

## その他の遺伝子多型の影響

$\mu$  オピオイド受容体遺伝子の A118G SNP 以外に、 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子の他の SNP (IVS3 + A8449G など) もオピオイド感受性に影響を及ぼす可能性がある<sup>9)</sup>。それ以外にも、オピオイド代謝酵素、オピオイドの脳内トランスポーター、オピオイド受容体の細胞内伝達系に関連する分子 (G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels : GIRK チャネルなど)、オピオイド受容体以外の各種受容体など、実にさまざまな分子の遺伝子多型がオピオイド感受性に関与する可能性が考えられている<sup>11)~14)</sup>。これらに関する研究は、まだ端緒についたばかりで、網羅的遺伝子解析 (genome-wide association study : GWAS) などによる解明が待たれる。

おわりに

ヒト OPRM1 の A118G SNP は、オピオイド感受性を低下させ、鎮痛のためのオピオイド必要量を増加させる。その他、ヒトにおける遺伝子多型がオピオイド感受性に及ぼす影響に関して包括的な検討を加えることにより、将来的には、簡便な遺伝子キット検査により、個々人のオピオイド感受性を予測し、癌性疼痛患者においてより効率的なテーラーメイドのオピオイド治療を行うことが可能となると予測される。

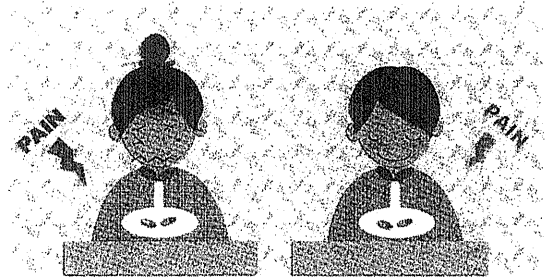
## 参考文献

- 1) Ikeda K, Ide S, Hayashida M, et al. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 311-7.
- 2) Coulbault L, Beaussier M, Verstyuyt C, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 79 : 316-24.
- 3) Krosiak T, Laforge KS, Gianotti RJ, et al. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor. *J Neurochem* 2007 ; 103 : 77-87.
- 4) Zhang Y, Wang D, Johnson AD, et al. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 32618-24.
- 5) Janicki PK, Schuler G, Francis D, et al. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth Analg* 2006 ; 103 : 1011-7.
- 6) Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 334-7.
- 7) Chou WY, Yang LC, Lu HF, et al. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 ; 50 : 787-92.
- 8) Hayashida M, Nagashima M, Ikeda K, et al. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharma-*

- cogenomics 2008 ; 9 : 1605-16.
- 9) Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, et al. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* 2009 ; 147 : 194-201.
  - 10) Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 1232-9.
  - 11) Kasai S, Hayashida M, Ikeda K, et al. Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008 ; 377 : 269-81.
  - 12) Kobayashi D, Hayashida M, Ikeda K, et al. Association between analgesic requirements after major abdominal surgery and polymorphisms of the opioid metabolism-related gene ABCB1. In : Columbus F, editor. *Acute pain*. New York : Nova Science Publishers (in press).
  - 13) 青木 淳, 林田眞和, 池田和隆ほか. 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* 2009 ; 12 : 1159-64.
  - 14) Nishizawa D, Hayashida M, Ikeda K, et al. Genetic polymorphisms and human sensitivity to opioid analgesics, *Methods Mol Biol* 2010 ; 617 : 395-420.

(林田 眞和, 池田 和隆)

第3章 人によって違う痛みと鎮痛



鎮痛薬は同じように効く…？

人によって料理の熱さや水の冷たさに対する敏感さはさまざまで、過度の熱さや冷たさによる痛みに耐えられない人や、また逆に火傷や霜焼けができるまで痛みで気が付かない人もいる。このように痛みに対する感受性は十人十色であるが、さらに、これら痛みを抑える鎮痛薬の感受性にも個人個人で違いがあることは以前より知られていた。「患者ごとに鎮痛薬の適量を求めること」——これは、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) によるがん疼痛治療指針の五原則の一つである。これが五原則に入れているということは、患者ごとに鎮痛薬の適量がまちまちであり、画一的な投薬法では適切な疼痛治療ができないことを如実に表している。現状では、適量を見つけ出すために試行錯誤で鎮痛薬が投与されており、患者は早期からの適切な疼痛治療を受けることはできていない。同時に、医療従事者の負担、医療費の負担も共に大きい。現実には、がん対策基本法で謳われている早期からの適切な疼痛治療は実現していないのである。これに対して患者ごとに適量を予測することができるようになれば、早期からの適切な疼痛治療に繋がりが、患者はもとより、医療従事者や社会にとっても大きな福音となる。本章では、患者ごとの鎮痛薬の適量がどのような要因で決まっているのか、今までにわかっていることや、今後わかりそうなことを紹介する。痛みの感じ方に個人差があること、鎮痛薬の効き方に個人差があること、それらの個人差には遺伝要因や環境要因があること、このような要因の解明に動物実験とヒトでの研究の両方が有用であること、ゲノム科学の進歩を取り入れたテーラーメイドの疼痛治療が今後実現しそうであること、などについて最新の知見を交えて説明したい。

## 1 痛みと個人差

痛がりの人と痛みに強い人がいる。人によって痛みの伝わり方や痛みの発生が違うのか、それとも気の持ちようの違いなのだろうか。

### (1) 痛みの伝わり方の個人差——先天性無痛症を例に

痛みが強いどころか、生まれつき痛みを感じない人がいる。先天性無痛症という病気である。表3・1に示すように、神経線維はその太さごとに役割が違って、痛みは細い神経線維 (A $\delta$ やC線維) によって伝えられる。しかし先天性無痛症の患者では、これらの痛みを伝える神経線維が機能していない。日ごろ痛みに苦しめられている人からみれば、痛みのない世界で暮らしている人達のことをうらやましく思うかもしれないが、この病気はとても危険な病気なのである。過度の痛みは不必要であり適切に治療する必要はあるが、通常の痛みは生体にとっても重要な警告システムである。痛みを感じない人は、煮えたぎっているやかに手を触れても平気なので大やけどを負ってしまうし、ちよつと目をこすっているつもりでも失明するほどに目を傷つけてしまったり、骨折するような走り方をしてしまったりする。無痛症の患者の例は極端ではあ

表3-1 神経線維の種類

名称	線維の直径	役割
A $\alpha$	12-20 $\mu\text{m}$	運動位置覚, 固有感覚
A $\beta$	5-12 $\mu\text{m}$	触覚, 圧覚
A $\gamma$	3-6 $\mu\text{m}$	位置覚
A $\delta$	2-5 $\mu\text{m}$	痛覚, 温・冷覚
B	1-3 $\mu\text{m}$	交感神経節前線維
C	0.3-1.2 $\mu\text{m}$	痛覚, 反射

るが、人によって痛みの伝わり方が違う場合もあることを教えてくれる端的な例である。

なお、この病気はまれな遺伝性の病気であり、その原因遺伝子は本章3節で紹介する。

## (2) 痛みの発生の個人差——神経障害性疼痛

無痛症の人とは逆に、新たな刺激（侵襲）がないのに神経線維が痛みを伝えてしまう病気がある。神経障害性疼痛という比較的頻度の高い難病である（世界の患者数は一五〇〇万人以上と言われている）。骨折などの傷害の後や帯状疱疹（注1）の後や手術の後などに一部の人だけで起こり、個人差が大きい。また、がんの場合も、神経障害性疼痛を伴う場合が多く見られる。神経障害性疼痛が発生するか否かに大きな個人差があるだけでなく、この疼痛を抑える薬の種類が、個々人で大きく異なることも知られている。

