

We examined locomotor activity and sensitization in heterozygous DAT KO (DAT^{+/-}), heterozygous VMAT2 KO (VMAT2^{+/-}), double heterozygous DAT/VMAT2 KO (DAT^{+/-} VMAT2^{+/-}), and wild-type (WT) mice to evaluate the roles of DAT and VMAT2 in MAP-induced locomotor behavior (Fukushima *et al.*, 2007). In DAT^{+/-} VMAT2^{+/-} mice, all of MAP-induced behavioral responses were similar to those in DAT^{+/-}, but not VMAT2^{+/-} mice. The behavioral effects of both acute and chronic MAP administration were suppressed in heterozygous DAT KO mice, whether or not it was combined with heterozygous VMAT2 KO. Contrary to the effect observed in heterozygous DAT KO mice, acute MAP administration produced greater locomotor responses in heterozygous VMAT2 KO mice. These findings indicate that the half deletion of DAT plays a major role in both acute and chronic behavioral responses to MAP, while the effect of the half deletion of VMAT2 is less prominent.

III. MAP-Induced Hyperthermia and Neuronal Toxicity

MAP abuse causes serious health hazards including irreversible neuronal degeneration, seizures, hyperthermia, and death in human and experimental animals (Davidson *et al.*, 2001). Among these side effects, MAP produces hyperthermia and/or dopaminergic neurotoxicity in most species. Clinical reports and animal studies indicate that lethality by MAP closely correlates with hyperthermia, which may be the primary cause of death. Animal studies suggest that dopamine receptor activation is crucial for MAP-induced hyperthermia (Broening *et al.*, 2005) and lethality (Bronstein and Hong, 1995). There has also been an assumption that the hyperthermia that follows MAP administration is serotonin receptor-mediated (Green *et al.*, 2003).

We examined hyperthermic and lethal toxic effects of MAP in DAT, SERT, and DAT/SERT double KO mice to elucidate the role of these two transporters in MAP-induced hyperthermia and lethality (Numachi *et al.*, 2007). MAP caused significant hyperthermia even in the mice with a single DAT gene copy and no SERT copies (DAT^{+/-} SERT^{-/-} mice). Mice with no DAT copies and a single SERT gene copy (DAT^{-/-} SERT^{+/-} mice) showed significant but reduced hyperthermia when compared to WT mice after MAP. These results demonstrate that MAP exerts a hyperthermic effect via DAT, or via SERT, in the absence of DAT. DAT gene deletion in mice strikingly increased LD₅₀ of MAP by 1.7–1.8 times that of WT mice, suggesting that the lethal toxic effect of MAP is mainly dependent on DAT. Although DAT and SERT were shown here to be involved in both the effects of MAP on temperature as well as MAP lethal toxicity, the mechanisms are nonetheless different; DAT single KO mice exhibited hyperthermia but greatly reduced MAP lethality, and the lethality was no different from

DAT/SERT double KO mice that had hypothermic responses to MAP. Thus, although the lethal toxic effect of MAP is mainly dependent on DAT, with some contribution from SERT, hyperthermia is not prerequisite for MAP-induced lethality.

In conclusion, these findings lead us to hypothesize that DAT variants may have more profound effects than VMAT2 or SERT variants on the clinically important consequences of acute and chronic MAP abuse in humans.

Acknowledgments

This study was supported in part by Grant-in-Aid for Health and Labor Science Research (Research on Pharmaceutical and Medical Safety) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; by Grants-in-Aid for Scientific Research (B), Scientific Research on Priority Areas—System study on higher order brain functions and Research on Pathomechanisms of Brain Disorders, Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

References

- Broening, H. W., Morford, L. L., and Vorhees, C. V. (2005). Interactions of dopamine D1 and D2 receptor antagonists with D-methamphetamine-induced hyperthermia and striatal dopamine and serotonin reductions. *Synapse*, **56**, 84–93.
- Bronstein, D. M., and Hong, J. S. (1995). Effects of sulpiride and SCH 23390 on methamphetamine-induced changes in body temperature and lethality. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **274**, 943–950.
- Davidson, C., Gow, A. J., Lee, T. H., and Ellinwood, E. H. (2001). Methamphetamine neurotoxicity: Necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **36**, 1–22.
- Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, F. S., Uhl, G. R., and Sora, I. (2007). Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology (Berl.)* **193**, 55–62.
- Green, A. R., Mechan, A. O., Elliott, J. M., O'Shea, E., and Colado, M. I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol. Rev.* **55**, 463–508.
- Jones, S. R., Gainetdinov, R. R., Jaber, M., Giros, B., Wightman, R. M., and Caron, M. G. (1998). Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 4029–4034.
- Kalivas, P. W., Sorg, B. A., and Hooks, M. S. (1993). The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav. Pharmacol.* **4**, 315–334.
- Numachi, Y., Ohara, A., Yamashita, M., Fukushima, S., Kobayashi, H., Hata, H., Watanabe, H., Hall, F. S., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Uhl, G. R., and Sora, I. (2007). Methamphetamine-

- induced hyperthermia and lethal toxicity: Role of the dopamine and serotonin transporters. *Eur. J. Pharmacol.* **572**, 120–128.
- Robinson, T. E., and Becker, J. B. (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res.* **396**, 157–198.
- Sato, M., Chen, C. C., Akiyama, K., and Otsuki, S. (1983). Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol. Psychiatry* **18**, 429–440.
- Segal, D. S., and Schuckit, M. A. (1983). Animal models of stimulant-induced psychosis. In "Stimulants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives" (I. Grees, ed.), pp. 131–167. Reven, New York.
- Seiden, L. S., Sabol, K. E., and Ricaurte, G. A. (1993). Amphetamine: Effects on catecholamine systems and behavior. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **33**, 639–677.
- Shen, H. W., Hagino, Y., Kobayashi, H., Shinohara-Tanaka, K., Ikeda, K., Yamamoto, H., Yamamoto, T., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Hall, F. S., Uhl, G. R., and Sora, I. (2004). Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by *in vivo* microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* **29**, 1790–1799.
- Sora, I., Wichems, C., Takahashi, N., Li, X. F., Zeng, Z., Revay, R., Lesch, K. P., Murphy, D. L., and Uhl, G. R. (1998). Cocaine reward models: Conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 7699–7704.
- Sora, I., Hall, F. S., Andrews, A. M., Itokawa, M., Li, X. F., Wei, H. B., Wichems, C., Lesch, K. P., Murphy, D. L., and Uhl, G. R. (2001). Molecular mechanisms of cocaine reward: Combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 5300–5305.
- Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., and Galli, A. (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Prog. Neurobiol.* **75**, 406–433.
- Uhl, G. R., Hall, F. S., and Sora, I. (2002). Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Mol. Psychiatry* **7**, 21–26.
- White, F. J., and Kalivas, P. W. (1998). Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend.* **51**, 141–153.

開腹手術の術後鎮痛における鎮痛薬必要量と 5-HT_{2A}受容体遺伝子多型との関連研究

青木 淳^{1,2,3)} 林田 眞和^{4,5)} 田上 恵⁶⁾ 長島 誠⁷⁾
 福田 謙一⁸⁾ 西澤 大輔²⁾ 大谷 保和²⁾ 笠井 慎也²⁾
 池田 和隆²⁾ 岩橋 和彦^{*1,2,3,9)}

抄録：疼痛との関連が報告されているセロトニン2A受容体について、その遺伝子多型である102T/C多型および-1438A/G多型が鎮痛薬感受性に与える影響について解析を行った。外科開腹手術を受け、術後にオピオイドを用いた持続硬膜外麻酔によって疼痛管理を行った患者のDNAから、制限酵素断片長多型解析法を用いて5-HT_{2A}受容体遺伝子多型を判定した。両多型とも性別との交互作用において鎮痛薬投与回数および投与量との間に関連性が認められ、102T/C多型がT/T型（-1438A/G多型がA/A型）の女性は術後鎮痛薬必要量が有意に多かった。本研究により5-HT_{2A}受容体遺伝子の102T/C多型がT/T型（-1438A/G多型がA/A型）の女性では術後鎮痛薬を多く必要とし、5-HT_{2A}受容体遺伝子のプロモーター領域からエキソン1にまたがる連鎖不平衡ブロック（連鎖不平衡が強い領域）が女性における術後鎮痛薬感受性の個人差に関与することが示唆された。

臨床精神薬理 12 : 1159-1164, 2009

Key words : 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism, postoperative pain, analgesia

I. はじめに

術後の疼痛は様々な問題を惹起する要因であ

り、胸腹部の術後痛による肺胞換気量低下から低酸素血症を起こしたり、交感神経系の活動亢進による腸管運動の低下や、術後イレウスの原因となることもある⁵⁾。現在、術後鎮痛への取り組みが

2009年1月16日受理

Association between 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery.

- 1) 麻布大学環境保健学研究科環境保健科学専攻保健生命科学系神経生理学分野 (〒229-8501 神奈川県相模原市淵野辺1-17-71) Jun Aoki, Kazuhiko Iwahashi : Laboratory of Neurophysiology, the Graduate School of Environmental Health Sciences, Azabu University, 1-17-71, Fuchinobe, Sagami-hara-shi, Kanagawa, 229-8501, Japan.
- 2) 東京都精神医学総合研究所精神生物学研究分野 Jun Aoki, Daisuke Nishizawa, Yasukazu Ogai, Shinya Kasai, Kazutaka Ikeda, Kazuhiko Iwahashi : Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry.
- 3) 東京女子医科大学神経精神科 Jun Aoki, Kazuhiko Iwahashi : Department of Neuropsychiatry, Tokyo Women's Medical University.
- 4) 埼玉医科大学国際医療センター麻酔科 Masakazu Hayashida : Department of Anesthesiology, Saitama Medical University International Medical Center.
- 5) 東京大学医科学研究所附属病院手術部 Masakazu Hayashida : Surgical Center, Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.
- 6) 東邦大学医療センター佐倉病院麻酔科 Megumi Tagami : Department of Anesthesiology, Toho University Sakura Medical Center.
- 7) 東邦大学医療センター佐倉病院外科 Makoto Nagashima : Department of Surgery, Toho University Sakura Medical Center.
- 8) 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 Ken-ichi Fukuda : Department of Dental Anesthesia/Orofacial Pain Center, Suidoubashi Hospital, Tokyo Dental College.
- 9) 麻布大学健康管理センター Kazuhiko Iwahashi : Health Administration Center, Azabu University.

