

- 187-94.
- 6) Ueda H, Matsunaga S, Inoue M, Yamamoto Y, Hazato T. Complete inhibition of purinoceptor agonist-induced nociception by spinorphin, but not by morphine. *Peptides* 2000 ; 21 : 1215-21.
 - 7) Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 2000 ; 407 : 1011-5.
 - 8) Souslova V, Cesare F, Ding Y, Akopian AN, Stanfa L, Suzuki R, et al. Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X3 receptors. *Nature* 2000 ; 407 : 1015-7.
 - 9) Cockayne DA, Dunn PM, Zhong Y, Rong W, Hamilton SG, Knight GE, et al. P2X2 knockout mice and P2X2/P2X3 double knockout mice reveal a role for the P2X2 receptor subunit in mediating multiple sensory effects of ATP. *J Physiol* 2005 ; 567 : 621-39.
 - 10) Nakamura F, Strittmatter SM. P2Y1 purinergic receptors in sensory neurons : contribution to touch-induced impulse generation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 10465-70.
 - 11) Xiao HS, Huang QH, Zhang FX, Bao L, Lu YJ, Guo C, et al. Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 8360-5.
 - 12) Moriyama T, Iida T, Kobayashi K, Higashi T, Fukuoka T, Tsumura H, et al. Possible involvement of P2Y2 metabotropic receptors in ATP-induced transient receptor potential vanilloid receptor 1-mediated thermal hypersensitivity. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 6058-62.
 - 13) Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003 ; 424 : 778-83.
 - 14) Guo C, Masin M, Qureshi OS, Murrell-Lagnado RD. Evidence for functional P2X4/P2X7 heteromeric receptors. *Mol Pharmacol* 2007 ; 72 : 1447-56.
 - 15) Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C, Michel AD, Hughes JP, Green P, et al. Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2005 ; 114 : 386-96.
 - 16) Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, Shinozaki Y, Ohsawa K, Tsuda M, et al. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature* 2007 ; 446 : 1091-5.
 - 17) Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Miyata H, Ueda K, Kohsaka S, Inoue K. P2Y12 receptors in spinal microglia are required for neuropathic pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 4949-56.
 - 18) Fukui M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Antinociceptive effects of intracerebroventricularly administered P2 purinoceptor agonists in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 419 : 25-31.
 - 19) Okada M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 303 : 66-73.
 - 20) Chen Y, Zhang X, Wang C, Li G, Gu Y, Huang LY. Activation of P2X7 receptors in glial satellite cells reduces pain through downregulation of P2X3 receptors in nociceptive neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 16773-8.
 - 21) Hirakawa M, Tanaka T, Hashimoto Y, Kuroda M, Takagi T, Nakamura Y. JSNP : a database of common gene variations in the Japanese population. *Nucleic Acids Res* 2002 ; 30 : 158-62.
 - 22) Haga H, Yamada R, Ohnishi Y, Nakamura Y, Tanaka T. Gene-based SNP discovery as part of the Japanese Millennium Genome Project : identification of 190,562 genetic variations in the human genome. Single-nucleotide polymorphism. *J Hum Genet* 2002 ; 47 : 605-10.
 - 23) Gu BJ, Zhang W, Worthington RA, Sluyter R, Dao-Ung P, Petrou S, et al. A Glu-496 to Ala polymorphism leads to loss of function of the human P2X7 receptor. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 11135-42.
 - 24) Cabrini G, Falzoni S, Forchap SL, Pellegatti P, Bal-

- boni A, Agostini P, et al. A His-155 to Tyr polymorphism confers gain-of-function to the human P2X7 receptor of human leukemic lymphocytes. *J Immunol* 2005 ; 175 : 82-9.
- 25) Skarratt KK, Fuller SJ, Sluyter R, Dao-Ung LP, Gu BJ, Wiley JS. A 5'intronic splice site polymorphism leads to a null allele of the P2X7 gene in 1-2% of the Caucasian population. *FEBS Lett* 2005 ; 579 : 2675-8.
- 26) Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 311-7.
- 27) Barden N, Harvey M, Gagne B, Shink E, Tremblay M, Raymond C, et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 ; 141B : 374-82.
- 28) Nagy G, Ronai Z, Somogyi A, Sasvari-Szekely M, Rahman OA, Mate A, et al. P2RX7 Gln460Arg polymorphism is associated with depression among diabetic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ; 32 : 1884-8.
- 29) Dardano A, Falzoni S, Caraccio N, Polini A, Tognini S, Solini A, et al. 1513 A>C polymorphism in the P2X7 receptor gene in patients with papillary thyroid cancer : correlation with histological variants and clinical parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 695-8.
- 30) Cavallari U, Trabetti E, Malerba G, Biscuola M, Girelli D, Olivieri O, et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. *BMC Med Genet* 2007 ; 8 : 59.