たとえば、帯状疱疹という同じ疾患に罹患後、ある人達は帯状疱疹後神経痛という神経障害性疼痛になるが、そのうちの一部の人たちはモルヒネなどのオピオイド（注2）鎮痛薬がよく効き、別の人たちではまったくオピオイド鎮痛薬は効かずケタミンなど作用メカニズムがまったく異なる鎮痛薬がよく効く。神経障害性疼痛とひとくくりにされるが、その病態のメカニズムは個々人で異なっているのである。

（注1）水ぼうそうのウイルスが再び活動して神経線維や皮膚を侵す病気で、胸の横側に帯状に症状が出る。

（注2）モルヒネやフェンタニルなどオピオイド受容体に作用する薬物の総称。

## (3) 気の持ちようで違う痛み——脳で感じる痛みの個人差

痛みには知覚の側面と情動の側面がある。つまり、「痛い」と感じて生体に危険が迫っていることを知らせる役割があるとともに、苦痛というネガティブな気持ちの動きを起こす。

痛みの情報は、まず皮膚などに入り込んだ末梢神経が受け取り、脊髄を通じて、脳の中の視床を介して、大脳に伝えられる。頭のでっぺん辺りにある大脳の体性感覚野という部位が痛みの情報を受けると痛みを知覚し、右脳と左脳が接している辺りの前部帯状回という部位が痛みの情報を受けると苦痛を感じる。そして、これらの部位は、実際の痛みがなくても、痛そうな写真（注射を打たれている写真など）を見るだけで活動する。つまり、自分が痛い思いをしていなくても、他の人が痛い思いをしていると想像するだけで、本当に自分が痛いときと同じような脳部位が活動するのである。すなわち、痛みの感じ方は気の持ちようにも大きく影響されるのである。痛み自体にも個人差があり、さらに気持ち次第で痛みを感じることも感じないこともある。痛みの感じ方の個人差にはこういったさまざまな要因が関与しているのである。

身体への刺激（侵襲）がなくても痛みを感じるのとは逆に、強い身体への刺激（侵襲）があっても気持ち次第で痛みを感じないこともある。

戦国時代の禅僧の快川紹喜は、織田信長の軍勢に追い詰められて焼き討ちに遭ったときに、「心頭滅却すれば火も自ら涼し」という中国の六世紀の禅書の句を言い残して平然と猛火に焼かれて亡くなったと言われている。言い伝えだけの作り話や誇張と考える人も多いだろうが、似たようなこ

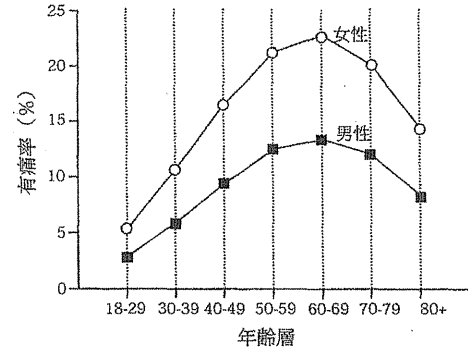


図3-1 痛みの性差と年齢差。痛みを持つ男女の年齢ごとの割合 (文献3を基に作成)

とは実際にあり、そのメカニズムは現代の科学の力で解き明かされつつある。

たとえば、ヨガマスターとよばれるヨガの達人は、瞑想状態のときに痛みを遮断して針を体に通すことができる。生理学研究所の柿木隆介教授らは、瞑想時とそうでないときのヨガマスターの脳波を分析して、瞑想時のみで強いアルファ波が出ていることや、エンドルフィンというモルヒネと同じはたらきをする生体内の物質が瞑想時に分泌されていることを報告している(文献2)。

痛みの感じ方は、人によって違うだけでなく、さらに同じ人でも状況によって大きく異なるのである。

#### (4) 性差と年齢の影響

性別や年齢によって痛みを持つ人の割合は大きく違う(図3・1)。若いうちは痛みを持つ割合は男女ともに低いですが、加齢とともに六〇代まで増加し、特に女性では二〇%以上の人が痛みを持つ。その後、有痛率(注3)は加齢とともに減る。有痛率は痛がどうかを示すものではなく、身体的、生理的に痛みが生じる割合を示している。しかし、七〇代、八〇代では身体の衰えから痛みがより生じやすくなると考えられるが逆に有痛率が減ることは、痛みを気にしなくなる、あるいは痛みに対して鈍くなることを意味しているであろう。

(注3) 生活に支障をきたす痛みを有する人の割合。

### コラム3 痛みの個人差の動物モデル——マウスを用いた研究

痛みの起こりやすさ、痛みの感じやすさ、痛みを嫌がる程度には大きな個人差がある。このような個人差のメカニズムを明らかにするためには、ヒトでの研究が必須であることは言うまでもないが、マウスでの研究も有効である。ヒトでは近親婚がほとんどないので個人間の遺伝子配列は約〇・一%違っているが、マウスの系統は兄妹交配(けいばい)によって維持されているので、同じ系統のマウスの遺伝子配列はほぼ同一である。同一マウス系統内での違いは環境要因による違い、マウス系統間での違いは遺伝要因による違いに対応するので、マウス個体間の違いにおける環境要因と遺伝要因を分けて研究することができる。つまり、マウス系統差は、ヒト個人差のよい動物モデルであると考えられる(図3・2参照)。

国立遺伝学研究所には、世界中から集められた野生マウスが維持されている。これらのマウス系統は、通常の実験系のマウス系統と比べて、多様な行動を示し、遺伝子配列も多様である。このような野生由来マウス系統では、痛みに対する反応も系統間で大きく違っている(文献4)(図3・3)。痛がりのマウス系統と痛がらないマウス系統の遺伝子配列の違いを調べることで、痛みの感じ方の違いの遺伝要因が明らかになると期待できる。

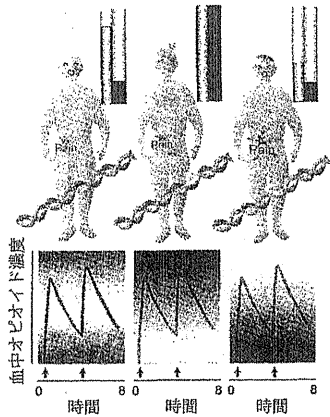


図3-4 鎮痛薬濃度変化と鎮痛レベルのイメージ  
鎮痛薬の血中濃度が同じように変化する場合でも、鎮痛レベルは個人ごとに異なる。左の人は鎮痛（白いバー）が十分で過剰投与による副作用（黒いバー）は少ないが、中央の人は過剰投与による副作用に苦しみ、右の人は鎮痛が不十分である。矢印はオピオイド鎮痛薬の投与を示す（文献5を基に作成）。

お酒に強い人と弱い人がいることはよく知られている。奈良漬を食ただけで酔っ払ってしまう人もいれば、日本酒一升を飲んでもほとんど平気な人もいる。この個人差のメカニズムはすでにおおよそわかっている。アルコールは体内でアセトアルデヒドという物質になり、アセトアルデヒドは酢酸になる。このようなアルコールの代謝は、これらをそれぞれ代謝するアルコール脱水素酵素とアセトアルデヒド脱水素酵素という特異的な酵素が担っている。これらの酵素のはたらきに個人差があることが、お酒に強いが弱いかをほぼ決めていている。日本人の約半数はアセトアルデヒド脱水素酵素のはたらきが不十分であることが知られている。

アセトアルデヒド脱水素酵素は、蛋白質なのでアミノ酸が結合してできているが、そのアミノ酸の並び方は遺伝子の配列で決まっている。遺伝子配列の違いがあり、アセトアルデヒド脱水素酵素のアミノ酸配列に違いができて、この酵素がほとんど機能