*Corresponding Author

なされており、患者自身による自己調節鎮痛法 (Patient-Controlled Analgesia : PCA) が普及しつつあるが、術後痛への対応が十分になされているとは言い難く、依然として最適な術後鎮痛法は確立されていない¹¹⁾。

疼痛に対する鎮痛薬としては非ステロイド性非麻薬性鎮痛薬、オピオイド (麻薬拮抗性鎮痛薬、麻薬) などが使用されている。特にオピオイドは麻薬拮抗性鎮痛薬として pentazocine, buprenorphine, butorphanol などが、麻薬では morphine, fentanyl などが用いられており、その使用量は年齢、性別、術式、過去のオピオイドの必要量などによって異なる¹²⁾。いずれのオピオイドにおいても、悪心、嘔吐のほか呼吸抑制などの重篤な副作用が起こりうるため、厳重な監視の下で使用しなければならないが、さらに、鎮痛薬感受性に大きな個人差があることが知られている¹³⁾。また、非ステロイド性非麻薬性鎮痛薬についても感受性に個人差があることが知られている^{8,9)}。

オピオイドはオピオイド受容体を介して鎮痛効果や報酬効果を発揮し、ミューオピオイド受容体欠損マウスの解析から、モルヒネ感受性がミューオピオイド受容体の発現量と強く相関することが報告されている^{13,17,18)}。

術後痛の発生機序は、手術による組織損傷が炎症を起こしブラジキニン、サブスタンス P、セロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) などの発痛物質やプロスタグランジンなどの発痛増強物質を産生、放出することにより侵害受容器が興奮して生じる¹²⁾。これら物質のなかで 5-HT は、その受容体サブタイプと痛みとの関連について研究が行われており、Abbott らは 5-HT_{2A} アンタゴニストである ketanserin, spiperone をホルマリンテスト前に足底注射しておくことで疼痛行動が減少したと報告し¹⁾、Tokunaga らも同様に ketanserin の前投与により 5-HT の足底注射後の疼痛行動が減少したと報告している²⁰⁾。これらの研究結果から 5-HT_{2A} 受容体の活性化を介して疼痛が起こる可能性が考えられる。

なお、ヒトの 5-HT_{2A} 受容体遺伝子は染色体の 13q14-21 に位置し全長約 63kb に及ぶ領域にあり、3つのエキソンから構成され、複数の遺伝子

多型が存在している。この遺伝子多型のなかでも -1438A/G (プロモーター領域) と 102T/C (第 1 エキソン) は強い連鎖不平衡の関係にあることが確認されており、現在までに精神疾患との関連研究が数多く報告されている^{2,6,14,19,22)}。また、5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型が疼痛に及ぼす影響について検討した報告がいくつかあり、過敏性腸症候群や線維筋痛症患者において 102T/C 多型が T/T 型の患者は痛みを感じやすいことが示唆されている^{4,10,16)}。102T/C において C 対立遺伝子の mRNA と蛋白質の発現レベルが T 対立遺伝子よりも低いという報告¹⁹⁾があることから、遺伝子型ごとに 5-HT_{2A} 受容体の発現レベルが変化し疼痛反応に個人差を生じさせ、間接的に鎮痛薬感受性、すなわち鎮痛薬必要量に影響を及ぼす可能性が考えられる。

本研究では鎮痛薬感受性個人差の発現機序解明を目的として、疼痛との関連が報告されている 5-HT_{2A} 受容体について、その遺伝子多型である -1438A/G 多型および 102T/C 多型が鎮痛薬必要量に影響を与えるかどうかを検討した。

II. 対象と方法

東京大学医科学研究所附属病院および東邦大学医療センター佐倉病院において外科開腹手術を受け、術後にオピオイドを用いた持続硬膜外麻酔によって疼痛管理を行った患者で、書面にてインフォームド・コンセントが得られた患者 135 症例 (男性 78 人 : 平均年齢 65.1 ± 8.6 歳, 女性 57 人 : 平均年齢 62.3 ± 10.7 歳) を対象とした。硬膜外腔から fentanyl または morphine と ropivacaine を持続投与することによって術後鎮痛を行い、十分な鎮痛が得られない場合に補助鎮痛薬としてオピオイドおよび非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の両方または一方を投与した。なお解析において、臨床データ不備の症例、鎮痛レベルのベースが硬膜外麻酔使用例とは異なる硬膜外麻酔未使用の症例、例数が少なくかつ他の多くの症例 (消化器の摘出) と術式の異なる人口肛門手術またはヘルニア手術を受けた症例は除外した。血液または口腔粘膜を採取後、各病院および東京都精神医学総合

研究所の情報管理者の下で匿名化を行い、ゲノムDNAは、フェノール・クロロホルム法により抽出・精製した。

鎮痛薬必要量の指標は、術後24時間内に使用した補助鎮痛薬の必要回数（術後24時間鎮痛薬必要回数）、術後24時間内に使用した補助鎮痛薬および解熱薬の合計必要回数（術後24時間鎮痛薬+解熱薬必要回数）、用いた補助鎮痛薬の総量を pentazocine に換算したもの（pentazocine 換算総鎮痛薬量）、解熱薬を除く補助鎮痛薬の総量を pentazocine に換算したもの（pentazocine 換算総鎮痛薬量（解熱薬なし））とした。本研究は東京大学医科学研究所、東邦大学医療センター佐倉病院、東京都精神医学総合研究所および麻布大学における倫理委員会で承認を得ている。

5-HT_{2A}受容体遺伝子多型である-1438A/G多型、102T/C多型の判定は、それぞれ Arranz²⁰⁾、Warren²¹⁾の方法に準じて制限酵素断片長多型法により決定した。Arranz²⁰⁾、Warren²¹⁾の報告に基づきプライマーを作成し、-1438A/Gおよび102T/Cを含む468bp、372bpを増幅後、どちらも制限酵素 Msp I で一晩反応させ、2.0%アガロースゲル電気泳動により遺伝子型の同定を行った。

統計解析には SPSS12.0J for Windows を用い、5-HT_{2A}受容体遺伝子多型と性別を独立変数、鎮痛薬必要量の指標（術後24時間鎮痛薬必要回数、術後24時間鎮痛薬+解熱薬必要回数、pentazocine 換算総鎮痛薬量、pentazocine 換算総鎮痛薬量（解熱薬なし））を従属変数、年齢を共変数として分散分析を行った。多重比較には Bonferroni の方法を用いた。

III. 結 果

102T/C多型における遺伝子型頻度は、T/T型44人（32.6%）、T/C型66人（48.9%）、C/C型25人（18.5%）であり、対立遺伝子頻度はT対立遺伝子が57.0%、C対立遺伝子が43.0%であった。-1438A/G多型における遺伝子型頻度は、A/A型43人（31.9%）、A/G型68人（50.4%）、G/G型24人（17.8%）であり、対立遺伝子頻度はA

対立遺伝子が57.0%、G対立遺伝子が43.0%であった。なお、102T/C多型および-1438A/G多型の集団における遺伝子型はハーディー・ワインバーグ平衡であった（ $\chi^2(1) = .000$, $p = 1$; $\chi^2(1) = .022$, $p = .883$: Yates の連続補正）。

両多型は強い連鎖不平衡の関係にあることから102T/C多型についてのみ分散分析による検討を行った。102T/C多型ごとの鎮痛薬必要回数および量の平均値を表1に示した。102T/C多型と鎮痛薬必要回数および量との分散分析の結果、術後24時間鎮痛薬必要回数、pentazocine 換算総鎮痛薬量、pentazocine 換算総鎮痛薬量（解熱薬なし）において、多型と性別の交互作用がみられた（ $F(2, 128) = 5.580$, $p = .005$; $F(2, 128) = 3.341$, $p = .039$; $F(2, 128) = 4.792$, $p = .010$ ）。これら3つの変数に対して単純主効果の検定を行ったところ、女性において多型間に差がみられた（ $F(2, 53) = 7.062$, $p = .002$; $F(2, 53) = 4.494$, $p = .016$; $F(2, 53) = 5.808$, $p = .005$ ）。さらに、Bonferroniの方法による多重比較を行ったところ、女性においてT/T型がT/C型、C/C型に比べ鎮痛薬を有意に多く必要とした。また、術後24時間鎮痛薬+解熱薬必要回数は多型の主効果が有意であり（ $F(2, 128) = 5.671$, $p = .004$ ）、多重比較の結果、T/T型がT/C型に比べ鎮痛薬量が有意に多かった。

IV. 考 察

本研究では疼痛との関連が報告されている5-HT_{2A}受容体において、その遺伝子多型である-1438A/G多型および102T/C多型が術後の鎮痛薬必要量に影響を与えるかどうかを検討した。本研究結果から、外科開腹手術後における鎮痛薬投与回数および投与量は、102T/C多型がT/T型（-1438A/G多型がA/A型）の女性で有意に多く必要であることが示唆された。これはすなわち、女性においてT/T型の患者はT/C型、C/C型の患者に比べて痛みに敏感であるためと考えられた。また、鎮痛薬必要量の指標とした4変数のうち24時間鎮痛薬+解熱薬必要回数のみ、多型と性別の交互作用が統計学的に有意とならなかった

表1 5-HT_{2A}受容体遺伝子 102T/C多型ごとの鎮痛薬必要回数 (平均±標準誤差)

| | 遺伝子型 | 24h 鎮痛薬 必要回数 | 24h 鎮痛薬+ 解熱薬必要回数 | pentazocine 換算 総鎮痛薬量 (mg) | pentazocine 換算 総鎮痛薬量 (mg) (解熱薬なし) |
|----|------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|---|
| 男性 | T/T (n=28) | 0.679±0.16 | 1.107±0.19 | 14.464±3.36 | 11.786±3.42 |
| | T/C (n=36) | 0.583±0.15 | 0.750±0.18 | 11.458±2.68 | 10.208±2.52 |
| | C/C (n=14) | 0.786±0.19 | 1.000±0.21 | 16.071±4.77 | 14.464±4.48 |
| 女性 | T/T (n=16) | 1.625±0.52 ^a | 1.750±0.60 | 27.656±10.31 ^c | 27.188±10.06 ^d |
| | T/C (n=30) | 0.533±0.12 | 0.633±0.13 | 9.000±2.14 | 7.500±1.90 |
| | C/C (n=11) | 0.273±0.14 | 0.636±0.24 | 8.182±3.57 | 4.091±2.74 |
| 全体 | T/T (n=44) | 1.023±0.22 | 1.341±0.25 ^b | 19.261±4.35 | 17.386±4.33 |
| | T/C (n=66) | 0.561±0.10 | 0.697±0.12 | 10.341±1.75 | 8.977±1.62 |
| | C/C (n=25) | 0.560±0.13 | 0.840±0.16 | 12.600±3.14 | 9.900±2.93 |

^aT/TとT/Cの比較 (p=0.004), T/TとC/Cの比較 (p=0.007)

^bT/TとT/Cの比較 (p=0.004)

^cT/TとT/Cの比較 (p=0.019)

^dT/TとT/Cの比較 (p=0.009), T/TとC/Cの比較 (p=0.021)