ABSTRACT

Gene Polymorphisms in ATP (Purinergic) Receptors and Pain Sensitivity

Soichiro IDE^{*,**}, Masabumi MINAMI^{*},
Kazutaka IKEDA^{**}

**Department of Pharmacology, Graduate School of
Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,
Sapporo 060-0812*

***Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry,
Tokyo 156-8585*

Extracellular adenosine 5'triphosphate (ATP) has been recognized as a neurotransmitter and/or neuromodulator in the nervous systems, through acting on specific receptors, P2 purinergic receptors on the cell surface. P2 purinergic receptors are divided into two classes ; P2X receptors, which are ATP-gated cation channels and subdivided into seven subtypes, and P2Y receptors, which are heptahelical G-protein coupled receptors and subdivided into eight subtypes. Recent studies revealed that ATP and its receptors are involved in peripheral and central nociceptive transmissions, including the mechanism of neuropathic pain. On the other hand, many gene polymorphisms, most of which are single nucleotide polymorphisms (SNPs), reportedly exist in the genes encoding P2X and P2Y receptors. Further, some of the SNPs have been revealed to cause changes of receptor functions. Our recent study showed one of these SNPs tends to be associated with the pain sensitivity induced by the cold stimuli. Association studies of these polymorphisms in the gene encoding P2X and P2Y receptors with the pain sensitivity and effects of analgesics may provide novel and useful suggestions for personalized pain managements.

key words : ATP, pain, gene polymorphism, purinergic receptor

特 集 痛みと遺伝子多型

遺伝子多型とオピオイドの副作用

曾良 一郎*¹ 小松 浩*¹ 猪狩 もえ*¹
井手総一郎*² 池田 和隆*³ 下山 直人*⁴

キーワード▶▶ 消化器症状, 便秘, 悪心, μ オピオイド受容体, ドパミン D2 受容体

はじめに

オピオイドの代表的な副作用として, 便秘, 悪心・嘔吐, 傾眠, 譫妄などがあるが, そのなかでも便秘および悪心・嘔吐は高頻度に発現する副作用であり, 開始直後から見られる。モルヒネによる便秘, 悪心・嘔吐の副作用はともに鎮痛効果を起こす用量よりも低用量で発現するため, オピオイド鎮痛薬の使用時にはほぼ必発すると考えられる。オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐には耐性が生じやすく, 2 週間程度で症状がほぼ消失するといわれているが, 便秘には耐性が生じにくいいため, 便秘が発現すれば継続的となり, QOL の著しい低下を招くことにもなる。また, 便秘が長時間続くと悪心・嘔吐や食欲不振, 腹部膨満感などの消化器症状を引き起こすことがある。オピオイド鎮痛薬による便秘は, 主として腸管輪状筋の収縮による蠕動抑制, 肛門括約筋の緊張亢進が関与すると考えられている。

1 消化管におけるオピオイドの役割

モルヒネは μ オピオイド受容体に強い親和性をもち, また δ , κ オピオイド受容体にも親和性を有している¹⁾。これらの受容体は中枢神経系に広く分布し, また, 末梢臓器にも認められている。ヒトでは μ オピオイド受容体は腸管の粘膜下神経