### (1) 鎮痛薬の代謝の個人差

鎮痛薬の効き方には個人差があると言われるが、どのような違いがあるのだろうか。痛み自体の違いではないのだろうか。どのように調べるのか。現在はどのようにやって対処されているのだろうか。

## 2 鎮痛薬の効き目の個人差



ヒトは個人個人で遺伝子配列がかなり異なる

マウスの系統間では遺伝子配列がかなり異なるが、系統内はほとんど均一

図3-2 ヒト個人差とマウス系統差

ヒトでは個人間の遺伝子配列にかなり違いがある。一方、同じ系統のマウスの遺伝子はほぼ同一であり、また、違う系統の間では遺伝子配列がかなり異なる。したがって、マウスでの系統内での差と系統間での差は、個体差の環境要因と遺伝要因とを調べるうえでよいモデルである。

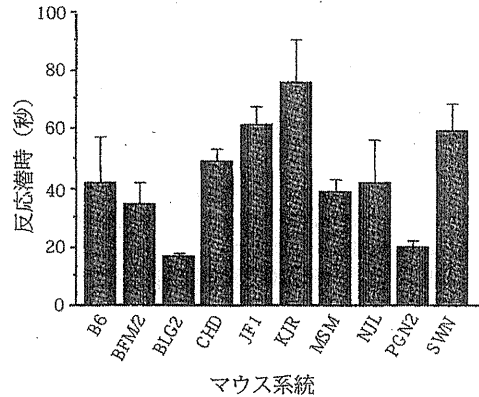


図3-3 野生由来マウス系統での痛み感受性の違い  
国立遺伝学研究所では、世界各国に住む野生マウスを捕獲して兄妹交配によって系統を維持している。これらのマウスは多様な特徴を持ち、痛みに対する感受性も多様である。熱い金属板の上にマウスを乗せたときに後ろ足を舐めるまでの時間は、系統間で大きく異なる（文献4を基に作成）。

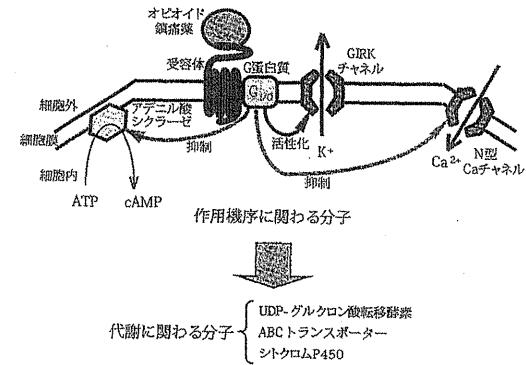


図3-5 オピオイド鎮痛薬の作用機序と代謝  
 オピオイド鎮痛薬はオピオイド受容体を活性化し、活性化されたオピオイド受容体は  $G_{i/o}$  型の G 蛋白質を活性化し、アデニル酸シクラーゼと N 型カルシウムチャネルを抑制するとともに、G 蛋白質活性化型内向き整流性カリウム (GIRK) チャネルを活性化する。また、オピオイド鎮痛薬は、UDP-グルクロン酸転移酵素、ABC トランスポーター、シトクロム P450 などによって代謝される。

しない場合がある。ヒトは父親からと母親から一式ずつの遺伝子を受け継ぐので、二セットの遺伝子を持つ。二つのアセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子のうち、どちらかの酵素が機能しないタイプならば、お酒に弱くなる。さらに、二つの遺伝子とも酵素が機能しないタイプならば、ほとんどお酒は飲めない。

このようなお酒に強い弱い個人差と同じようなことが、鎮痛薬の効きの個人差でも考えられる。オピオイド鎮痛薬は種々の酵素(注4)によって代謝される。

これらの要因で異なれば、当然鎮痛薬の効き方に違いが出るはずである。実際、同量のモルヒネを投与してもモルヒネの血中濃度が個々人で異なることが知られており、現在そのメカニズムが研究されている。

(注4) UDP-グルクロン酸転移酵素、ABC トランスポーター、シトクロム P450 など。

## (2) 鎮痛薬の作用のしかたの違い

痛みそのものだけでなく、鎮痛薬の作用のしかたの違いも、鎮痛効果の個人差を生むと考えられる。実際、鎮痛薬の代謝に大きな違いがなくて鎮痛薬の血中濃度が時間に伴って同様に推移する場合でも、鎮痛薬の効き方に個人差があることが知られている(図3・4)。

強い痛みに対して最も広く用いられている鎮痛薬は、モルヒネに代表されるオピオイド鎮痛薬である。これらの鎮痛薬はオピオイド受容体を活性化させる(文献6)(図3・5)。受容体とは、薬物が直接結合する生体内の標的蛋白質である。薬は、体の中にくわずつかだけある受容体に特異的に作用する。活性化した受容体は、特定のタンパク質を活性化したり、抑制したりすることによって鎮痛を引き起こす。オピオイド鎮痛薬とは違う、アスピリンやインドメタシンに代表される非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs、エヌセイズと読む)は、痛み物質を作り出すシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase: COX、ロックスと読む)を抑制する。また、ケタミンなどの鎮痛薬は、NMDA受容体チャネルという蛋白質のはたらきを抑制する。このように、鎮痛剤は、生体内の特異的な蛋白質に作用して、痛みを取り除く。このような鎮痛を引き起こす分子のはたらきや量に個人差があれば、当然鎮痛薬の効きが変わってくる。



コラム 4 鎮痛個人差の動物モデル

マウス系統差の研究がヒト個人差のメカニズムの解明に役立つことを本章1節で述べたが、鎮痛感受性の個人差を知るうえでも、マウス系統差の研究は有用である。

マウス系統の中に、一九七〇年ごろから研究に用いられてきた、モルヒネが効かないCXBKマウスという系統がある。モルヒネの主な作用点は、 $\mu$ オピオイド受容体(注5)なので、この遺伝子が壊れているマウスだと考えられていた。しかし、ノックアウトマウスでは完全にモルヒネの効果が消失しているが、CXBKマウスでは高濃度のモルヒネにより鎮痛効果が現れることが明らかになった。その後の遺伝子解析により、CXBKマウスでは $\mu$ オピオイド受容体遺伝子の配列に違いがあり、 $\mu$ オピオイド受容体の構造(アミノ酸配列)には変わりがないが、受容体の量が半減することが明らかになった(文献7)。(図3・6)。CXBKマウスの $\mu$ オピオイド受容体遺伝子には余計なDNA配列が入り込んでおり、メッセージRNAの安定性が悪くなって、受容体蛋白質の量が減ると考えられる。

野生由来マウス系統では、痛みに対する感受性が系統間で多様であるが、鎮痛薬に対する感受性も系統間で多様である(図3・7)。他に鎮痛薬の効が悪いマウスにウィーバーマウスがいる。このマウスでは、オピオイド鎮痛薬の情報を伝えるG蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネル(図3・5)の遺伝子配列に違いを持っている。そのため、ウィーバー

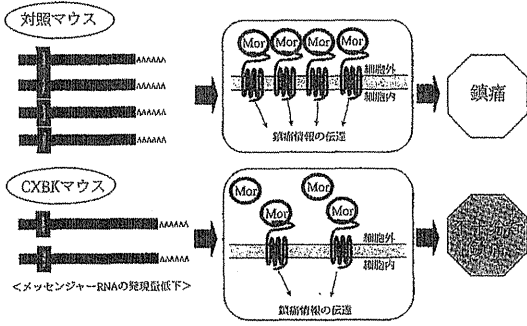


図3-6 CXBK マウスでの鎮痛薬低感受性のメカニズム  
鎮痛薬の効が悪いCXBKマウスでは、 $\mu$ オピオイド受容体メッセンジャーRNAの非翻訳領域が異常であるため不安定となり脳内量が少ない。したがって受容体の脳内量も少なく、鎮痛の指令が十分に伝わらないため、不十分な鎮痛しか起こらないと考えられる。Morはモルヒネ。