($F(2, 128) = 2.462, p = .089$)。しかし、 p 値が0.089で有意傾向が確認され、他の3変数と同様に102T/C多型がT/T型(-1438A/G多型がA/A型)の女性で鎮痛薬を多く必要とする傾向がみられた。これらのデータは、Bondyら⁹、Gürsoyら¹⁰、Pataら¹⁰が報告した、T/T型のヒトで痛みを感じやすいという結果を支持するものであり、5-HT_{2A}受容体遺伝子多型である-1438A/G多型および102T/C多型が位置する連鎖不平衡ブロックが痛みの感受性に関与し、術後の鎮痛薬必要量に差を生じさせた可能性を示している。これはPolesskayaらが報告した、102T/CにおいてC対立遺伝子のmRNAと蛋白質の発現レベルがT対立遺伝子よりも低いという結果¹⁰とも整合性があると考えられる。すなわち、T/T型の患者はC/C型の患者に比べてmRNAおよび蛋白質の発現レベルが高く、5-HT_{2A}受容体の活性化がより多く起こったため、痛みに対して敏感になったと考えられた。

本研究において5-HT_{2A}受容体遺伝子102T/C多型に関して、術後鎮痛薬必要量はT/T型の女性にのみ有意差が認められたため、男女で鎮痛の起こるメカニズムの一部、違いが存在する可能性があると考えられる。一般的に、女性のほうが男性より痛覚閾値や疼痛耐性が低いことが知ら

れ、性腺ホルモンが疼痛感受性に影響を及ぼすことが指摘されている⁹。そのメカニズムはいまだ解明されていないが、術後疼痛管理を行うにあたり、性差を考慮することは临床上重要であると考えられる。

本研究では、腹部の開腹術のみにしぼったが、手術部位臓器によって症例数の少ないものが存在したため、手術部位臓器ごとの解析が困難であった。しかし、手術部位臓器および術式の違いによる痛みへの影響を考慮するため、今後、手術部位臓器および術式の違いによる多角的な検討も必要ではないかと考える。

痛みとの関連が報告されているものとして、今回、5-HT_{2A}受容体の遺伝子多型のみを検討したが、セロトニントランスポーター遺伝子やオピオイド受容体遺伝子など、他の鎮痛関連遺伝子および性腺ホルモンの影響など、より詳細な調査を行うことが临床上重要であり、テーラーメイド医療にも繋がると思われる。

本研究の結論として、5-HT_{2A}受容体遺伝子多型は術後鎮痛薬必要量に関連し、102T/C多型がT/T型(-1438A/G多型がA/A型)の女性は術後鎮痛薬必要量が多いことが示唆された。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金「研究課題：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 (H17-ファーマコ-001)」の助成を受け、また、一部日本私立学校振興・共済事業団の私学助成を受けて行ったものである。

文 献

- 1) Abbott, F. V., Hong, Y. and Blier, P. : Activation of 5-HT_{2A} receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. *Neuropharmacology*, 35 : 99-110, 1996.
- 2) Araga, U. S., Narasu, M. L. : Association between the 102T/C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and schizophrenia among south Indians. *Mol. Psychiatry*, 7 : 540-541, 2002.
- 3) Arranz, M. J., Munro, J., Owen, M. J. et al. : Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry*, 3 : 61-66, 1998.
- 4) Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M. et al. : The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol. Dis.*, 6 : 433-439, 1999.
- 5) Bonica, J. J. : Importance of effective pain control. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, 85 : 1-16, 1987.
- 6) Bonnier, B., Gorwood, P., Hamon, M. et al. : Association of 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism with major affective disorders : the case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk. *Biol. Psychiatry*, 51 : 762-765, 2002.
- 7) Craft, R. M. : Modulation of pain by estrogens. *Pain*, 132 : S3-S12, 2007.
- 8) Faraday, N., Becker, D. M., Becker, L. C. : Pharmacogenomics of platelet responsiveness to aspirin. *Pharmacogenomics*, 8 : 1413-1425, 2007.
- 9) Goodman, T., Ferro, A., Sharma, P. : Pharmacogenetics of aspirin resistance : a comprehensive systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 66 : 222-232, 2008.
- 10) Gürsoy, S., Erdal, E., Herken, H. et al. : Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol. Int.*, 21 : 58-61, 2001.
- 11) 外須美夫, 金井昭文 : 術後疼痛コントロール. *臨牀と研究*, 84 : 826-830, 2007.
- 12) 児玉謙次, 中嶋保則, 高橋成輔 : 術後痛のコントロール. *臨牀と研究*, 78 : 497-500, 2001.
- 13) Matthes, H. W., Maldonado, R., Simonin, F. et al. : Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature*, 383 : 819-823, 1996.
- 14) Ohara, K., Nagai, M., Tani, K. et al. : Schizophrenia and the serotonin-2A receptor promoter polymorphism. *Psychiatry. Res.*, 85 : 221-224, 1999.
- 15) Pata, C., Erdal, E., Yazc, K. et al. : Association of the -1438G/A and 102T/C polymorphism of the 5-Ht2A receptor gene with irritable bowel syndrome 5-Ht2A gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.*, 38 : 561-566, 2004.
- 16) Polesskaya, O. O., Sokolov, B. P. : Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J. Neurosci. Res.*, 67 : 812-822, 2002.
- 17) Sora, I., Takahashi, N., Funada, M. et al. : Opiate receptor knockout mice define μ receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94 : 1544-1549, 1997.
- 18) Sora, I., Elmer, G., Funada, M. et al. : μ opiate receptor gene dose effects on different morphine actions : evidence for differential in vivo μ receptor reserve. *Neuropsychopharmacology*, 25 : 41-54, 2001.
- 19) 鈴木竜世, 阿部徳一郎, 岩田仲生 他 : セロトニン2A(5-HT_{2A})受容体遺伝子多型. *分子精神医学*, 3 : 345-356, 2003.
- 20) Tokunaga, A., Saika, M. and Senba, E. : 5-HT_{2A} receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. *Pain*, 76 : 349-355, 1998.
- 21) Warren, J. T. Jr., Peacock, M. L., Rodriguez, L. C. et al. : An Msp I polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2) : detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum. Mol. Genet.*, 2 : 338, 1993.
- 22) Zhang, H. Y., Ishigaki, T., Tani, K. et al. : Serotonin_{2A} receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 41 : 768-773, 1997.

Association between 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery

Jun Aoki^{1,2,3)}, Masakazu Hayashida^{4,5)}, Megumi Tagami⁶⁾, Makoto Nagashima⁷⁾,
Ken-ichi Fukuda⁸⁾, Daisuke Nishizawa²⁾, Yasukazu Ogai²⁾, Shinya Kasai²⁾,
Kazutaka Ikeda²⁾, and Kazuhiko Iwahashi^{* 1,2,3,9)}

We analyzed the relationship between the serotonin receptor 2A (5-HT_{2A}) gene polymorphisms (102T/C and -1438A/G) reported to be involved in pain and analgesic requirements in patients who underwent major open abdominal surgery and were managed with continuous epidural analgesia with opioids after surgery using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) methods. The interactions between both polymorphisms and sex were significant, and the females with the T/T genotype in the 102T/C polymorphism (the A/A genotype in the -1438A/G polymorphism) required more analgesics compared with females with the T/C and C/C genotypes. This suggested that patients with the T/T genotype in the 102T/C and the A/A genotype in the -1438A/G polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene were less sensitive to analgesics for postoperative pain in females.

Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., 12 : 1159–1164, 2009

- 1) Laboratory of Neurophysiology, the Graduate School of Environmental Health Sciences, Azabu University, 1-17-71, Fuchinobe, Sagami-hara-shi, Kanagawa, 229-8501 Japan.
 - 2) Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry.
 - 3) Department of Neuropsychiatry, Tokyo Women's Medical University.
 - 4) Department of Anesthesiology, Saitama Medical University International Medical Center.
 - 5) Surgical Center, Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.
 - 6) Department of Anesthesiology, Toho University Sakura Medical Center.
 - 7) Department of Surgery, Toho University Sakura Medical Center.
 - 8) Department of Dental Anesthesia/Orofacial Pain Center, Suidoubashi Hospital, Tokyo Dental College.
 - 9) Health Administration Center, Azabu University.
- * Corresponding Author

[総 説]

痛みや鎮痛における個人差の遺伝的要因

森山 彩子^{*1,*2} 西澤 大輔^{*1} 池田 和隆^{*1}^{*1} 東京都精神医学総合研究所精神生物学研究分野^{*2} 東邦大学医療センター佐倉病院外科学講座

(2009年11月9日受理)

【要旨】 痛みは生体防御機構であるとともに、過度の痛みは著しいQOLの低下を引き起こす。特に緩和領域においてはがん性疼痛に対し、広くオピオイドを用いて鎮痛を行っているが、痛みや鎮痛薬の感受性の個人差が臨床で大きな問題である。この個人差の発生メカニズムに各個人の遺伝子の相違が関係することが、近年遺伝子欠損マウスやオピオイド関連分子の遺伝子研究により徐々に明らかとなってきた。またヒトゲノムの遺伝子特性についての網羅的解析も可能となったことで、さらに痛みや鎮痛薬感受性と遺伝子多型の関連が明らかになり、一人一人にあった最適な疼痛治療の確立、すなわちテーラーメイド医療が実現すると期待されている。

キーワード：痛み、オピオイド、個人差、遺伝子多型、テーラーメイド医療

はじめに

“痛み”は、生物が種の保存のために発達させなければならなかった極めて重要な知覚であり、生体防御機構である。一方、過度の痛みはどの生物にとっても、耐えがたいものであり、著しくQOLを低下させ、時には恐怖となって精神的苦痛へと変化させるような、不快な感覚的、感情的体験である。特に、がん性疼痛や手術に伴う疼痛などは、それ自体が生体に大きな影響を及ぼし、治療の妨げや、副作用の増強を引き起こす。

2001年、アメリカで「痛みの10年」の宣言がなされ、これを機に痛みは5つ目のバイタルサインとして定義されてきた。また本邦でも2007年に「がん対策基本法」が施行され、痛みに対する医療が広く世の中に認識されてきている。

現在、緩和医療においても早期からのオピオイド導入をはじめとする多くの鎮痛薬の使用によって、痛みのコントロールが行われている。痛みを上手にコントロールすることができれば、手術や化学療法をはじめとするがん治療の継続、社会復帰を果たすことも可能となり、多くの鎮痛薬は緩和医療の現場において欠くことのできないものとなってきている。

また、がん性疼痛においてはWHO方式3段階除痛ラダーが示されたことにより、オピオイドやNSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）の使用が段階的、系統的に進められるようになり、さらに5原則が示されたことでオピオイドの使用が以前と比して安全で効果的になった。しかしながら
問合先：池田和隆 〒156-8585 東京都世田谷区上北沢2-1-8 東京都精神医学総合研究所精神生物学分野
E-mail: ikedak@prit.go.jp