節および筋層間神経節の神経細胞体, 筋層間神経叢の神経線維に発現している²⁾。消化管において, オピオイド受容体と内因性オピオイドペプチドは共存しており腸管運動を調節していることから, オピオイド神経系は消化管の内部恒常性において重要な役割を果たしていると考えられる³⁾。内因性オピオイドペプチドのなかでエンケファリン類は粘膜下神経叢に投射する筋層間神経に分布し⁴⁾, ダイノルフィン類は粘膜下神経および筋層間神経, 腹腔神経節からの神経線維に分布する⁵⁾。腸管神経系では, エンケファリン, ダイノルフィンはアセチルコリンやサブスタンス P, 血管作動性小腸ペプチド (vasoactive intestinal polypeptide : VIP) などの神経伝達物質と共存している⁶⁾。一方, エンドルフィン系は小腸のクロマチン細胞などを含む分泌細胞に限局して分布している⁷⁾。内因性オピオイドの放出は手術によるストレスによって引き起こされると考えられることから, オピオイド神経系は術後イレウスなどにも関与している⁸⁾。

腸管神経系におけるオピオイド受容体の主な役割の一つは神経興奮を抑えることである⁹⁾。神経興奮の抑制は, 外因性オピオイドであるモルヒネ, あるいはエンドルフィンなどの内因性オピオイドペプチドの腸管の運動性や分泌機能への効果を説明できる。アセチルコリンあるいはサブスタンス P 含有神経の前シナプスにあるオピオイド受容体への作用は, アセチルコリンあるいはサブスタンス P の放出を抑制し, 腸管運動を障害する¹⁰⁾。VIP あるいはアセチルコリンの放出が前シナプスにあるオピオイド受容体によって制御されることで, 腸管の分泌機能は抑制される¹⁰⁾。

*¹ 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学

*² 北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室

*³ 東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所精神生物学分野

*⁴ 国立がんセンター中央病院

μ オピオイド受容体の刺激は、胃からの排出を遅延、分泌を減少、水分吸収を増加、蠕動の抑制、腸管の協調運動を障害、幽門・括約筋の緊張を亢進させる⁹⁾。オピオイドは消化管の蠕動運動を抑制し、十二指腸、大腸の分節的筋緊張および幽門の筋緊張を亢進する。また、腸液の再吸収を亢進させ、胆道平滑筋と胆膵管膨大部括約筋の緊張亢進により胆汁と膵液の分泌を抑制する。これらの結果、食物の消化は遅れ、小腸・大腸の通過時間が長くなり、腸内容物の過度の水分吸収により便が固くなり便秘となる。さらに肛門括約筋の緊張亢進が便秘を助長する。これらの作用は、胃・腸管壁およびそれらを支配している末梢・中枢神経に広く分布している μ オピオイド受容体を介して起こると考えられる¹⁰⁾。

2 遺伝的個人差とオピオイドの副作用

モルヒネの投与により野生型マウスでは腸管運動が抑制されたが、 μ オピオイド受容体が欠損しているマウスではモルヒネの抑制効果は消失していた¹¹⁾¹²⁾。筆者ら¹³⁾も、 μ オピオイド受容体欠損マウスを用いた実験により、モルヒネの腸管運動抑制作用は μ オピオイド受容体を介することを確認している。さらに μ オピオイド受容体欠損マウスにおいて残存している δ 、 κ オピオイド受容体へのモルヒネの作用は、腸管運動抑制効果には影響しないことも確認された¹¹⁾。興味深いことに、 μ オピオイド受容体欠損マウスにおいては腸管運動の基礎値は野生型に比べて低下していた¹¹⁾。 μ オピオイド受容体の欠損は、生理的な条件下においても腸管運動を抑制的に制御していると考えられる。

一方、オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐は、延髄孤束核や化学受容器引き金帯 (chemoreceptor trigger zone : CTZ) を直接刺激して起こる。また、オピオイドによって誘発される前庭器官の感受性亢進および蠕動運動の抑制や幽門筋の緊張による胃内容物の停滞による CTZ の刺激が原因となる。オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐はドパミン D2 受容体刺激作用により引き起こされると考えられ、ドパミン D2 受容体遮断薬が有効であ