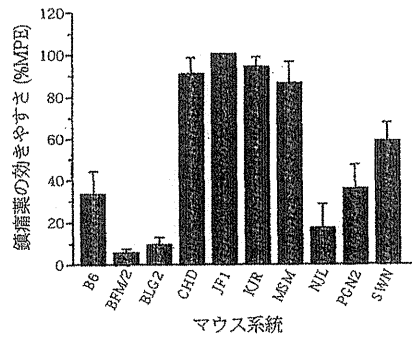


図3-7 野生由来マウス系統での鎮痛感受性の違い  
国立遺伝学研究所で維持されている野生由来マウス系統でのモルヒネ鎮痛効果。%MPE(% maximal possible effect)は鎮痛効果の程度を表す単位(文献4を基に作成)。

ウスではオピオイド鎮痛薬の情報が正しく伝わらず、鎮痛効果が減弱してしまう(文献8)。GIRKチャネルはアルコールの標的でもあり、アルコールによって活性化される(文献9)。興味深いことに、ウィーバーマウスでは、アルコールによる鎮痛効果も減弱している。人でも飲酒時には痛み鈍くなるが、これはアルコールによるGIRKチャネルの活性化が関わっていると考えられる。GIRK

チャネルの遺伝子配列に違いがあるウィーバーマウスも鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズムを調べるうえで、一つのモデル動物として期待できる。

(注5)  $\mu$  (ミュー)、 $\delta$  (デルタ)、 $\kappa$  (カッパ) という三つのオピオイド受容体の一つ。

### (3) 鎮痛個人差の調べ方と対処法

痛みは知覚であると同時に情動の側面も併せ持ったため、計測が非常に難しい。そのような痛みのレベルが、鎮痛薬によってどれだけ低下したのか、個人間で比較するのはますます容易ではない。それでも、できるだけ定量的に鎮痛薬の効き方を調べるために、さまざまな方法が開発されている。

Visual analogue scale (VAS) と呼ばれる方法はその一つである。とてもシンプルなため、疼痛治療現場で最も広く用いられている。横に10cmの線を引いておき、一番左はまったく痛くない、一番右は想像できる限りの最大の痛みとして、今の痛みがどのくらいかをその線の上に印をつけて記録する。目安にするために、0から10の数字を添えたり、痛がっている程度をイメージした顔の絵が添えられた尺度もある(第1章5節も参照)。

また、PainVisionという保険適応もされている知覚・痛覚定量分析装置がある。痛みを持つている被験者に、A $\beta$ 神経線維(注6)のみを刺激するパルス状電流を、徐々に電流値を上げながら与えていく。被験者が電流に気がつくときの電流値(最小感知電流)から被験者の痛みに対応する強さの電

流になったときの値(痛み対応電流)を引いた値を「最小感知電流」で割り、100をかけた値を「痛み度」として、痛みを定量化する装置である。この装置が開発される前には、被験者が持つ痛みと同じ強さの新たな痛みを与えて痛みのレベルを測定する方法が用いられたりしたが、これでは痛みが苦しむ人に、倍の痛みを与えることになってしまう。PainVisionを用いれば、痛みが苦しむ人にさらに痛みを与える必要はない。痛み感覚を痛みではない異種感覚に置き換えて測定することが本当に正しい方法なのか、議論の余地はあるが、痛みを数値で捉えることができるこの方法は、痛み研究において大きな進歩といえる。

鎮痛薬の効き方に個人差があることは間違いない。それでは、鎮痛効果が個人で違うときに、どのように個人々に合った疼痛治療をしたらよいのだろうか。現在行われている方法は「trial and error」すなわち試行錯誤である。少しずつ鎮痛薬の量を増やしていき、痛みがとれる投与量を見つける。鎮痛薬を与えすぎて意識レベルの低下などの副作用が現われたら、量を減らす。あるいは、ある種類の鎮痛薬を与えても痛みが取れなければ他の鎮痛薬を与える。このような方法では、患者さんの痛みが取れるまでに多くの時間が必要であり、医療従事者や医療費の負担も大きい。このような問題を少しでも減らすために、いくつかの工夫がある。たとえば、患者さんが自分で自分に鎮痛薬を投与できる patient-controlled analgesia (PCA) ポンプを用いる方法である(第1章13節に詳述)。このポンプを用いれば、痛みを感じたときに自ら鎮痛薬を投与することができる。大量投与にならないようにロックがかかるようになってるので、安全に疼痛治療ができる。また、DCT(第1章コラム1参

照)といつて、さまざまな鎮痛薬を体系的に順番に投与し、最も奏効する鎮痛薬をいち早く見つけ出す方法もある。

(注6) 痛みを伝える神経線維ではない知覚神経線維(表3・1参照)。

### 3 個人差の遺伝要因と環境要因

個人差には遺伝要因と環境要因がある。痛みの感じ方や鎮痛薬の効き方の個人差には、どの程度の遺伝要因とどの程度の環境要因があるのだろうか。この節では、双子研究によるその一つの答えを紹介するとともに、無痛症という特殊な例から、痛みの感じ方の違いに確かに遺伝要因があることを示す。

#### (1) 双子の研究

本章1節で、ヒトの遺伝子配列は個々人で約0・1%違っていると述べたが、まったく同じ遺伝子配列を持つ人たちがいる。一卵性双生児の人たちである。一卵性双生児は一つの受精卵が二つに分裂して、二つの受精卵として発生するので、父方である精子の遺伝子配列も、母方である卵の遺伝子配列もまったく同じである。これに対して、二卵性双生児は、二つの卵が排卵され、それぞれ違う精子が受精して発生するので、遺伝的には普通の兄弟とまったく同じ関係である。ただし、二卵性双生児

の場合でも、普通の兄弟とは違って同い年ではあるので、普通の兄弟間よりも生育環境は近く、ほぼ一致している。すなわち環境の一致度は、一卵性双生児と二卵性双生児のそれぞれの間ではほぼ同様であると言える。したがって、一卵性双生児と二卵性双生児を比較すれば、遺伝要因と環境要因の程度を特定することができる<sup>(文献11)</sup>と考えられる。

興味深い双生児研究として、二〇〇八年に報告されたものがある。五三組の一卵性双生児のペアと、三九組の二卵性双生児のペアなど合計一八八名を被験者として、手を氷水につけて痛みを感じるまでの時間を測定する試験(コールドプレッサー試験)と、腕に四三―五〇℃の熱さの物体を五秒間ずついろいろな場所に接触させて痛みを感じる温度を測定する試験(接触熱疼痛試験)に協力してもらった。

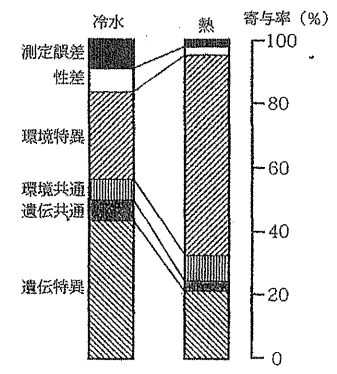


図3-8 双子研究からわかる遺伝要因と環境要因の割合  
一卵性双生児と二卵性双生児の痛み感受性をコールドプレッサー試験と熱接触試験で調べることで、遺伝要因と環境要因、および試験法に特異的な試験法間で共通かどうかを、それらの痛み感受性への寄与率として計算することができる(文献11を基に作成)。

