝子関連解析

候補遺伝子関連解析における目的変量は「疼痛強度(NRSave-pre)」であり、個体の背景情報を考慮した線形モデルは以下のようになる。

$$y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Age} + \beta_2 \times \text{Sex} + \beta_3 \times \text{Weight} + \beta_4 \times \text{SNP} + \varepsilon$$

本解析では解析の対象となる遺伝子領域と個体群に対し以下のモデルを想定し、関連解析を行った。

4.3.1 モデル 5: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(CYP4F12, ADAMTS17, Syntaxin-7, TME183A, ARHGEF12, IPMK, RETN, XDH)-第 2 群: 90 個体

モデル 5 において解析対象となる候補遺伝子領域の座位数は 574 SNPs であり、多重比較を考えると p-値が 1.74×10^{-3} 以下になれば Bonferroni 補正後に統計的に有意な座位となる。各遺伝継承様式のもとでモデル5のゲノムワイド関連解析結果が「付録・関連解析結果.docx」の図 2.1~図 2.8 である。

4.3.2 モデル 6: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(metabolic syndrome 関連遺伝子)

モデル 6 において解析対象となる候補遺伝子領域の座位数は 1,923 SNPs であり、多重比較を考えると p-値が 5.20×10^{-4} 以下になれば Bonferroni 補正後に統計的に有意な座位となる。

● モデル 6-1: 第 1 群:66 個体

各遺伝継承様式のもとでモデル 6-1 のゲノムワイド関連解析結果が「付録・関連解析結果.docx」の図 2.9~図 2.16 である。

● モデル 6-2: 第 2 群 : 90 個体

各遺伝継承様式のもとでモデル 6-2 のゲノムワイド関連解析結果が「付録・関連解析結果.docx」の図 2.17~図 2.24 である。

● モデル 6-3: 第 2 群の中で侵害受容性疼痛である 49 個体

各遺伝継承様式のもとでモデル 6-3 のゲノムワイド関連解析結果が「付録・関連解析結果.docx」の図 2.25~図 2.32 である。

4.3.3 モデル 7: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析 (「11221List_of_taget_genes.xls」ファイルの候補 SNPs1 ワークシートの遺伝子群)-第 2 群:90 個体

モデル 7 において解析対象となる候補遺伝子領域の座位数は 18,084 SNPs であり、多重比

較を考えると p-値が 5.23×10^{-9} 以下になれば Bonferroni 補正後に統計的有意な座位となる。各遺伝継承様式のもとでモデル7のゲノムワイド関連解析結果が「付録-関連解析結果.docx」の図 2.33~図 2.40 である。

5 考察

5.1 ゲノムワイド関連解析

解析対象となる 771,433 SNPs を用いてゲノムワイド関連解析を行った。

モデル 1: 「疼痛強度」に対する GWAS (156 個体): 図 1.1~図 1.8

優性様式、劣性様式、遺伝型様式、傾向性様式において関連性を示している SNP は見つからなかった。ただし、遺伝型様式と傾向性様式において 9 番染色体の TLE1 遺伝子領域上の SNP “rs7043136”と遺伝子情報はないがその近辺の SNP “rs7018614”において比較的小さい p-値(10^{-7} 程度)が算出され、弱い関連性を示した。

モデル 2: 「全総量フェンタニル」に対する GWAS(156 個体): 図 1.9~図 1.16

優性様式、劣性様式、遺伝型様式、傾向性様式において関連性を示している SNP は見つからなかった。ただし、傾向性様式において 8 番染色体の TOX 遺伝子領域上の SNP rs6471757($p=7.16 \times 10^{-7}$)が弱い関連性を示しており、同じ遺伝子領域上の rs16924215, rs16924281($p=2.81 \times 10^{-5}$)も傾向性様式では p-値の小さい座位であることから TOX 遺伝子が「全総量フェンタニル」と関連性を持つ可能性がある。

モデル 3: 「追加した opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対する GWAS(第 2 群:90 個体): 図 1.17~図 1.24