がら、オピオイドに対する依存や耐性などの悪いイメージによりもたらされる大きな誤解や、副作用の存在などもあり、日本の医療現場において一人当たりのオピオイド使用量は欧米の約1/7以下であり、先進国の中でも最低ランクに位置している。つまり疼痛緩和治療が広まってきているとはいえ、オピオイドを使い控えてしまう現状がある。

その要因のひとつとして、鎮痛薬の適量が分かりにくいことが考えられる。WHO方式がん性疼痛治療法の基本原則を習得し、鎮痛を行うのが医療現場において一般的ではあるが、抗生物質や抗がん剤とは異なり、鎮痛薬の投与量は、個々の医療スタッフの経験や知識などに頼っていることが非常に多い。また、同部位、同程度に手術切開創を施した患者の術後痛が患者によって大きく異なることや、必要十分量を予測し投与しても一向に除痛できないこと、逆に少量で大きな副作用が出現してしまうことも疼痛緩和治療に携わっていると少なからず経験する。

個人差を生む要因

痛みの感受性や薬物の効果、副作用の個体差に関与する要因としては、薬物動態における個体差と薬物感受性の個体差がある。これらの個体差を生じる原因は、生理的要因、遺伝的要因などの内因性のものと、環境、医療などの外因性のものに分けられる。

さまざまな疾患において、生理的要因については臨床の現場においても従来より十分に考慮されてきたが、遺伝的要因への考慮は難しかった。しかしゲノム科学の急速な進歩により、最近では遺伝的要因が薬物の効果や副作用に及ぼす影響も実際に明らかになりつつあり、医療現場への応用が期待されている。痛みや鎮痛においても生理的要因に加え、遺伝的要因を考慮して、遺伝子解析により痛みや鎮

痛薬感受性の予測をし、薬物治療のオーダーメイド化を目指す試みや研究が始まっている。

以下に、痛みに関与する分子や、オピオイドのシグナル伝達および代謝経路で重要な働きをする分子に関して、その遺伝子配列の違いが痛み感受性や鎮痛薬感受性と関連することなどを、臨床実験や最近の知見を交えて紹介する。

ゲノム科学の概要と進歩

1. ゲノムとゲノム科学

ゲノム (genome) とは遺伝情報全体であり、つまり個人の設計図のもとである。ゲノムは1組の半数染色体のことで、これらの染色体は核内タンパク質や、遺伝情報をコードするDNAなどでできている。DNAは糖とリン酸、4種類の塩基 (A, C, G, T) から構成され2本の逆向きDNAが相補的な塩基 (A-T, C-G) の水素結合によって対になり、2重らせん構造を形成している。ヒトは約32億もの塩基配列によって遺伝情報がコードされている。

ヒトゲノムプロジェクトが2002年に終了し、その1年後にはヒトゲノムの完全公開がなされた。しかし、私たち個々の遺伝子がすべて判明したわけではなく、個人差のメカニズム解明には、各個人の遺伝子を個別に解析しなくてはならない。そこで現在では、ヒトゲノムの遺伝子特性についての網羅的解析が可能となったことで、ポストゲノム時代へ突入してきている。今まで、遺伝病などにおける候補遺伝子解析では、単一遺伝子が対象だったのに対し、大部分の薬剤の応答性には複数の遺伝子が関与することが判明してきている。例えば、同程度の血中濃度を示すにもかかわらず副作用が出現する患者としない患者が臨床的にも存在するなどのことから、今までのように薬物動態的アプローチを中心とする候補遺伝子解析だけでは、関連遺伝子を同定することは困難である。それに対し、網羅的全ゲノム解析では未知の遺伝子もターゲットにすることが可能となるので、今までの欠点を補充することができるのである。

またヒトゲノム中の塩基配列の多様性パターンを決定し、この情報を社会に広く公開することを目標とした「国際ハップマップ計画」が進行中であり、ファーマコゲノミクス^{注1} データベースの整備も進んでいる。すでに第2段階が終了し、アフリカ、アジア、欧州を祖先とする3民族集団において、300万以上のSNP^{注2}の位置と頻度、連鎖不平衡ブロック (後述)、ハプロタイプ^{注3}などが明らかにされつつある¹⁾。

2. セントラルドグマ

遺伝情報はDNAに書き込まれており、遺伝子は主に exon と intron より構成されている。まず、必要な遺伝情報部分のDNAの2本鎖がほどけ、自らを鋳型にしてその塩基配列に対して相補的な塩基をもった前駆体 mRNA が

合成される (転写)。さらに、スプライシングにより前駆体 mRNA の intron が除去されて、成熟 mRNA となる。この mRNA の翻訳領域と呼ばれる領域がタンパク質のアミノ酸配列を決定する (翻訳)。この一連の流れを「セントラルドグマ」と呼ぶ。

ただし、最近の知見から、mRNA の非翻訳領域の配列も重要な役割を持っている場合があることが判明してきている。

3. 遺伝子多型

ヒトの間では99.9%同じ塩基配列であり、個人差は約0.1%である。その違いは、遺伝子のある塩基の置換、欠損、別の遺伝子の挿入などの違いによるものであり、このような遺伝子の違いのうち、特に集団中に1%以上の頻度のあるものは遺伝子多型と呼ばれている。一塩基だけ異なるものを一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) と呼び、2~4塩基の短い配列が繰り返される遺伝子多型を STR (short tandem repeat) またはマイクロサテライト多型、さらにもっと長い配列が繰り返される遺伝子多型のことを VNTR (variable number of tandem repeat) またはミニサテライト多型と呼ぶ。これらの遺伝子多型のうち最も多いのは SNP であり、300万~600万塩基対の個人差があると言われている。

痛みの感受性と遺伝子多型

1. 痛覚伝導経路

体性痛において末梢で侵害受容器によって受容された疼痛刺激は、一次侵害求心線維から脊髄後根神経節を経て、脊髄後角でニューロンを変え反対側の前側索を上行し、直接視床の中継核を介して大脳皮質知覚領へ伝達される系と、延髄網様体-中脳水道周囲灰白質-視床下部-大脳辺縁系へ伝達される系に分類される。またその過程ではさまざまな神経伝達物質や受容体、イオンチャネル、炎症性メディエーターなどが関与している。それらのさまざまな分子の中で、これまでに遺伝子多型、主に SNP により機能に変化し疼痛感受性に影響することが示されている COMT について説明する。

2. COMT (catechol-O-methyltransferase)

COMT はアドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどのカテコールアミンの代謝酵素であり、カテコールアミン作動性神経伝達において大事な調節要因である。ラットにおいては COMT の阻害により疼痛感受性が増加する。ヒトの COMT 遺伝子における翻訳領域の rs4680G

注1: ヒトゲノムの情報や解析技術などを利用し、患者の遺伝的特性の違いが医薬品の効果や副作用にどう影響するかを明らかにし、理想的なテーラーメイド医療を実現するための方法。

注2: 一塩基多型 (後述)。

注3: 同一染色体上の密に連鎖した遺伝子座によって支配される対立遺伝子の組み合わせのこと。

> A (rs4680 の部位の塩基が G から A に置換している) 多型はコードするアミノ酸をバリン>メチオニンへと変化させ、これにより酵素活性が 1/3 ~ 1/4 に低下することが知られている。つまり、COMT 活性が強ければドーパミンが代謝され、エンドルフィンが放出されるので、痛みの感受性が下がる。また、この多型はオピオイド系の痛み刺激に対応する反応性にも影響を及ぼすことが報告されている²⁾。さらに、COMT 遺伝子の 4 つの SNP によって構成される対立遺伝子の組み合わせが、筋骨格系疼痛の感受性に違いを引き起こすことも示されている³⁾。この他、疼痛感受性が変化することが報告されている遺伝子とその多型を表 1 に示す。

鎮痛薬感受性と遺伝子多型

1. オピオイド受容体と鎮痛薬感受性

1-1 オピオイド受容体

緩和医療において大きな役割を果たすオピオイドは、生体内でオピオイド受容体を介し、鎮痛効果、副作用を発現する。また、これらの受容体を活性化するエンドルフィン、エンケファリンをはじめとする 20 種類以上の内因性オピオイドペプチドが同定されており、これらの遺伝子の違いも鎮痛薬感受性の個人差を生み出す要因であると考えられる。

オピオイド受容体は 7 回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体であり μ 、 δ 、および κ の 3 つのサブタイプよ

り構成され、すでにマウス、ラット、ブタ、ヒトなどでクローニングされている。MOP-KO (μ opioid receptor knockout: 遺伝子欠損) マウスを用いた研究により、ホモ MOP-KO マウス (父親、母親の両方に由来する MOP 遺伝子が欠損しているマウス) では、 δ 、 κ オピオイド受容体の発現分布が正常であるにもかかわらず、モルヒネによる鎮痛効果がほぼ消失していることが明らかになり、モルヒネの鎮痛において μ オピオイド受容体が中心的な役割を果たすことが示された。またヘテロ KO マウス (父親、母親のいずれか一方に由来する MOP 遺伝子のみが欠損しているマウス) では、MOP 発現量とモルヒネによる鎮痛効果がともに半減していることから、MOP 発現量はモルヒネ感受性と強く相関することが示された。

ホモ MOP-KO マウスにおいては、ヘロインやメサドンならびにモルヒネの代謝物でもある M-6-G (モルヒネ-6-グルクロニド) の鎮痛作用も消失していることが報告され⁴⁾、さらに選択的 δ オピオイド受容体アゴニストである DPDPE や 3 つのサブタイプに対して親和性を持つ麻薬拮抗性鎮痛薬ブプレノルフェンの鎮痛作用も減弱ないし消失していることが報告されている⁵⁾。

また、ヒト個人差の遺伝子メカニズムを知るうえで、マウス系統差の遺伝子メカニズムを解明することは極めて有効である。CXBK マウス系統ではモルヒネによる鎮痛効果が減弱していることが、30 年以上前より知られていたが、最近になりそのメカニズムがようやく判明した。

表 1 疼痛関連遺伝子と遺伝子多型

| 疼痛関連遺伝子 | 多型 | 参考文献 |
|--------------|---|---|
| <i>OPRM1</i> | rs1799971A > G | Fillingim RB et al. J. Pain 2005; 6: 159-167 Lötsch J et al. Behav. Neurosci. 2006; 120: 1218-1224 |
| <i>OPRD1</i> | rs10421114T > G rs2234918T > G | Kim H et al. Pain 2004; 109: 488-496 |
| <i>COMT</i> | rs4646312T > C rs6269A > G rs4633T > G | Kim H et al. J. Med. Genet. 2006; 43: e40 3) |
| <i>TRPV1</i> | rs4680G > A | Zubieta JK et al. Science 2003; 299: 1240-1243 |
| <i>TRPA1</i> | rs8065080A > G rs11988795G > A rs13255063T > A | Kim H et al. Pain 2004; 109: 488-496 Kim H et al. J. Med. Genet. 2006; 43: e40 |
| <i>FAAH</i> | rs932816G > A rs2295633G > A rs4141964T > A | Kim H et al. J. Med. Genet. 2006; 43: e40 |
| <i>GCHI</i> | rs8007267G > A rs3783641A > T rs8007201T > C rs4411417A > G rs752688G > A | Tegeder I et al. Nat. Med. 2006; 12: 1269-1277 |
| <i>IL1RN</i> | rs2234677G > A | Solovieva S et al. Pain 2004; 109: 8-19 |
| <i>IL1A</i> | rs1800587C > T | Solovieva S et al. Pain 2004; 109: 8-19 |
| <i>IL1B</i> | rs1143634C > T | Solovieva S et al. Pain 2004; 109: 8-19 |
| <i>IL6</i> | rs1800795G > C | Oen K et al. Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 1115-1121 |
| <i>IL10</i> | rs1800896A > G | Gonsalkorale WM et al. Gut 2003; 52: 91-93 |