その結果を分析すると、遺伝要因と環境要因の割合、および冷水と熱という痛みの種類の違いに起因する割合と痛みの種類に共通する割合が計算できる(図3・8)。遺伝要因の割合はコールドプレッサー試験では六〇%、接触熱疼痛試験では二六%であり、遺伝要因がある程度の割合で存在することが示された。ただし、二つの試験法

表 3-2 先天性無痛症の種類と原因遺伝子 (文献 12 より改変)

疾患名称	染色体位置	遺伝子名	蛋白質名
HSAN type I	9q22	SPTLC1	セリンパルミチン酸転移酵素長鎖 I
HSAN type II	12p13	HSN2	不明
HSAN type III	9p31	IKBKAP	IKK 複合体関連蛋白質
HSAN type IV	1q21	NTRK1	チロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子
HSAN type V	1p13	NGFB	神経成長因子 b
CIDP	2q24	SCN9A	Nav1.7 ナトリウムイオンチャネル

で共通する遺伝要因の割合は高くないことから、痛みの種類によって遺伝要因が異なることも示された。冷水と熱は両者とも温度による痛覚刺激であるが、それでも大部分の遺伝要因が異なる。したがって、たとえばがん性疼痛と手術後の痛みとでも、その遺伝要因は大きく異なる可能性がある。痛みは、その種類ごとにその遺伝要因を特定する必要があるかもしれない。

(2) 無痛症の原因遺伝子

本章 1 節で紹介した先天性無痛症は、遺伝性の疾患であり、その原因遺伝子が特定されている(表 3・2)。このことは、痛みの感受性の個人差に遺伝要因があることを明瞭に示している。先天性無痛症には、その症状から六つの疾患(注 7)が知られている。このなかで最も先に遺伝子が同定されたのは NTRK1 であり、大童康弘博士によるものである。NTRK1 は HSAN-IV 型の無痛症の原因遺伝子であり、この疾患では温度の感覚も障害を受けるために汗をかかないので無痛無汗症といわれている。また、最近同定された SCN9A は Nav1.7 と呼ばれる電位依存性 Nav1.7 ナトリウムイオンチャネルの α サブユニットをコードする遺伝子であり、この遺伝子が機能しないと、痛みは消失するが、その他の知覚はほとんど正常である。このことから、この分子のはたらきを抑えることで、副作用の少ない

新たな鎮痛薬が開発されるのではないかと期待されている。このように、痛み感受性の個人差に関係する遺伝子は神経成長因子に関連する分子であったり、スフィンゴ脂質の主要な生合成酵素のセリンパルミチン酸転移酵素、イオンチャネルなどであったりと多様であり、痛覚の遺伝子メカニズムの複雑さを示している。

(注 7) 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパシー (hereditary sensory and autonomic neuropathy: HSAN) I、II、III、IV、V 型と先天的無痛症 (congenital indifference to pain: CIDP)。それぞれの疾患の原因となる遺伝子配列の違いは、順に、SPTLC1、HSN2、IKBKAP、NTRK1、NGFB、SCN9A という遺伝子であることがわかっている。

4 明らかにされる遺伝要因——ゲノム科学の進歩から

痛みの感じ方に個人差があるだけでなく、鎮痛薬の効きやすさにも個人差があり、その個人差には環境要因だけでなく遺伝要因がある。ゲノム科学が急速に発展している今日、この遺伝要因はどこまでわかっているのだろうか。

(1) ヒトゲノム計画、HapMap 計画、GWAS

近年のゲノム科学の進展には目を見張るものがある。一九五三年にワトソンとクリックにより遺伝子が二重らせん構造をとる DNA であることが発見されて以来、分子生物学は急速に発展し、遺伝子

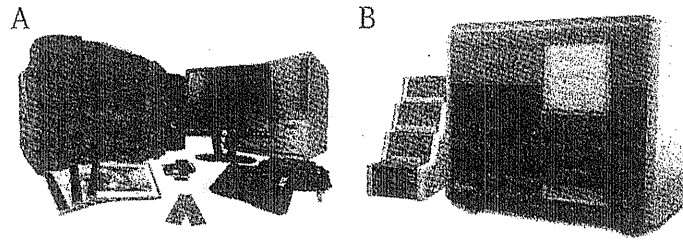


図3-9 ゲノムワイド遺伝子解析装置の例

A: スライドガラス1枚の解析で100万カ所の遺伝子多型を一気に解析する装置の例。B: 1回の解析で億単位の遺伝子配列を解析する次世代型遺伝子配列解析装置の例。

の塩基配列が次々と明らかになった。一九九〇年にはヒトゲノム計画が始まり、ワトソンとクリックの発見から五〇周年の二〇〇三年にはヒトの遺伝子配列が一通り明らかになった。ヒトの遺伝子配列はおよそ三〇億の塩基の並びであり、約二万二〇〇〇の遺伝子が含まれていることが解明された。そして次の段階として、二〇〇二年からヒト個人個人の遺伝子配列の違いが大規模に解析された。本章1節で紹介したように、遺伝子配列は個人間で約九九・九%は同じであり、約〇・一%は異なることが知られている。この違いのパターンを明らかにしようとするのが、国際HapMap計画である(コラム7参照)。この計画によって、個々人で遺伝子配列の違いが頻繁に見られる箇所(遺伝子多型)がデータベースとして集積されている。なお、遺伝子配列の違いで、一%以上の頻度で存在する場合は遺伝子多型と呼ばれ、一%以下の場合には遺伝子変異と呼ばれる。この遺伝子多型のタイプと疾患脆弱性<sup>しゅかんせいじやくせい</sup>、薬剤感受性などの関係を一度明らかにすれば、その後は、遺伝子多型を判定するだけで病気になるやすいかどうかや薬が効くタイプかどうかなどを

予測できるようになる。

遺伝子の解析技術も日進月歩である。たとえば、スライドガラス一枚で一人の遺伝子多型の全体像をとらえることができるようになった。図3・9Aに示す装置などを使うことで、一〇〇万カ所の遺伝子多型の判定を数日で行うことができるのである。従来では、病気になるやすさや薬の効き方に関係しそうな遺伝子に注目して遺伝子多型解析がなされてきたが、このような装置を用いれば、遺伝子多型を網羅的に解析できるので、関連することが予想できない遺伝子との関連も明らかにできる。このようなゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS、ジーワスと読む)によって、痛み感受性や鎮痛薬感受性の個人差の遺伝要因の全貌が明らかになると期待できる。また、一人一人の遺伝子配列の三〇億塩基配列をすべて解析してしまうこともできる次世代型遺伝子配列解析装置(図3・9B)が、いくつかのメーカーから市販されている。この装置を用いれば、遺伝子多型として登録されていない遺伝子配列の差異も明らかにできるので、より正確に遺伝要因を特定できるようになる。

## (2) 動物実験で遺伝要因を探る

本章2節で紹介したように、CXBKマウスやウィーバーマウスを用いた研究により、それぞれμオピオイド受容体遺伝子とGIRKチャネル遺伝子が鎮痛薬感受性と関わる事が明らかになった。さらに最近では前述したようにノックアウトマウスを作成して解析することができるので、さまざまな遺伝子が鎮痛薬感受性と関連することが明らかになっていく。<sup>(文献13)</sup>μ、δ、κの三種のオピオイド受容