優性様式、劣性様式、傾向性様式において関連性を示している SNP は見つからなかったが、遺伝型様式において 3 番、9 番、16 番染色体上の座位で関連性を示唆した。しかしながら、これらの遺伝子上の有意 SNP の近くに連鎖不平衡の強い SNP が有意ではなかったことから、真の関連性を示しているとは考え難い。

表 5-1 モデル 3 の遺伝型様式において有意となった SNP リスト。列 Bonf.sig, BH.sig には、それぞれボンフェローニの補正法、及び BH 法による有意水準の下で有意となった場合に「Yes」と記載した。

SNP	CHR	Gene	Location	Major Allele	Minor Allele	MAF	P	Bonf.Sig	BH.sig
rs1641025	16	ABAT	8778889	C	T	0.27	2.04E-08	Yes	Yes
rs12494691	3	NO Gene	16675338	G	A	0.20	3.92E-08	Yes	Yes
rs9886892	9	FREM1	14787880	G	T	0.17	1.42E-07		Yes

モデル 4: 「追加 opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対する GWAS(第 2 群:90 個体): 図 1.25~図 1.32

優性様式、劣性様式、遺伝型様式、傾向性様式において関連性を示している SNP は見つから

らなかった。

5.2 候補遺伝子の関連解析

解析対象となった遺伝子領域上の SNPs を用いて候補遺伝子関連解析を行った。

モデル 5: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(CYP4F12, ADAMTS17, Syntaxin-7, TME183A, ARHGEF12, IPMK, RETN, XDH)-第 2 群: 90 個体 : 図 2.1~図 2.8

優性様式、劣性様式、遺伝型様式、傾向性様式において関連性を示している SNP は見つからなかった。

モデル 6: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(metabolic syndrome 関連遺伝子)

モデル 6-1: 第 1 群:66 個体 : 図 2.9~図 2.16

優性様式、劣性様式において関連性を示している SNP は見つからなかったが、劣性様式では 1 番、19 番染色体上の座位(表 5-2)で、遺伝型様式においても 1 番、19 番染色体上の座位(表 5-3)で関連性を示唆した。

表 5-2 モデル 6-1 の劣性様式において有意となった SNP リスト。列 Bonf.sig, BH.sig には、それぞれボンフェローニの補正法、及び BH 法による有意水準の下で有意となった場合に「Yes」と記載した。

SNP	CHR	Gene	Location	Major Allele	Minor Allele	MAF	P	Bonf.Sig	BH.sig
rs3745367	19	RETN	7640511	G	A	0.31	2.69E-05	Yes	Yes
rs12045862	1	ADIPOR1	201183429	T	C	0.06	4.94E-05	Yes	Yes
rs10753929	1	ADIPOR1	201189801	C	T	0.30	2.50E-04		Yes

表 5-3 モデル 6-1 の遺伝型様式において有意となった SNP リスト。列 Bonf.sig, BH.sig には、それぞれボンフェローニの補正法、及び BH 法による有意水準の下で有意となった場合に「Yes」と記載した。

SNP	CHR	Gene	Location	Major Allele	Minor Allele	MAF	P	Bonf.Sig	BH.sig
rs3745367	19	RETN	7640511	G	A	0.31	3.71E-06	Yes	Yes
rs12045862	1	ADIPOR1	201183429	C	T	0.06	2.02E-05	Yes	Yes

モデル 6-2: 第 2 群 : 90 個体 : 図 2.17~図 2.24

優性様式、劣性様式、遺伝型様式、傾向性様式において関連性を示している SNP は見つからなかった。

モデル 6-3: 第 2 群の中で侵害受容性疼痛である 49 個体 : 図 2.25~図 2.32

優性様式、劣性様式、傾向性様式において関連性を示している SNP は見つからなかったが、遺伝型様式では 1 番、14 番染色体上の座位(表 5-4)で関連性を示唆した。