CXBK マウスでは、マウス μ オピオイド受容体遺伝子 (*Oprm1*) における mRNA の翻訳領域は全く正常であるが、*exon4* の 3' 非翻訳領域中に約 5 kb の塩基配列が挿入されており、この領域が異常に長くなっていることが明らかになった⁶⁻⁸⁾。3' 非翻訳領域は mRNA の安定性や翻訳効率に影響することから、CXBK マウスでは恐らく *Oprm1* の非翻訳領域が異常であるために、mRNA 量が半減することで、 μ オピオイド受容体のタンパク量が半減し、モルヒネ感受性が低下していると考えられる (図 1)。また CXBK マウスと正常マウスの交配実験からも、CXBK マウスの長い *Oprm1* が μ オピオイド受容体量の減少とモルヒネ鎮痛効果の減弱を引き起こしていることも示された。さらに 3' 非翻訳領域は、ヒトとマウスの種間でその配列に高い相同性を示す領域が存在することから⁹⁾、ヒトにおいてもこの領域の多型が鎮痛効果に何らかの影響を与えている可能性が考えられる。

1-2 μ オピオイド受容体の遺伝子多型

一般に、遺伝子の非翻訳領域は塩基配列の保存性が翻訳領域よりも低く、多型が多く存在している。しかも *Oprm1* の場合、翻訳領域が約 1.2 kb であるのに対して、非翻訳領域は 10 kb 以上であることから、ヒトにおいてもこの領域に多くの多型があることが予測される。現在ヒトでは、日本人のボランティアの協力を得て進められた研究において、100 か所以上の遺伝子多型が同定され、その中で 50 か所以上の遺伝子多型が 3' 側非翻訳領域に集中していることが示されている^{10, 11)}。

ヒト *OPRM1* の主要な mRNA は 4 つの *exon* と *intron* より構成され、上記の 100 以上の *OPRM1* における遺伝子多型の間には 4 つの連鎖不平衡ブロックが同定されている。連鎖不平衡ブロックは、関連が強い遺伝子多型群を含んだ領域のことであり、同じブロック中の遺伝子多型は、途中で組み換えを起こさずに、まとまりをもって次世代に遺伝している。特に、位置の近い遺伝子多型ほど互いに強く関連している傾向のあることがわかっている。つまり、遺伝子多型と鎮痛薬感受性個人差との関連を調べる際に行う関連解析においては、すべての多型を解析対象とするのではなく、それぞれの連鎖不平衡ブロックにおいて代表的な遺伝子多型 (タグ SNP) を選出することで、その遺伝子の全体を網羅的に捉えた解析を行うことができる¹²⁾。

ヒト *OPRM1* においては 4 つの連鎖不平衡ブロックに分割でき、それぞれのブロック内から 1 つずつ、計 4 個の遺伝子多型を調べることで関連解析を行うことができる (図 2)。ヒトとマウスの μ オピオイド受容体遺伝子多型の類似点としてはいくつかあげられるが、HMI 系統マウスでは *exon1* (5' 側の連鎖不平衡ブロック) にアミノ酸置換を引き起こす遺伝子多型があり、これはヒトの場合

の A118G 多型と類似している。この A118G 多型は *exon1* の翻訳領域における 118 番目の塩基が A から G に置換 (A > G) していることにより、 μ オピオイド受容体の 40 番目のアミノ酸がアスパラギンからアスパラギン酸に置き変わることで、多型配列では糖鎖付加シグナルが 1 つ消失する。このアミノ酸置換により β エンドルフィンによる μ オピオイド受容体活性化能が、約 3 倍強くなると報告されている¹³⁾。さらに、A118G の多型は欧米人で 10% 程度であるのに対し、アジア人では 50% に近く、そのため、A118G 遺伝子多型は日本人における鎮痛薬感受性の個人差に大きく影響しているのではないかと考えられ、*OPRM1* 遺伝子の中でも重要な多型であると考えられている。また人種間でのオピオイドの薬物作用の相違を考えるうえで非常に重要であると考えられる。

もうひとつの類似点として、ヒトの *exon4* (3' 側の連鎖不平衡ブロック) に CXBK マウスでも見られた塩基配列の挿入が見られることである。前述のように CXBK マウスでのこの領域の多型により、モルヒネ感受性に差異が見られたことから、ヒトの *OPRM1* に関しても塩基挿入を介した、タンパク質の発現や機能調節などに差異が生まれ、その結果、鎮痛薬感受性の個人差が引き起こされていると考えられる。

1-3 *OPRM1* に関する臨床研究

われわれは、外科開腹手術を受け、術後にオピオイドを用いた持続硬膜外麻酔によって疼痛管理を施行した患者を対象に、オピオイドの鎮痛効果の個人差について検討を行った。100 か所を超える *OPRM1* の遺伝子多型から 4 つの連鎖不平衡ブロックを代表する 5 つのタグ SNP との関連性について統計学的に解析した結果、A118G 多型に関して、G/G 型の患者群は A/G 型および A/A 型の患者群と比較して、術後 24 時間以内の鎮痛薬投与量が有意に多いことが見いだされた。さらに 5 つのタグ SNP のハプロタイプ解析により、*OPRM1* のハプロタイプとオピオイド感受性との関連も明らかとなった¹⁴⁾。

2. 鎮痛薬のシグナル伝達経路における遺伝子多型

オピオイド受容体の他にも、鎮痛薬のシグナル伝達に関与する分子の発現量や機能、生理活性の個人間の違いによって、鎮痛薬感受性の個人差が引き起こされていることが明らかとなってきている。

オピオイド受容体は作動薬によって活性化すると、共役している G タンパク質 $\beta\gamma$ サブユニットが解離し、G タンパク質共役型内向き整流性 K^+ (GIRK) チャネルが開口して、 K^+ の細胞外への流出が起こる。このように GIRK チャネルはオピオイド受容体など、 G_i/o タンパク質共役型受容体シグナル伝達において重要な役割を果たしている¹⁵⁾。マウスやヒトにおいて、現在では 4 つのサブユニット (GIRK1, GIRK2, GIRK3, GIRK4) がクローニング

されており、これらが4量体となってチャネルを形成する。特に、脳においてはGIRK1, GIRK2が多く発現していることが示されている。また、GIRK2やGIRK3をコードしている、*Girk2*, *Girk3* 遺伝子のKOマウスはともに痛覚過敏マウスであり、モルヒネによる鎮痛作用の減弱が

見られている。さらにGIRK2サブユニットのポア形成領域にアミノ酸置換を有していることでGタンパク質によるGIRKチャネルの制御に障害を持つ、*Weaver* ミュータントマウスでは、モルヒネや κ オピオイド受容体作動薬による鎮痛作用の減弱が見られている¹⁶⁾。またこのマウスで

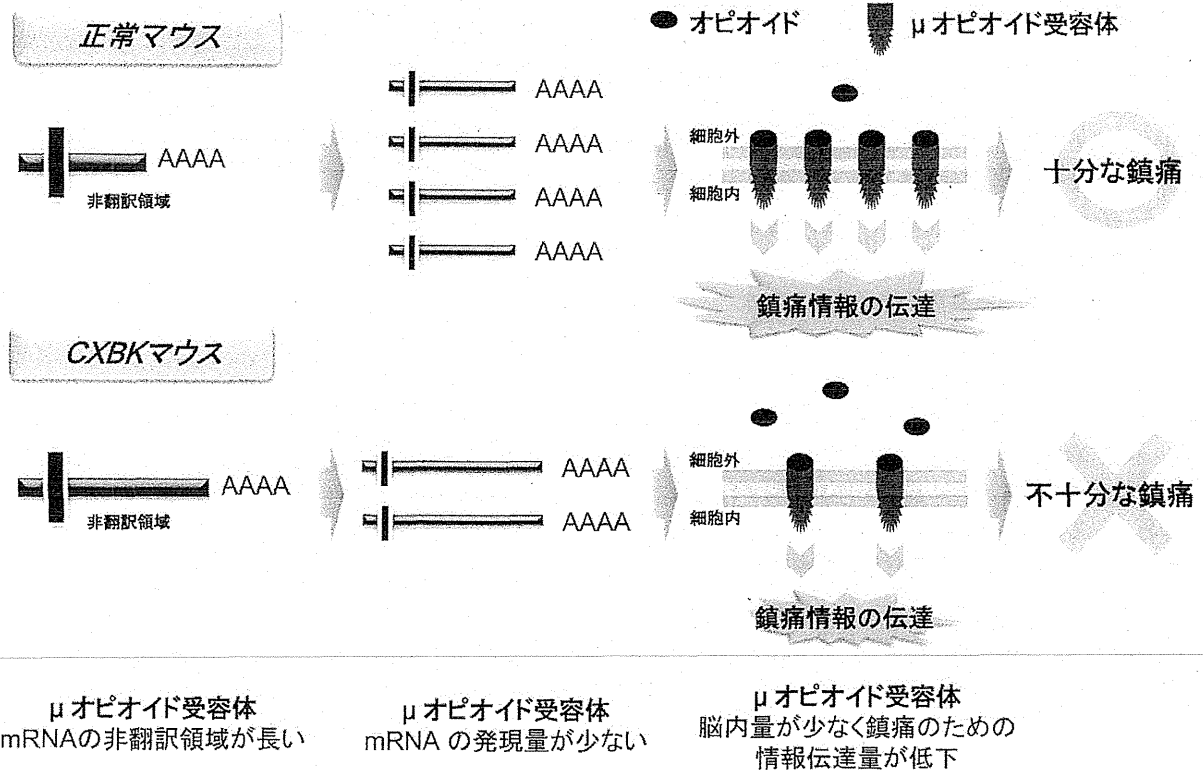


図1 CXBKマウスにおいてモルヒネの鎮痛効果が減弱するメカニズム。CXBKマウスでは正常マウスと比較して、 μ オピオイド受容体mRNAが長く不安定であるために発現量が低下し、合成される μ オピオイド受容体タンパク質量も少ない。その結果CXBKマウスでは等量のオピオイドであっても、鎮痛のための情報伝達が低下し、オピオイド感受性が減弱するために、十分な鎮痛が得られないと考えられる。