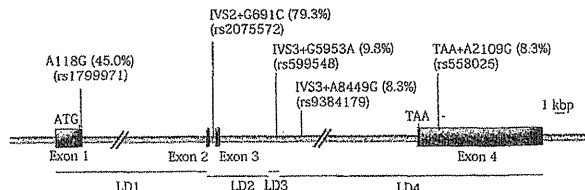


図3-11 μオピオイド受容体遺伝子の代表的多型

ヒトμオピオイド受容体遺伝子はExon (エキソン) 4つからなり、250以上の多型が同定されている。図に示す多型は、これらの多型を代表して解析すべきもの(計算によって決められる)。カッコ内にrsと数字で記された番号は、ヒト遺伝子多型の国際的に共通な番号。カッコ内の%は、その多型の頻度。ATGは翻訳開始コドン。TAAは翻訳終止コドン(文献14より改変)。

(4) 知られている遺伝要因  
ヒトにおける鎮痛薬の効き方の遺伝要因については、ごく最近に研究が始まったが、すでにいくつかの遺伝子多型の関連が

より効果的に遺伝要因を調べるためには、図3・10に示すような方法<sup>〔文献14〕</sup>がある。歯の噛み合わせをよくしたい、顔を小顔にしたいなどのニーズから、下顎の骨を少し切り詰める手術が行われている。この手術を受ける患者は手術を受けるまではまったくの健常者である。手術前には通常のステップとして

導入用の鎮痛薬が投与されるので、その前後で痛覚テスト(コールドプレッシャー試験など)を行えば、健常者での麻薬性鎮痛薬の効果を調べることができる。さらに、骨切り術は画一的な手術であり患者に与えられる痛みは同程度であると考えられる。このような手術の後の痛みをPCAポンプで管理し、また、痛み測定を行うことにより、鎮痛薬の効きやすさを患者さんごとにかなり正確に評価することができる。さらに患者から血液等の提供を受け、遺伝子多型解析を行う。鎮痛薬感受性の臨床データと遺伝子多型との関連を解析し、関連が見出せれば、その遺伝子多型を調べることで鎮痛薬感受性を予測することができるようになる。

することができるとは、ヒトではこのように条件を揃えて遺伝要因を調べることは難しい。オピオイド鎮痛薬が投与されている患者の数が多いため、がん性疼痛患者だが、がん患者では、「がんの種類」「がんの進行度」「骨転移の有無」などがさまざまなので、痛み自体もまちまちである。このような条件で鎮痛薬の効き方の遺伝要因を調べようとすると、何万人もの患者に被験者として研究に参加してもらい必要がある。

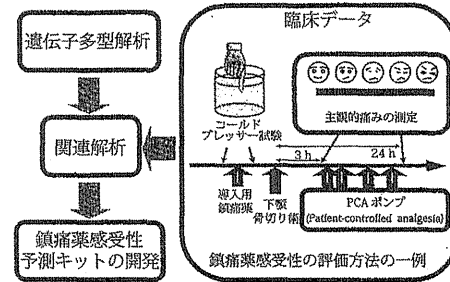


図3-10 鎮痛効果個人差の遺伝要因の調べ方の例

鎮痛薬の必要量や痛みのレベルなどの臨床データを収集し、その患者さんの遺伝子多型を判定する。臨床データと多型データとの間の関係を解析し、関連が認められれば、遺伝子多型解析によって鎮痛薬の適量を予測するキットを開発することができる。臨床データの収集では、できるだけ痛みが画一的であるといふ。本例では、形成外科的な手術である下顎骨切り術でのデータ収集法を示している。

体、アドレナリン受容体、ドーパミン受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン受容体などの受容体だけでなく、モルヒネと同様のはたらきをする生体内の分子であるオピオイドペプチドやその他のニューロペプチド、さまざまなイオンチャネルや細胞内シグナル伝達系の分子の遺伝子を壊すと、鎮痛薬の効き方が変わる。これらの分子の遺伝子配列に違いがあれば、ヒトでも鎮痛薬の効き方に違いが現われると予想できる。

(3) ヒトでの遺伝要因の調べ方

動物実験では、同じ週齢で同じ性別で同じ環境で育てた動物を用いて、同じ痛みを与えて実験を

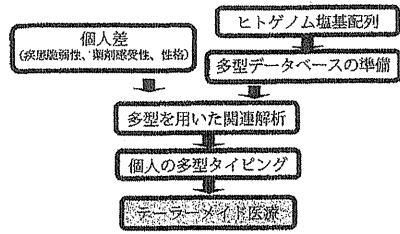


図 3-13 テーラーメイド医療への流れ  
ヒトゲノムプロジェクトによってヒトの遺伝子配列は一通り明らかにされた。現在はヒト個人間の遺伝子配列の違いのデータベースが準備されている。一方、疾患脆弱性、薬剤感受性、性格などのさまざまな個人差は、一部は遺伝要因によって決まっている。これらの個人差と遺伝子多型との間の関係を一度明らかにすれば、その後は遺伝子多型を調べるだけで個人差を予測できる。このような方法によって、個々人の遺伝子に合ったテーラーメイドの医療を提供することができるようになる。

本章 4 節で述べたように、ヒトゲノム計画や HapMap 計画によって、ヒトの遺伝子配列に関する情報が蓄積されている。図 3・13 に示すように、これらの遺伝子情報と、遺伝要因が考えられる個人差との間の関係を解析し、関連が明らかになれば、その後は個々人の関連遺伝子多型を判定するだけで疾患脆弱性や薬剤感受性などを予測することができる。個々人の遺伝子にあった医療を提供することができる。このようなテーラーメイド医療は、

## 5 テーラーメイド緩和医療

ゲノム科学の進展により、個々人の遺伝子に合ったテーラーメイドな医療が実現しつつある。このようなテーラーメイド医療は、緩和医療にも適応できるのだろうか。研究開発の進捗状況や問題点を紹介する。

### (1) テーラーメイド医療の流れ

この多型が GG のタイプの人はオピオイドの効きが悪く、多くの鎮痛薬が必要である。この遺伝子多型だけでは、鎮痛薬の必要量にそれほど大きな違いはないが、このような多型がいくつも存在することが予想され、その組み合わせによって大きな個人差が生じると考えられる。実際、前述した G I R K チャネルや ABC トランスポーターの遺伝子多型も鎮痛薬感受性と関連している。その他にも、いくつかの受容体、酵素、イオンチャネル、トランスポーター、ペプチドなどの遺伝子多型が、痛み感受性や鎮痛薬感受性と関連していると報告されている。<sup>(文献 12)</sup>

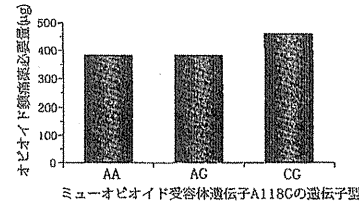


図 3-12  $\mu$ オピオイド受容体遺伝子多型のタイプによって異なる鎮痛薬感受性  
ヒト  $\mu$ オピオイド受容体遺伝子の A118G という遺伝子多型が GG のタイプの人は、それ以外のタイプの人と比べて、より多くの鎮痛薬を必要とする (文献 14 を基に作成)。

報告されている。オピオイド鎮痛薬の標的である  $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子は、図 3・11 に示すような構造をとる。この遺伝子上には二五〇以上の遺伝子多型がある。そのなかで代表となる四または五カ所の遺伝子多型を判定することで、効率的に研究を進めることができる。これらの代表となる遺伝子多型 (TagSNP、タグスニップと読む) のなかで、A118G (翻訳開始点の A T G から数えて一八番目の A が G に置き換わる多型) は、 $\mu$ オピオイド受容体のアミノ酸配列に影響し、受容体の機能が変換することから、最も注目され、研究が進んでいる。図 3・12 に示すように、

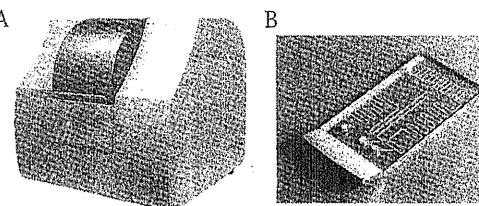


図3-14 遺伝子型の迅速判定装置の例  
A: 血液一滴から1時間以内に遺伝子多型のタイプを判定する装置の例. B: 装置に装着する解析チップの例.