る。ドパミンは胃の弛緩に関与する神経伝達物質と考えられ、ドパミン受容体の拮抗薬はこの弛緩作用に部分的に拮抗する¹⁴⁾。

モルヒネの鎮痛効果および多くの副作用は投与量依存性に出現する。投与量を漸増していくと、鎮痛効果の発揮と相前後して便秘、嘔気・嘔吐および軽い眠気が出現する。副作用の発現頻度は投与経路 (全身投与か硬膜外、くも膜下投与) で差がある。また副作用を起こす投与量には個人差がある。オピオイドの鎮痛効果、副作用には個人差が存在し、さまざまな遺伝子多型が関連していると考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾。そのため、オピオイド類の鎮痛効果と副作用に関連するさまざまな遺伝子多型を明らかにすることは、個々の患者に即したテーラーメイド医療の実現に結びつくと考えられる。筆者らは、オピオイドの副作用の消化器症状と関連があるとされているドパミン D2 受容体に注目し、その遺伝子上に存在する一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms : SNP) と、オピオイド投与後の消化器症状との関連を、癌疼痛患者を対象として検討した。オピオイド投与群では、ドパミン D2 受容体の機能性多型である Taq1A および Taq1B と食欲不振の強さとの関連が示唆された。ドパミン D2 受容体の多型がオピオイドによる消化器症状の個人差に関与している可能性が考えられる。今後、より多くの症例を解析していくことで、オピオイドの副作用と遺伝子多型の関連が明らかになると考えられる。

引用文献

- 1) 曾良一郎, 渡邊秀和, 畑春 実. オピオイド受容体の分子生物学. 日本ペインクリニック学会誌 2004 ; 11 : 406-10.
- 2) Sternini C, Patierno S, Selmer IS, Kirchgessner A. The opioid system in the gastrointestinal tract. Neurogastroenterol Motil 2004 ; 16 Suppl 2 : 3-16.
- 3) DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, Techner LM. The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology : therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. Pharmacol Ther 2008 ; 117 : 162-87.

- 4) Furness JB, Costa M, Miller RJ. Distribution and projections of nerves with enkephalin-like immunoreactivity in the guinea-pig small intestine. *Neuroscience* 1983 ; 8 : 653-64.
- 5) Steele PA, Costa M. Opioid-like immunoreactive neurons in secretomotor pathways of the guinea-pig ileum. *Neuroscience* 1990 ; 38 : 771-86.
- 6) Costa M, Brookes SJ, Steele PA, Gibbins I, Burcher E, Kandiah CJ. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience* 1996 ; 75 : 949-67.
- 7) Orwoll ES, Kendall JW. Beta-endorphin and adrenocorticotropin in extrapituitary sites : gastrointestinal tract. *Endocrinology* 1980 ; 107 : 438-42.
- 8) Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, Sessler DI, Carpenter RL, Seyedsadr M, et al. Selective post-operative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 935-40.
- 9) Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004 ; 16 Suppl 2 : 17-28.
- 10) Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacol Rev* 1988 ; 40 : 121-62.
- 11) Roy S, Liu HC, Loh HH. Mu-opioid receptor-knockout mice : the role of mu-opioid receptor in gastrointestinal transit. *Brain Res Mol Brain Res* 1998 ; 56 : 281-3.
- 12) 曾良一郎. 精神薬理学的領域におけるノックアウトマウスの応用：オピオイド受容体ノックアウトマウス. *日本神経精神薬理学雑誌* 1999 ; 19 : 239-49.
- 13) Sora I, Takahashi N, Funada M, Ujike H, Revay RS, Donovan DM, et al. Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1544-9.
- 14) Valenzuela JE, Liu DP. The effect of variations in intragastric pressure and gastric emptying of a saline meal in humans. *Scand J Gastroenterol* 1982 ; 17 : 293-6.
- 15) Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 311-7.
- 16) Kasai S, Hayashida M, Sora I, Ikeda K. Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008 ; 377 : 269-81.

ABSTRACT

Side Effects of Opioid and Gene Variants

Ichiro SORA, Hiroshi KOMATSU,

Moe IGARI, Soichiro IDE*,

Kazutaka IKEDA**, Naoto SHIMOYAMA***

Department of Biological Psychiatry, Tohoku University

Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575

**Department of Pharmacology, Graduate School of*

Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,

Sapporo 060-0812

***Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry,*

Tokyo 156-8585

****National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045*

There are individual differences in the analgesic effect and the side effect of the opioid to which genetic variation may be related. Analysis of μ -opioid receptor knockout mice indicated that inhibition of gastrointestinal transit by morphine is mediated by μ -opioid receptor. Our study suggested that gastrointestinal symptom (especially loss of appetite) as a side effect of opioid could be associated with the gene polymorphism of dopamine D2 receptor. Understanding of the relationships between gene polymorphisms and opioid sensitivities may lead to more-accurate prediction of the opioid sensitivity and opioid requirements in individual patients.