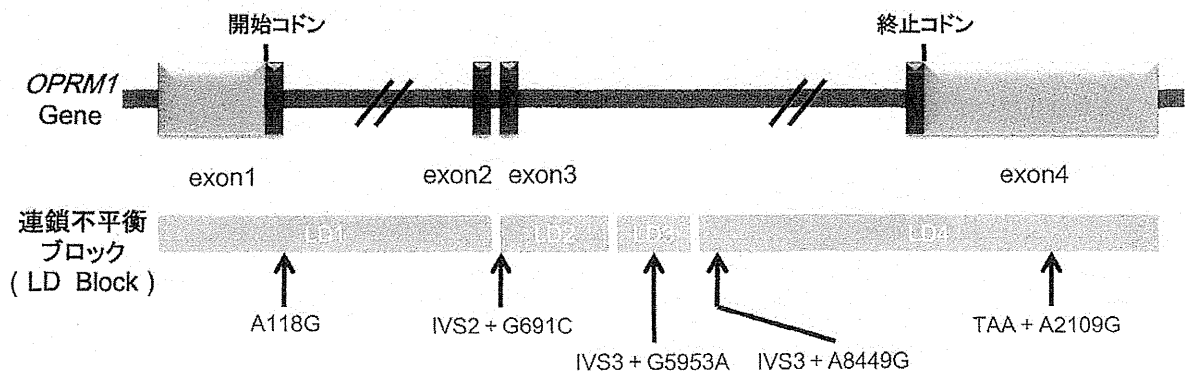


図2 *PRM1*の遺伝子構造と代表的多型。ヒト μ オピオイド受容体遺伝子 (*OPRM1*) から転写される主要な mRNAは、長さ約13 kbのMOR-1であり、4つのexonから転写される。*OPRM1* 遺伝子多型と表現型との相関を解析する場合には、ここに示したようなそれぞれのブロックの代表的遺伝子多型を解析することが望ましい。IVS: intervening sequence.

はエタノールによる鎮痛も減弱している。これらの結果より GIRK1, GIRK2, GIRK3 サブユニットはオピオイド鎮痛薬やアルコールによる鎮痛作用において重要であると考えられる。またわれわれの施設において、外科開腹手術後にオピオイドで疼痛管理を施行した患者群において、GIRK2 遺伝子の遺伝子多型が、術後鎮痛に関連があることが示された¹⁷⁾。

また、Go_αサブユニット遺伝子 KO マウスが痛覚過敏を示すことから、Go タンパク質を介した情報伝達経路は痛覚伝達に対して抑制的に働いていると考えられている。一方 Gz_αサブユニット遺伝子 KO マウスではモルヒネ耐性が強化される¹⁸⁾。これは、モルヒネやヘロインの耐性期には、μオピオイド受容体と共役している G タンパク質が 20～30%減少しているという報告と整合性がある¹⁹⁾。つまり活性化される G タンパク質が減少することでオピオイド耐性が形成される可能性が考えられる。

また、解離したβγサブユニットを介することで電位依存性 Ca²⁺チャネルの開口抑制が生じ、細胞内の Ca²⁺濃度が上昇する。これまでに、R 型膜電位依存性 Ca²⁺チャネル (Cav2.3) 遺伝子 KO マウスでは、モルヒネの鎮痛作用が増強され、さらにモルヒネ耐性が抑制されていることが報告されている²⁰⁾。このことからモルヒネの鎮痛作用には、βγサブユニットを介した経路が重要な役割を果たすと考えられている。

以上いくつかの KO マウスを紹介してきたが、この他にもアドレナリン受容体 α2A サブユニット (ADRA2A)、アレスチン β2、12-リポオキシゲナーゼ、ホスホリパーゼ Cβ3 などにおいての遺伝子 KO マウス、モルヒネによる鎮痛効果や耐性形成の異常が示されている (表 2)。今後これらの遺伝子の遺伝子多型解析を含めた、痛みや鎮痛との関連解析が期待されることである。

3. オピオイドの代謝と遺伝子多型

モルヒネは UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGTs) によりグルクロン酸抱合される。またオピオイド鎮痛薬の多くは、肝臓でシトクロム P-450 酵素 (CYP) により酸化され、腎から尿へ排出されると考えられている。これらオピオイド鎮痛薬代謝に関与する分子の活性も、遺伝子多型の影響を受けて、個人差があると考えられる (図 3)。

3-1 シトクロム P-450 酵素の遺伝子多型

3-1-1 シトクロム P-450 酵素

CYP は化合物の酸化を触媒する酵素であり、さまざまな薬物を代謝する代表的な酵素で、動物では主に肝臓に存在し、肝臓以外にもほとんどすべての臓器に、少量であるが存在している。ヒトでは 72 種類の遺伝子スーパーファミリーがこれまでに同定されており、オピオイドの代謝では、これらのうち CYP2B6 や CYP3A4 などが N-脱アルキル化を、CYP2D6 が O-脱アルキル化を触媒する。モル

表 2 遺伝子改変マウスとモルヒネによる鎮痛効果の関係

| 欠損遺伝子または分子名 | モルヒネによる鎮痛作用 |
|----------------------------------|-------------|
| オピオイド代謝関連分子 | |
| <i>Abecl1</i> (MDR1A) | ↑ |
| <i>Abcc3</i> (MRP3) | ↓ |
| オピオイド受容体 | |
| <i>Oprd1</i> (δオピオイド受容体) | → |
| <i>Oprk1</i> (κオピオイド受容体) | → |
| <i>Oprm1</i> (μオピオイド受容体) | ↓ |
| シグナル伝達関連分子 | |
| <i>Adra2a</i> (α2A アドレナリン受容体) | → / ↑ |
| <i>Adrb2</i> (β2 アドレナリン受容体) | ↓ |
| <i>Alox12</i> (12-リポオキシゲナーゼ) | ↑ |
| <i>Arrb2</i> (アレスチン β2) | ↑ |
| <i>Dbh</i> (ドーパミン β 水酸化酵素) | ↓ |
| <i>Drd1a</i> (ドーパミン受容体 1A) | ↑ |
| <i>Drd2</i> (ドーパミン受容体 2) | ↑ |
| <i>Kcnj3</i> (<i>Girk1</i>) | ↓ |
| <i>Kcnj5</i> (<i>Girk4</i>) | → |
| <i>Kcnj6</i> (<i>Girk2</i>) | ↓ |
| <i>Kcnj9</i> (<i>Girk3</i>) | ↓ / → |
| <i>Gnb5</i> (G 蛋白質 β5 サブユニット) | ↑ |
| <i>Grin2a</i> (NMDA 受容体 2A) | ↑ |
| <i>Hrh1</i> (ヒスタミン受容体 H1) | ↑ |
| <i>Hrh2</i> (ヒスタミン受容体 H2) | ↑ |
| <i>Il6</i> (インターロイキン 6) | ↓ |
| <i>Plcb1</i> (ホスホリパーゼ Cβ1) | ↓ |
| <i>Plcb3</i> (ホスホリパーゼ Cβ3) | ↑ |
| <i>Rgs9</i> (G 蛋白シグナル調節因子) | ↑ |
| <i>Slc6a2</i> (ノルエピネフリントランスポーター) | ↑ |

↓: 消失または低下, →: 有意な変化なし, ↑: 亢進

ヒネは CYP2C8 や CYP3A4 により N-脱メチル化され²¹⁾、また弱オピオイドであるコデインは CYP3A4 によりノルコデインに、CYP2D6 により O-脱メチル化されてモルヒネに代謝される²²⁾。フェンタニルやブプレノルフィン、CYP3A4 によりそれぞれノルフェンタニルやノルブプレノルフィンに代謝される。オキシコドンは、CYP3A4 および CYP3A5 によりノルオキシコドンに、さらに CYP2D6 によりノルオキシモルフィンに代謝される。活性型の R-メサドンは CYP2C19 および CYP3A4 により N-脱メチル化され、代謝物 (M1) が強い鎮痛作用を示す。トラマドールは CYP2B6 や CYP2D6、CYP3A4 により脱メチル化される。さらに、NSAIDs の多くも CYP2C9 で代謝されることが知られている。

3-1-2 CYP2D6 の遺伝子多型

CYP2D6 は、この遺伝子の同定と遺伝子解析から薬理遺伝学の分子的研究がはじまったと言っても過言ではなく²³⁾、現在では 70 種類以上の CYP2D6 の遺伝子変異によるバリエーションが報告されている²⁴⁾。CYP2D6 は第 22 番染色体に存在し、9 つの exon より構成されており、前述のように鎮痛薬の代謝に大きくかかわっている。CYP2D6 の遺伝子多型に関しては、通常個別の SNP (一塩基多型)