すでに抗がん剤で強い副作用が出るかどうかを遺伝子多型の判定によって予測して投与する抗がん剤を選定するなど、医療に活かされ始めている。また、このような技術は薬の開発でも大きな役割を果たすと考えられている。製薬会社が新薬を開発するとき、多くの薬は一部の人で深刻な副作用が出るために途中で開発を打ち切らざるをえない。遺伝子多型判定によって、その一部の人をあらかじめ特定して投与をやめることができれば、莫大な開発費をかけて開発した薬を無駄にすることなく、副作用が出ないタイプの患者の治療薬として活かすことができる。医療現場ですぐに遺伝子判定する技術も開発されている。図3・14に示すような装置を用いれば、血液一滴から一時間以内に特定の遺伝子多型のタイプを知ることができる。

このように、テーラーメイド医療への期待は大きく、着々と研究開発が進められているが、問題点もある。おそらく最大の問題点は、自分の遺伝子配列を解読されることへの抵抗感であろう。前述したように遺伝子配列解析技術は日進月歩であり、一人一人の遺伝子配列すべてを解読する時間はますます短くなっている。究極の個人情報ともいえる遺伝情報のすべてをあっという間に解読されてしまうことになれば、大きな不安を感じるのは当然である。このような不安やリスクを取り除くために、政府はさまざまな倫理指針を出している。ヒ

トゲノム遺伝子を研究するためには、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（コラム6参照）を遵守する必要がある。また、臨床研究を行うためには、厚生労働省の「臨床研究に関わる倫理指針」を遵守する必要がある。さらに、診療に影響する臨床研究を行う場合は、あらかじめ「臨床試験登録」をして、研究計画を公開するとともに、研究の進捗状況も定期的に公開する必要がある。

過度に遺伝子多型解析を心配する人もいるが、特定の遺伝子多型の解析をすることは、血液型を調べることと本質的に変わらない。血液型も遺伝子配列で決まっているものである。前述したように遺伝子多型は1%以上の頻度で存在するものであり、遺伝子多型がどのタイプでも日常生活に支障はない。ただ、輸血するときに血液型が合っていないと凝固してしまうように、ある薬物を使うときに遺伝子多型のタイプがわかっていないと不必要に多くの薬物を投与してしまったり、逆に投与量を足りなくしてしまうリスクがある。遺伝子に関する正しい知識を普及し、遺伝子配列解析の有用性とリスクを理解したうえで、適切にテーラーメイド医療を進めていく必要があるであろう。

## (2) 鎮痛薬適量の予測

テーラーメイド緩和医療として近々実現しそうなこととして、遺伝子検査による鎮痛薬適量の予測がある。本章4節で述べたように、すでに鎮痛薬の効き方と関連する遺伝子多型がいくつも見つかっている。図3・15に示すように、現在では時間と労力をかけて試行錯誤によって患者ごとの適量を見出しているが、将来はこれらの鎮痛薬感受性関連遺伝子多型の判定によって患者ごとの適量を予測し、



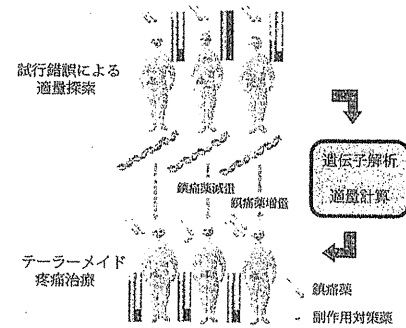


図3-15 テーラーメイド疼痛治療の概念図

個々人にとっての鎮痛薬適量は、現在は試行錯誤を経て見つけ出されているが、鎮痛薬感受性と関連する遺伝子多型をあらかじめ解析すれば、適量を予測することができ、早期から適切な疼痛治療を行うことができる。

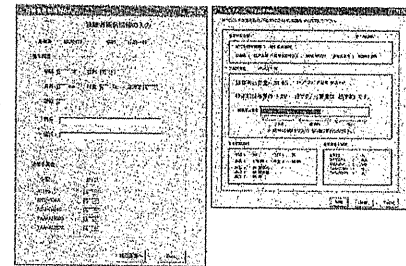


図3-16 鎮痛薬適量を計算するソフトウェアの例

遺伝子多型情報やその他の患者情報を入力すれば、その患者さんにとっての鎮痛薬の適量を直ちに計算するソフトウェアの画面。関東経済産業局支援による東京都精神医学総合研究所とシスターコーポレーションとの共同開発。

最初から適切な量の鎮痛薬を投与できるようにすると期待できる。遺伝子多型やその他の患者情報を入力すれば鎮痛薬の適量を計算するソフトウェアの試作品も完成している(図3・16)。前述の迅速遺伝子判定装置(図3・14)などで鎮痛薬感受性関連遺伝子多型を判定できるようにすれば、このソフトウェアと組み合わせることで、鎮痛薬投与の一時前に血液を一滴提供するだけで自分に合った鎮痛薬の量を投与してもらえようになるであろう。

### コラム5 遺伝子解析法

遺伝子解析には、遺伝子の塩基配列の解析、遺伝子多型・変異の解析、遺伝子発現の解析、エピジェネティクス解析など、さまざまな方法がある。

塩基配列解析(シーケンス解析)では、次世代型塩基配列解析装置が最近開発され、解析速度が格段に増した。億単位の塩基配列情報を得るには、従来はゲノム解析センターを作って数十人体制で数年かかっていたが、新しい装置を用いれば装置一台を一人で動かして数日で終わらせることができる。

遺伝子多型や遺伝子変異の解析法には、目的に応じてさまざまな方法がある。少ないサンプル数に関して少ない多型を迅速に判定するためには、血液一滴から一時間以内で判定する装置などが開発されている。大量の多型を一気に判定するためには、一枚のスライドグラスで一〇〇万以上の遺伝子多型解析を行う装置が普及している。多くのサンプルに関して少ない多型を解析するのに適した解析装置を用いれば、一多型に関して数千人分の解析をするのに一〜二週間で終わる。遺伝子配列は個体のすべての細胞でほぼ同じであるが、臓器やその中の部位、また環境などによってはたらく遺伝子が異なる。遺伝子の情報がRNAを介して蛋白質となって機能することによって遺伝子が発現するという。遺伝子発現を解析する方法にもさまざまな方法があるが、たとえば、

約二万二〇〇〇個といわれるヒトゲノム遺伝子のほぼすべての発現を一気に調べる装置がある。また、特定の遺伝子の発現を定量的に調べるためには、定量PCR法という方法が用いられることが多い。

遺伝子やヒストンという遺伝子が巻きついている蛋白質に対して後天的な修飾（メチル化やアセチル化など）が起こると、遺伝子発現が大きな影響を受ける。このような現象の研究分野をエピジェネティクスといい、最近急速に研究が進んでいる。エピジェネティクス解析でも、網羅的な解析装置が登場している。