key words : gastrointestinal symptoms, constipation, nausea, μ -opioid receptor, dopamine 2 receptor

特集 痛みと遺伝子多型

口腔外科手術の術後痛管理における オピオイド必要量の多様性

— μ オピオイド受容体の多型は影響を与えるか —

福田 謙一* 林田 眞和** 池田 和隆***

キーワード▶▶ 遺伝子多型, μ オピオイド受容体, 術後痛, 患者自己調節鎮痛法, 術前不安

■ はじめに

痛みの感じ方や鎮痛薬の効き方に、患者間で差があることは、日常の臨床で感じることである。術後痛管理においても、同一手術でありながら使用するオピオイドなどの鎮痛薬の量は、患者個々でかなりの差異があることを経験する。この個人差には、環境因子、心理的因子、そして遺伝子的関与が考えられる。われわれは、オピオイド必要量の多様性における遺伝的因子を調べるため、術後痛（フェンタニルの必要量）に対する μ オピオイド受容体遺伝子多型の影響について、また心理的因子を調べるため、術後痛に対する術前不安の影響について、ある口腔外科手術患者を対象に調査している。本項では、その背景も含めて現在までの調査状況を報告する。

1 対象手術の選択と設定

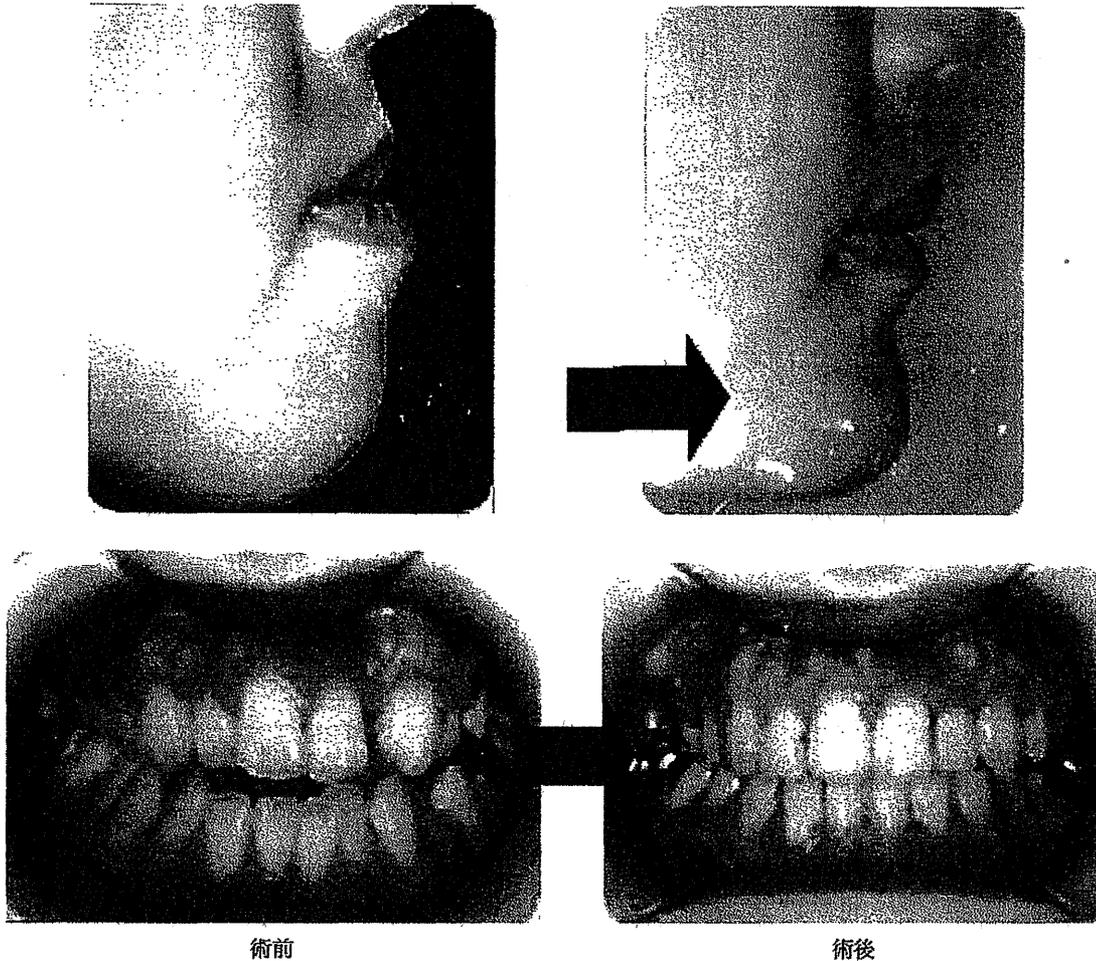
疼痛感受性の個人差を調べるには、健常者が望ましい。また、術後痛で鎮痛薬に対する感受性を調べるのであれば、病態、手術侵襲の程度、手術部位、術式、執刀医の技量などをできるだけ一定にすることが望ましい。われわれが対象とした手