表 5-4 モデル 6-3 の遺伝型様式において有意となった SNP リスト。列 Bonf.sig, BH.sig には、それぞれボンフェローニの補正法、及び BH 法による有意水準の下で有意となった場合に「Yes」と記載した。

SNP	CHR	Gene	Location	Major Allele	Minor Allele	MAF	P	Bonf.Sig	BH.sig
rs1998207	14	SERPINA12	94027467	A	C	0.37	3.57E-05	Yes	Yes
SNP1-65837575	1	LEPR	65837575	T	C	0.10	2.08e-04		Yes
rs3790419	1	LEPR	65839697	G	A	0.10	2.08e-04		Yes

モデル 7: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析 (「111221List of target genes.xls」

ファイルの候補 SNPs1 ワークシートの遺伝子群) 第 2 群: 90 個体 : 図 2.33~図 2.40

優性様式、劣性様式において関連性を示している SNP は見つからなかったが、遺伝型様式では 3 番染色体上の座位(表 5-5)で、傾向性様式でも 3 番染色体(表 5-6)で関連性を示唆した。

表 5-5 モデル 7 の遺伝型様式において有意となった SNP リスト。列 Bonf.sig, BH.sig には、それぞれボンフェローニの補正法、及び BH 法による有意水準の下で有意となった場合に「Yes」と記載した。

SNP	CHR	Gene	Location	Major Allele	Minor Allele	MAF	P	Bonf.Sig	BH.sig
rs3732765	3	P2RY12	152573114	T	C	0.15	1.44E-05		Yes
rs9859538	3	P2RY12	152573653	T	C	0.16	1.44E-05		Yes
rs17283010	3	P2RY12	152580081	T	C	0.15	1.44E-05		Yes
rs11713504	3	P2RY12	152583646	G	A	0.16	1.44E-05		Yes
rs10935840	3	P2RY12	152583773	G	A	0.16	1.44E-05		Yes

表 5-6 モデル 7 の傾向性様式において有意となった SNP リスト。列 Bonf.sig, BH.sig には、それぞれボンフェローニの補正法、及び BH 法による有意水準の下で有意となった場合に「Yes」と記載した。

SNP	CHR	Gene	Location	Major Allele	Minor Allele	MAF	P	Bonf.Sig	BH.sig
rs3732765	3	P2RY12	152573114	T	C	0.15	2.04e-05		Yes
rs9859538	3	P2RY12	152573653	T	C	0.16	2.04e-05		Yes
rs17283010	3	P2RY12	152580081	T	C	0.15	2.04e-05		Yes
rs11713504	3	P2RY12	152583646	G	A	0.16	2.04e-05		Yes
rs10935840	3	P2RY12	152583773	G	A	0.16	2.04e-05		Yes

本解析では第 1 群の 66 個体で「痛み強度」と関連が認められた座位が、第 2 群 90 個体あるいは第 2 群の中で侵害受容性疼痛である 49 個体を用いた解析で再現できなかった。

「付録: *RETN* 遺伝子領域の SNP.xlsx」に *RETN* 遺伝子上の候補 SNP rs7408174, rs3219175, rs3745367 について、第 1 群 (モデル 6-1)、第 2 群 (モデル 6-2)、第 1 群+2 群 (モデル 1) の結果をまとめた。まず、*RETN* 遺伝子上の候補 SNP 全てに対して第 1 群の痛み強度の平均が第 2 群の痛み強度の平均より小さいことがわかる(図 5-1~図 5-3)。このように、今回の解析では臨床情報が異なる個体、つまり、第 1 群の 66 個体と第 2 群の 90

個体の収集方法がことなるので、結果の再現性には限界があると考えられる。また、サンプルサイズの規模も再現性に影響したかもしれない。

ただし、第2群の中で侵害受容性疼痛である49個体を用いた解析では、新たに1番染色体上のLEPR遺伝子や14番染色体上のSERPINA12遺伝子領域の座位が「痛み強度」との関連が示唆された。また、第2群の90個体を利用した候補遺伝子関連解析においては3番染色体上のP2RY12遺伝子領域の座位が「痛み強度」との関連が示唆された。