このような遺伝子解析法は、すでに親子鑑定や犯人の特定などにも応用されており、研究面だけでなく、社会で用いられている。ごく一部では、科学的根拠が乏しい状況のまま遺伝子検査をビジネス化している例も見受けられる。科学の進歩に法整備が追いついていない今日では、このような検査を受ける被験者としては、信頼の置ける機関が実施あるいは斡旋している検査かどうかを見極める必要がある。

#### コラム6 ヒトゲノム・遺伝子解析に関わる倫理指針

遺伝子情報は究極の個人情報といえる。当然その取り扱いには倫理的な配慮が必要である。

ヒトのゲノム遺伝子を解析する場合、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の三省合同の「ヒ

トゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。この指針は、「人間の尊厳及び人権が尊重され、社会の理解と協力を得て、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の適正な推進が図られることを目的に、すべてのヒトゲノム・遺伝子解析研究に適用され、研究現場で遵守されるべき倫理指針」として二〇〇一年三月二十九日に策定された。その後、二〇〇四年十二月二十八日に全面的に改正され、二〇〇五年六月二十九日と二〇〇八年十二月一日に一部の改正がなされている。最新版は、[http://www.lifescience.next.go.jp/files/pdf/40\\_126.pdf](http://www.lifescience.next.go.jp/files/pdf/40_126.pdf) からダウンロードできる。また、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についてのQ&Aが二〇〇五年三月十八日に出され、次のサイト [http://www.lifescience.next.go.jp/files/pdf/42\\_134.pdf](http://www.lifescience.next.go.jp/files/pdf/42_134.pdf) からダウンロードできる。

この指針では、研究責任者、研究を行う機関の長、個人情報管理者、倫理審査委員会のそれぞれが責務や、インフォームド・コンセントや研究試料の取り扱いなどについて詳しく記載されている。

指針策定の背景には、一九九〇年にヒトゲノム計画が始まりヒトゲノムの研究が急速に進み、倫理的な問題への対処が避けて通れない状況になったことがある。そして、直接的なきっかけとなったのは、一九九七年にユネスコ総会で採択された「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」である。二〇〇三年に「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」がユネスコ総会で採択されたことも、二〇〇四年の指針の全面改訂に繋がった。

関連する指針として、遺伝医療関連一〇学会が合同で、「遺伝学的検査に関するガイドライン」を二〇〇三年に策定しており、このガイドラインは次のサイト <http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf> からダウンロードできる。

倫理指針が緩すぎると、興味本位の個人情報暴露がなされたり、遺伝子の違いによって差別が生み出されたりする。一方、倫理指針が不必要に厳格すぎると、研究が進まなくなり、研究が進んでいれば救えたはずの命を失ったり、軽減できたはずの苦痛を与え続けられてしまったりする。医療保険や生命保険の契約の際に遺伝子配列情報を考慮するかどうかなど、遺伝子解析はさまざまな身近なことがらと密接に関係している。倫理指針は、その時々、社会の状況に合うように、定期的な改訂が必要である。

#### コラム7 国際HapMap計画

ヒトゲノム計画により、ヒトの遺伝子塩基配列は一通り解読された。そこで次に、ヒトの病気や薬に対する反応性に関わる遺伝子を発見するための基盤を整備するプロジェクトとして、国際HapMap計画が二〇〇二年に開始された。この計画は、カナダ、中国、日本、ナイジェリア、英国、米国の科学者と各国政府、財団などの協力により行われており、ヒト個人間の遺伝子塩基配列の違いの共通パターンを解明するプロジェクトである。国際HapMap計画の公式ホームページは、

リンクは <http://www.hapmap.org/index.html> であり、最新のデータベースにアクセスすることができ。

ヒトの遺伝子配列には、遺伝子多型と呼ばれる、人類の間で1%以上の頻度で存在する配列の違いがある。遺伝子多型のなかで最も数が多いのは、一つの塩基の配列が違っている一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP、スニップと読む) であり、一〇〇〇万ほど存在すると考えられている。これらの遺伝子多型は、ばらばらに遺伝するのではなく、配列上で近くにある複数の遺伝子多型がブロック単位で遺伝する (このことを、専門的には連鎖不平衡という)。したがって、ブロック内の一部の遺伝子多型を調べただけで残りの遺伝子多型のタイプを推測することができる。このようなブロックを代表するSNPをtagSNP (タグスニップと読む) という。HapMap計画では、ヒトの遺伝子多型を網羅的に明らかにし、その間の関係 (ブロックを形成するかどうか) を解析してブロックを同定し、tagSNPを選定する。なお、連鎖する (関連する) 遺伝子多型の組み合わせをハプロタイプと呼ぶ。計画名のHapMapとは、haplotype map (ハプロタイプマップ) の略である。

二〇〇五年に四つの人類集団 (白人ヨーロッパ系アメリカ人 (ユタ州民)、アフリカ人ナイジェリアのヨルバ族、中国人、日本人) を対象としたフェーズ1が終了し、データが公開された。二〇〇九年現在ではフェーズ3が進行中であり、一一の人類集団でのデータが蓄積されつつある。このような遺伝子多型のデータベースが構築されつつある背景には、多くのボランティアから

の検体の提供がある。ボランティアの募集は、インターネットなど、さまざまなメディアを通じてなされている。

#### コラム 8 がん対策基本法

国民の死因第一位であるがんに対する対策を充実させるために二〇〇七年に施行された法律。

二〇〇六年の第一六四回通常国会において提出されスピード成立した議員立法。山本孝史参議院議員(二〇〇七年がんのため永眠)が自らのがんを国会で告白し早期成立を訴えたことも例外的なスピード成立につながった。①がんの予防及び早期発見の推進(がんの予防の推進、がん検診の質の向上等)、②がん医療の均てん化の促進等(専門的な知識及び技能を有する医師その他の医療従事者の育成、医療機関の整備等、がん患者の療養生活の質の維持向上、がん医療に関する情報の収集提供体制の整備等)、③研究の推進等、の三つを柱とする。がん対策基本法の全文は <http://law.e-gov.go.jp/announce/H18H0098.html> において公開されている。

特に、第十六条(がん患者の療養生活の質の維持向上)「国及び地方公共団体は、がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること、居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること、医療従事者に対するがん患者の療養生活の質の維持向上に関する研修の機会を確保すること、その他がん患者

の療養生活の質の維持向上のために必要な施策を講ずるものとする」は、緩和医療と密接に関連している。

本法律の施行を受け、各都道府県でがん対策推進計画が策定され、実施されている。東京都の場合、計画は [http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryu/iryu\\_hoken/gankyougikai/index.html](http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryu/iryu_hoken/gankyougikai/index.html) であり、マシシロローマの「がん」が「がん」東京都立駒込病院と財団法人癌研究会有明病院が「都道府県がん診療連携拠点病院」、東京大学医学部附属病院や日本大学医学部附属板橋病院など「二の病院が「地域がん診療連携拠点病院」、東京慈恵会医科大学附属病院など「一〇病院が「東京都認定がん診療病院」に指定されている。

#### 文 献

- 1 McMahon SB and Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain 5th Edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006
- 2 Kakigi R, Nakata H, Inui K, Hiroe N, Nagata O, Honda M, Tanaka S, Sadato N, Kawakami M. Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. *Eur J Pain* 9: 581-589, 2005
- 3 Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 38: 19-28, 1995
- 4 Shigea Y, Kasai S, Han W, Hara H, Nishi A, Takamatsu Y, Hagiyo Y, Yamamoto H, Koide T, Shiroishi T, Kasai K, Tsunashima K, Kato N, and Ikeda K. Association of morphine-induced antinociception with variations in the 5' flanking and 3' untranslated regions of the mu opioid receptor gene in 10 inbred mouse strains.