* 東京歯科大学水道橋病院歯科麻酔科

** 埼玉医科大学国際医療センター麻酔科

*** 東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所精神生物学分野

術は、顎矯正手術である下顎枝矢状分割術である。下顎枝矢状分割術は、ほとんどの患者が10-30歳の若い健常者である。下顎が前突、後退または顔面が左右非対称で、上下の歯の噛み合わせが異常な症例を対象とする。手術によって下顎を移動し、歯科矯正を併用して上下の歯の噛み合わせを修正することで、咀嚼効率の向上と顔面の審美性の改善を目的とする（図1）。術式は、左右の下顎枝を矢状断した後、歯科矯正学的に分析された位置に移動し、ビス止めにより固定する（図2）。病態は、形態的には差異があるにしても、炎症や外傷があるわけではないので、腫瘍切除などと比較するとほぼ同様と考えてよいと思われる。手術侵襲の程度、手術部位、術式もほぼ一定している。東京歯科大学では、同手術がほぼ同じ術式で年間300-400症例行われている（千葉、市川、水道橋3病院合計）。図3は15年前からの当大学病院での同手術の手術時間と出血量の変動を示す。両者とも年々下降し、最近数年間は落ち着いている。出血量は、全身麻酔の維持にプロポフォールが使用されることが多くなって減少に寄与した可能性もある¹⁾と思われるが、手術時間の短縮は当施設の術式として確立されたと思われる。かつて、同手術に不可欠であった低血圧麻酔も現在ではほとんどの場合、必要とされていない。また、本研究で対象とした手術は円熟した執刀医3名によって予定された症例のみを選択している。このよう



術前

術後

図 1 下顎枝矢状分割術
咀嚼効率の向上と審美性の改善を目的とする。

に、術後痛に影響する術中の要素をできるだけ一定になるように手術を選択し、設定した。

2 下顎枝矢状分割術の術後痛の多様性

術後痛で比較調査をする場合、ある程度の痛みの強さが必要である。図 4 は下顎枝矢状分割術の術後痛と口腔領域の軟組織手術の術後痛との比較(術後ジクロフェナクの要求回数)である。下顎枝矢状分割術は、骨を切る手術であるので、口腔外科手術としては比較的強い痛みと思われる。同手術後の痛みは、術後 3 時間の視覚的評価尺度 (vis-

ual analogue scale : VAS) では 0-100 mm²、術後 72 時間のジクロフェナクの要求量 0-400 mg²、術後 72 時間の患者自己調節鎮痛 (patient-controlled analgesia : PCA) によるモルヒネ使用量 0-92 mg³、術後 24 時間のフェンタニル使用量 0-640 μg (下記に示す研究より) で、術後痛やそれに対する鎮痛薬の使用量には大きな幅、多様性があり、明らかに個人差が見られた。