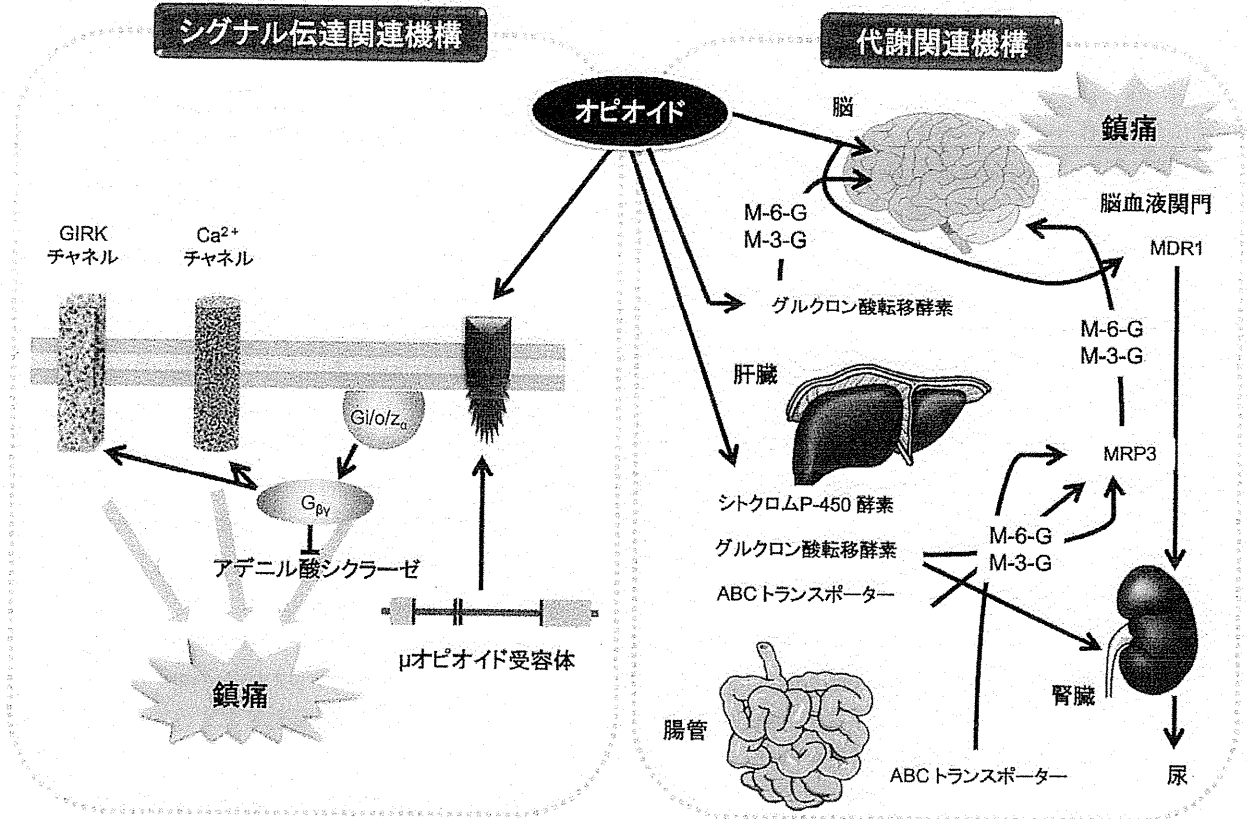


図3 オピオイドの鎮痛作用機構と生体内代謝機構。モルヒネなどは、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGTs) によりグルクロン酸抱合される。また、モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬の多くは、肝ミクロソームの滑面小胞体にある、シトクロムP-450 酵素 (CYP) により酸化され、さらに極性の高い分子となり、腎から尿へ排出され、血中濃度が調節されると考えられている。一方、オピオイドと結合した神経細胞のオピオイド受容体は、Gタンパク質の活性化を介して GIRK チャネルを開閉し、アデニル酸シクラーゼやカルシウムチャネルを阻害することで、細胞内シグナル伝達系に情報を伝える。

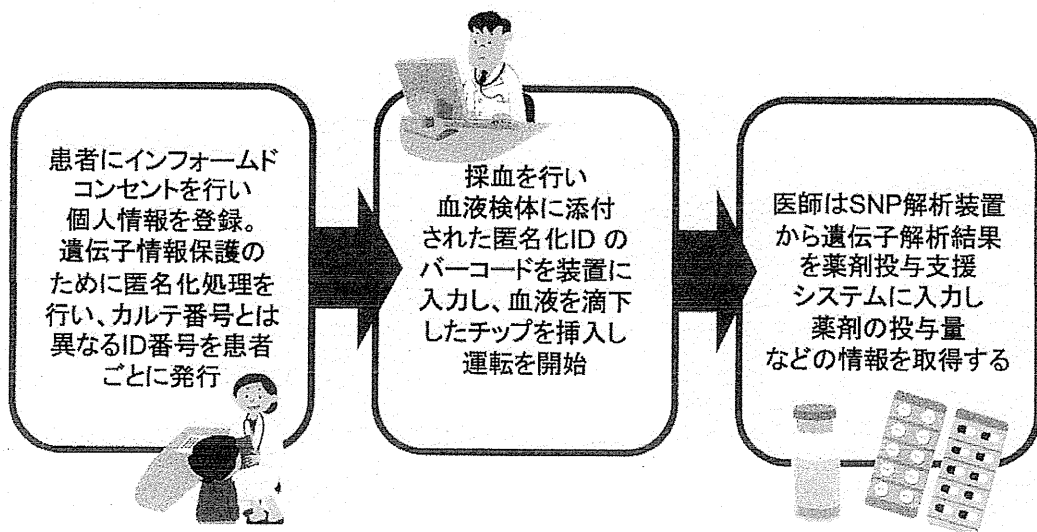


図4 臨床現場における SNP 解析装置の運用の流れ。患者の遺伝子情報から薬剤の投与量などの情報を取得するまでの一連の流れ。このようにして得られたデータは、医師の適切な治療方針の選択や決定に役立つと期待される。

ではなくて、いくつかの SNP の組み合わせを考慮し、タンパク質の酵素活性が分類されており、変異によっては、酵素活性が低下、増大するものもあれば、全くその機能に変化が起こらないものもある。これらを一般的に分類すると、EM 群 (extensive metabolizer: 代謝能が高い)、IM 群 (intermediate metabolizer: 代謝能が中間)、PM 群 (poor metabolizer: 代謝能が低い)、そして遺伝子重複によって正常よりも高い酵素活性を持つ、UM 群 (ultrarapid metabolizer: 超迅速代謝) の 4 つに大きく分類されている。このような遺伝子の違いが鎮痛薬の薬物代謝の個人差に大きな影響を及ぼしている可能性が考えられる。例えば、このような遺伝子多型に基づく臨床研究報告では、UM 群においてコデイン服用後、副作用が発現しやすく、またオピオイド摂取後にもかかわらず疼痛の出現頻度が高いこと^{22, 25)}、PM 群は EM 群と比較して手術後のトラマドールによる鎮痛効果が有意に低いなどの報告もある²⁶⁾。

また興味深いことに、この 4 つの大別した群の割合には人種間に大きな差がある。欧米人においては PM の頻度が 5~10% であるのに対し、日本人では約 1% と欧米人と比較して低いが、一方 IM 群の頻度が高いという特徴がある。PM 群となりうる大きな原因として *CYP2D6* には遺伝子の全長を欠損する変異 (*CYP2D6*5*) があること、また酵素欠損となる遺伝子変異 (*CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*) が出現する頻度が高いことである。日本人をはじめとする東洋人では *CYP2D6*4* の頻度が極めて低く、このことが東洋人において PM 群が少ない原因と考えられている。また IM 群の原因となる、exon1, 3, 9 に SNP が存在している遺伝子変異 (*CYP2D6*10*) の存在も明らかにされ、これは日本人において約 40% との報告がなされている。このように、*CYP2D6* は大きな人種差がある典型的な例として挙げられる。

3-2 ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターの遺伝子多型

ABC トランスポーターは多くの組織や細胞の生体膜に存在していて、物質輸送に関係する一群の膜タンパク質である。現在のところヒトでは約 50 種類が確認され、中でもアイソフォームのひとつである P-糖タンパク質 MDR1 (ABCB1) がモルヒネの細胞膜透過性に関与していることが示されている²⁷⁾。最近では多くの正常器官でも MDR1 の発現が確認され、そのトランスポーターとしての生理的な役割が注目されている。特に、十二指腸や小腸に発現した MDR1 は、薬物やその他の基質の吸収、および全身循環系への移行に制限を与える。また脳血管内皮細胞にある MDR1 は血液脳関門としての重要な役割を果たし、中枢神経系への薬の分布を制限している。さらに、この MDR1 はフェンタニルやメサドンなどの脳内濃度の調節にも関与していると考えられている²⁸⁾。つまり、*MDR1* 遺伝子多型は、オピオイド投与後の血中濃度や中枢神経系への移行などの個人差を生む原因のひとつと考えられ、実際に翻訳領域の SNP が報告されている。またグルクロン酸抱合された分子のトランスポーターである MRP3 (ABCC3) は、肝臓や腸管に発現しており、モルヒネの代謝物でもあるモルヒネ-3-グルクロニド (M-3-G) ならびに M-6-G の肝臓から血液への排出に関与することが明らかにされ、SNP の存在も明らかにされている²⁹⁾。

以上のようにオピオイド感受性と関連する遺伝子多型が知られているので、これをまとめた表を参考文献とともに示す (表 3)。

臨床研究における問題点と実際の研究方法

痛みや鎮痛薬感受性における個人差の遺伝子解析は動物だけでなく患者に行う必要があるが、実際にはヒト

表 3 オピオイド感受性と遺伝子多型

| 遺伝子 | 多型 | 参考文献 |
|---------------|--|---|
| オピオイド受容体 | | |
| <i>OPRM1</i> | 118A > G (rs1799971) | 10) 11) 14) Fillingim RB et al. J. Pain 2005; 6: 159-167 Löttsch J et al. Behav. Neurosci. 2006; 120: 1218-1224 |
| シグナル伝達分子 | | |
| <i>IL1RN</i> | 86 bp VNTR | Bessler H et al. Neurosci. Lett. 2006; 404: 154-158 |
| <i>KCNJ6</i> | 1032A > G, 1250G > A | 17) |
| <i>MC1R</i> | 451C > T, 478C > T, 880G > C | Mogil JS et al. J. Med. Genet. 2005; 42: 583-587 |
| オピオイド代謝関連 | | |
| <i>CYP2D6</i> | 2549A > del 1846G > A | Sindrup SH et al. Clin. Pharmacol. Ther. 1990; 48: 686-693 26) |
| <i>ABCB1</i> | 2677G > T/A 3435T-2677T (Haplotype) 3435CC-2677GG (Diplotype) 1236C > T | Ross JR et al. Cancer 2008; 112: 1390-1403 Park HJ et al. Clin. Pharmacol. Ther. 2007; 81: 539-546 Coulbault L et al. Clin. Pharmacol. Ther. 2006; 79: 316-324 Kobayashi D et al. Acute Pain 2009 (in press) |

においての臨床研究は、積極的に行われることが非常に少ない。その理由として、痛みは遺伝的要因などの内因性要因の他に、環境要因などの外因性要因も関与するが、動物実験では同じ環境下で育てた動物を用いて実験することが可能であるものの、ヒトにおいては同条件下での遺伝子要因を調べることが非常に難しいためである。また痛みの原因が特定できるものであれば、個人差の要因を特定できるが、実際ががん性疼痛を伴う患者では、種類、部位、浸潤度合が大きく異なることはもちろん、精神的な痛みも存在し、痛みの原因が複合的であるため、評価が非常に難しい。そしてがん性疼痛を有する患者に対しての臨床研究は、倫理的にも大きな問題となる。さらに、ヒトに対しての研究を進めていくうえで、さまざまな要因を含めて統計学的に解析するためには、何万人ものがん性疼痛患者の協力を得なければならず、データ収集が非常に難しいのである。

現在私たちは、本章1-3の項でも述べたように、痛みに関する基礎疾患がなく、同じ術式、術創、麻酔方法で施行した外科手術後患者を対象に、鎮痛薬の効果と遺伝子多型との関連を調べている。また、別の方法として、口腔外科などの領域で下顎骨切り術（下顎枝矢状分割術）という強い痛みを伴う手術を受ける患者に対し、導入用の鎮痛薬の投与前後で氷水に指を漬けてもらい、痛みを感じるまでの時間を測定し、手術3時間後と24時間後の痛みの強さをVAS（Visual Analogue Scale）スケールを用いて評価している。術後の痛みに対してはPCA（patient-controlled analgesia）ポンプにて管理し、鎮痛薬必要量を測定して、鎮痛薬感受性の個人差を検討している。この下顎骨切り術は、咬み合わせや顔面の審美性の改善のために行われる手術であるため、患者の多くは、基礎疾患のない健康人である。そのため、鎮痛薬の効果を調べるための、非常に統制の取れたデータを得ることができる。現在までに約250例のデータが得られ、実際に、*OPRM1*における3'非翻訳領域の遺伝子多型とフェンタニルの感受性の相関関係がデータとして得られている³⁰⁾。