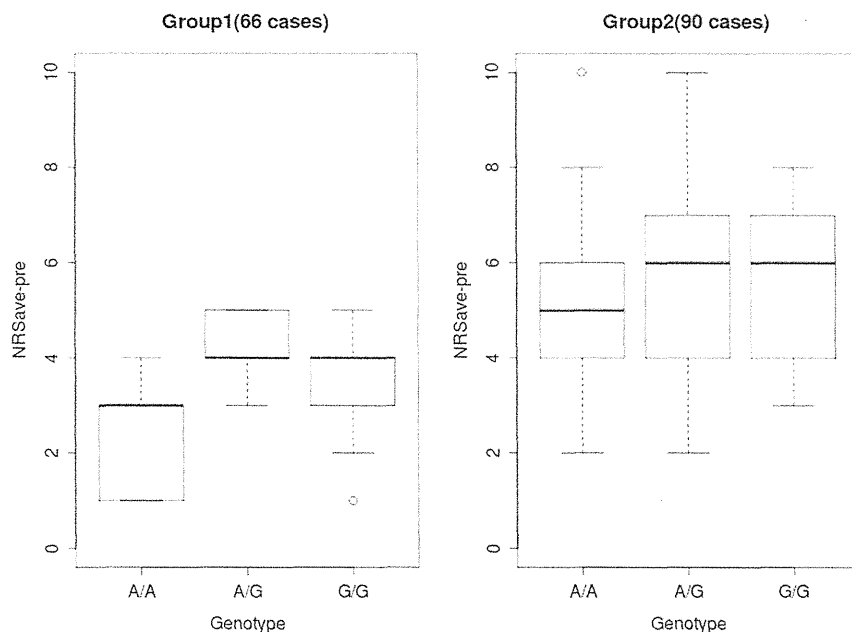


図 5-1 第1群と第2群における SNP rs3745367 の遺伝型ごとの痛み強度の分布

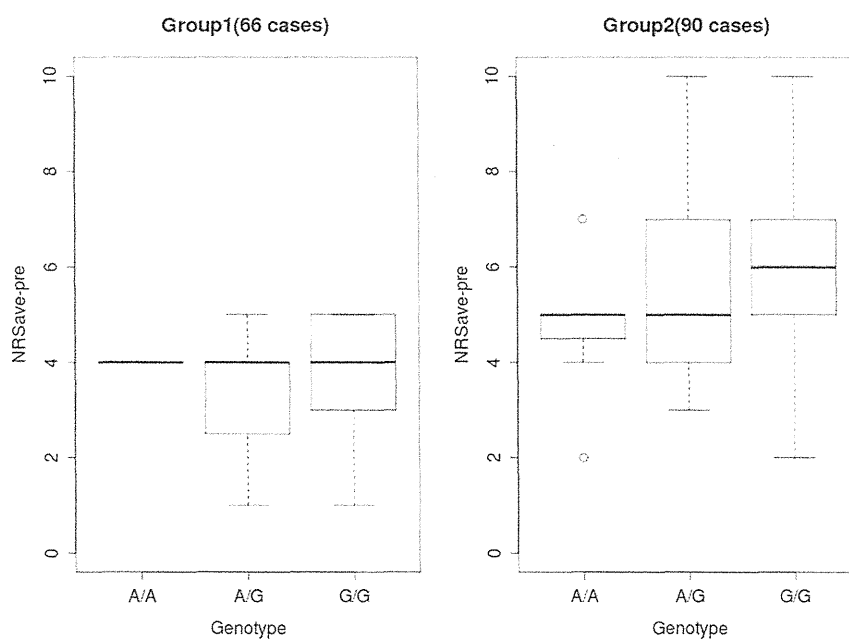


図 5-2 第1群と第2群における SNP rs3219175 の遺伝型ごとの痛み強度の分布