また最近では、VASスケールのような主観的要素を含まずに、患者が持つ痛みを、痛みを伴わない異種感覚に置き換えて定量評価する、知覚・痛覚定量分析装置（Pain Vision PS-2100、ニプロ株式会社）が保険適応となった。原理としては、皮膚に痛みを発生させないパルス状電流波を与え漸増し、痛みと与えられた刺激感覚の大きさを比較することで、痛みに対する感覚の大きさを刺激電流値として定量化するものである³¹⁾。この新しい痛みの評価方法によって、より客観的に複数の患者間の痛みの強さや、特定の患者の長期にわたる痛みの強さの比較、検討が可能になるのではないかと期待がよせられている。

SNP解析の実際と臨床応用

1. 抗がん剤の副作用に関する遺伝子診断：先行しているテーラーメイド医療の例

2005年3月、米国食品医薬品局（FDA: Food and Drug Administration）は薬の作用とゲノム情報を結びつけることによって患者に最適な治療方法を選択し提供できる分野を重要視することを通知した。

この先行例として、抗がん剤イリノテカンの副作用である好中球減少症の予測が挙げられる。これは、イリノテカンの代謝酵素UGT1A1のプロモーター領域における2塩基挿入による遺伝子多型（UGT1A1*28）を有する患者では代謝活性が低下し、その結果好中球減少のリスクが高くなるというものである³²⁾。そこで、米国ファイザー社ではイリノテカンの添付文書に「UGT1A1*28をホモ接合体で有する患者では好中球減少のリスクが高いため、初回投与量の減量を考慮すべきである」と記し、医薬品の添付文書において初めて特定のSNPを明記した³³⁾。また8月には「Invader UGT1A1 Molecular Assay for Irinotecan Toxicity」として、イリノテカンの副作用を予測する診断キット（米国TWT社）が承認された。わが国においてはUGT1A1*28に加え、日本人を含むアジア人でイリノテカンの代謝に関与する可能性が高いUGT1A1*6もSNPの解析対象に加え、2008年11月に保険適応（保険点数2000点）となり、初のテーラーメイド医療が実現された。また乳がんの領域においてもOncotype DX（米Genomic Health社）を診断薬として用いた1万人規模の臨床試験TAILORxを開始するなど、テーラーメイド医療が拡大されており、今後の展開が期待されている。

2. 医療現場でのSNP解析機器の例

近年ゲノム科学は、遺伝子研究とともに、機器開発の分野でも大きな発展を遂げ、臨床応用への実現に期待が持たれている。その一例として、島津製作所が理化学研究所および凸版印刷との共同で開発した「試薬・チップ一体型全自動SNP解析システム」が挙げられる³⁴⁾。これにより1滴の血液から約80分で遺伝子解析を行うことが可能となった。遺伝子診断では安全面とセキュリティー面での高さが問題視されるが、この解析システムでは、解析に必要な試薬がすべてチップ上に一体化されているため、高度な訓練や知識なしで操作でき、複数SNP解析の全工程を1つのチップ上で短時間に、かつ簡便に判定することが可能である。時間のかかる全処理や試薬の調整を必要としないため、人為的な実験誤差はわずかであり、検体も血液1滴で済むことから比較的安全に行うことが可能である。次にセキュリティー面であるが、遺伝子診断では、目的以外の遺伝情報の検出により保険加入等への悪用、また患者のみならず血縁者の遺伝的素因を明らかにする可能性などが

ある。このシステムではユーザー認証により承認されたユーザーのみのアクセス、また患者をランダムにID化することでセキュリティ対策を行っている。

図4に解析システムと薬剤投与支援システムを組み合わせたSNP解析システムの臨床現場での運用例を紹介する。このシステムにおいては、薬剤のエビデンスデータと遺伝子型を照合するため、患者の遺伝子型に応じた薬剤の選択や投与量などが表示される。比較的侵襲で安全に行え、セキュリティも高い等の利点も非常に多いので、今後は疼痛治療においても適応範囲の拡大がなされることを期待したい。

テーラーメイド医療に向けて

ゲノム科学の発展により、ヒト遺伝子やその塩基配列などのヒトゲノムに関する数多くのことが明らかになってきている。最近では、特に個人間の遺伝子配列の相違が精力的に調査されてきている。わが国においても2005年3月には厚生労働省から医薬品の作用に対する薬の評価について遺伝子診断を通して行う旨があり³⁵⁾、2003年からスタートした文部科学省による5か年プロジェクト「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」³⁶⁾を中心にして、個々人に合わせたテーラーメイド医療の実現に向けた研究が進められた。このプロジェクトは、全国から集められた約30万人のDNAおよび血清試料を利用して、SNPと薬剤の効果や副作用、また疾患との関係を調査し、個々の遺伝情報に応じた新しい治療法、診断法、予防法および治療薬の開発を目指しているものである。

しかし、抗がん剤をはじめとする薬剤に関しては、さまざまなプロジェクトが立ち上がり実用化に向けて動き出している一方、緩和医療における疼痛治療においては未だ試行錯誤での段階と言わざるを得ない。緩和医療の分野も従来からの経験的な医療のみならず、科学的なエビデンスを求められる時代となってきた。例えば、ケタミンの麻薬指定や10%プロカインの製造中止は緩和医療においてもエビデンスが求められることを示している。現在の薬物相互作用、有害事象、保険適応外使用などの多くの問題は、経験だけで説明できるものではなく、積極的に臨床試験や治療を効率よく進める体制を整える必要があると思われる。テーラーメイド疼痛治療法を実現させるうえでも、臨床試験等でのエビデンスが得られる必要がある。

おわりに

痛みに対する医療の重要性が認知されてきた昨今でも、わが国の疼痛緩和治療は海外と比して大きく遅れを取っているのが現状である。痛みを苦しむ一人でも多くの患者がその人らしく、かつその患者や家族が望む生活を送ることが可能となるように、安心して安全な疼痛緩和医療が受けら

れるシステム作りを構築すべく、職種を超えて関係者が一丸となり努力することが急務であると考えられる。

痛みや鎮痛薬感受性には、遺伝的要因が大きく関与していることがゲノム科学の進歩により明らかとなり、また神経障害性疼痛をはじめとする難治性疼痛においても遺伝子多型との関係が示唆され、その研究が始まっている。これまでの研究成果の蓄積、そして今後のゲノム研究のさらなる発展により、緩和医療の分野においても、個々の遺伝子情報に合わせ、効果的で安全、そして副作用の少ない疼痛コントロールがなされるようになると期待される。テーラーメイド疼痛治療法は医療費の削減にもつながるとともに、なによりも今後の緩和医療への信頼性を高めるであろう。

文 献

- 1) International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299-1320.
- 2) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al. COMT val158-met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-1243.
- 3) Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 135-143.
- 4) Kieffer BL. Opioids: First lessons from knockout mice. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20: 19-26.
- 5) Ide S, Minami M, Satoh M, et al. Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in μ -opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1656-1663.
- 6) Ikeda K, Kobayashi T, Ichikawa T, et al. The untranslated region of μ -opioid receptor mRNA contributes to reduced opioid sensitivity in CXBK mice. *J. Neurosci.* 2001; 21: 1334-1339.
- 7) Han W, Ide S, Sora I, et al. A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions: Focus on the μ opioid receptor gene. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1025: 370-375.
- 8) Ikeda K, Ichikawa T, Kobayashi T, et al. Unique behavioral phenotypes of recombinant-inbred CXBK mice: Partial deficiency of sensitivity to μ - and κ -agonists. *Neurosci. Res.* 1999; 34: 149-155.
- 9) Ide S, Han W, Kasai S, et al. Characterization of the 3' untranslated region of the human μ -opioid receptor (MOR-1) mRNA. *Gene* 2005; 364: 139-145.
- 10) Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, et al. Gene polymorphisms of the μ opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1025: 316-324.
- 11) Nagashima M, Katoh R, Sato Y, et al. Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr. Pain Headache Rep.* 2007; 11: 115-123.
- 12) Ikeda K, Ide S, Han W, et al. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 311-317.
- 13) Bond C, LaForge KS, Tian M, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human μ opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95: 9608-9613.
- 14) Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, et al. Analgesic re-

- quirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1605-1616.
- 15) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, et al. Molecular mechanisms of analgesia induced by opioids and ethanol: Is the GIRK channel one of the keys? *Neurosci. Res.* 2002; 44: 121-131.
 - 16) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, et al. Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci. Res.* 2000; 38: 113-116.
 - 17) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, et al. Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and post-operative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS One* 2009; 4: e7060.
 - 18) Hendry IA, Kelleher KL, Bartlett SE, et al. Hypertolerance to morphine in G(z alpha)-deficient mice. *Brain Res.* 2000; 870: 10-19.
 - 19) Sim-Selley LJ, Selley DE, Vogt LJ, et al. Chronic heroin self-administration desensitizes mu opioid receptor-activated G-proteins in specific regions of rat brain. *J. Neurosci.* 2000; 20: 4555-4562.
 - 20) Yokoyama K, Kurihara T, Saegusa H, et al. Blocking the R-type (Cav2.3) Ca²⁺ channel enhanced morphine analgesia and reduced morphine tolerance. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 20: 3516-3519.
 - 21) Projean D, Morin PE, Tu TM, et al. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2003; 33: 841-854.
 - 22) Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2827-2831.
 - 23) Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 1988; 331: 442-446.
 - 24) Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. (URL: <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>)
 - 25) Dalén P, Frengell C, Dahl ML, et al. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19: 543-544.
 - 26) Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231-238.
 - 27) Schinkel AH, Wagenaar E, van Deemter L, et al. Absence of the mdr1a P-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1698-1705.
 - 28) Thompson SJ, Koszdin K, Bernards CM, et al. Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 2000; 92: 1392-1399.
 - 29) Zelcer N, van de Wetering K, Hillebrand M, et al. Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6-glucuronide antinociception. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102: 7274-7279.
 - 30) Fukuda K, Hayashida M, Ide S, et al. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* 2009; 147: 194-201.
 - 31) 有田英子, 井関雅子, 佐伯 茂, 他. 痛みの客観的評価. *ペインクリニック* 2008; 29: 115-122.
 - 32) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1382-1388.
 - 33) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#PharmScience>
 - 34) 四方田聡, 湯川洋一郎, 塚原祐輔, 他. 臨床応用を目指した全自動 SNP 解析システムの開発. *実験医学* 2007; 25: 2621-2628.
 - 35) 平成 17 年 3 月 18 日付薬食審査発第 0318001 号薬食品局審査管理課長通知 (http://www.jhsf.or.jp/hsmag/publish/info_20050318_01.pdf)
 - 36) <http://www.biobankjp.org/>