3 痛み個人差の遺伝的因子

痛み個人差の要因の一つに遺伝的因子がある。

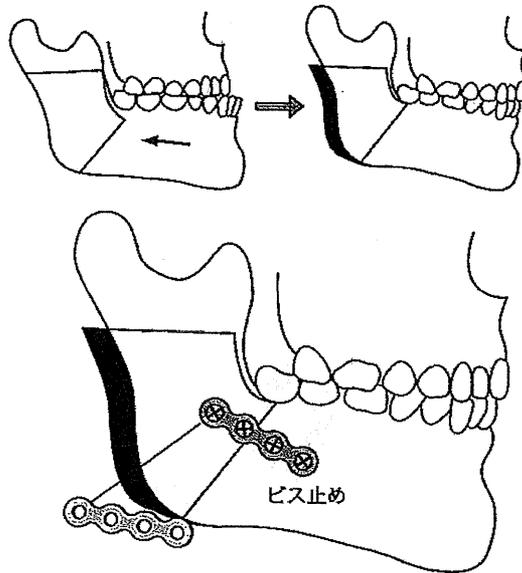


図2 下顎枝矢状分割術
左右の下顎枝を矢状断し、移動、ビス止めする。

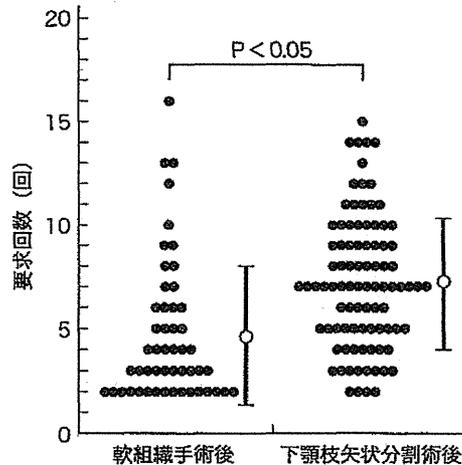


図4 下顎枝矢状分割術の術後鎮痛薬要求回数
口腔領域軟組織症例との比較を示す。

99.9%が同じであるヒトゲノムの塩基配列のなかで、残りの0.1%の部分すなわち遺伝子多型が個人差を生む。遺伝子多型のうちもっとも多いタイプが一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) である。これは一つの塩基が置き換わって

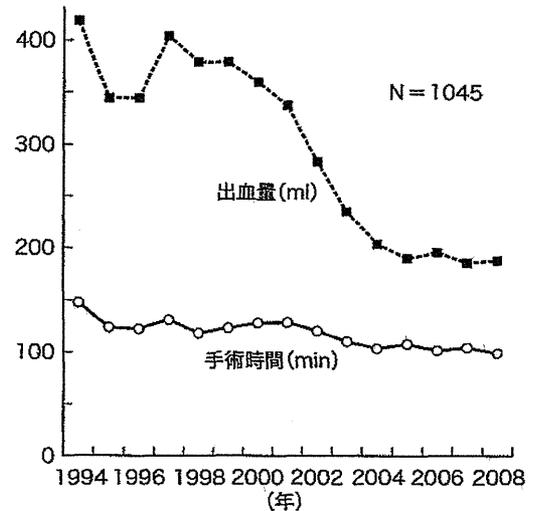


図3 下顎枝矢状分割術
手術時間と出血量の変動を示す。

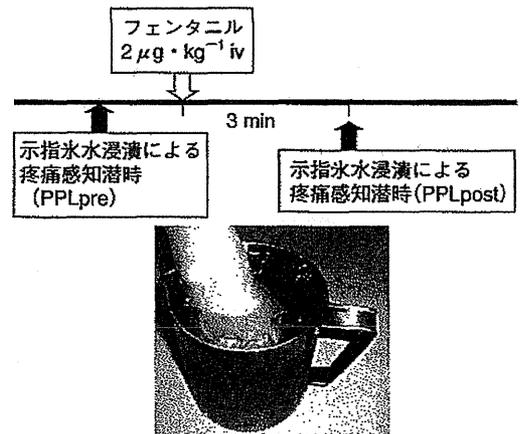


図5 フェンタニル投与前後の PPLpre と PPLpost の測定
氷水には、手の甲が半分以上入るようにした。

いるもので、たとえば A が G に置き換わっていたり、T が C に置き換わっていたりして、これが個人差を示す。300-600 万塩基対が個人間で異なるとされている。ここでは、遺伝子多型と下顎枝矢状分割術の痛み個人差との関連を調べたわれわれの研究を示す。

ヒトμオピオイド受容体遺伝子の4つの連鎖不平衡ブロックを代表する5つの SNP (A118G, IVS2+G69L, IVS3+G5953A, IVS3+A8449G,

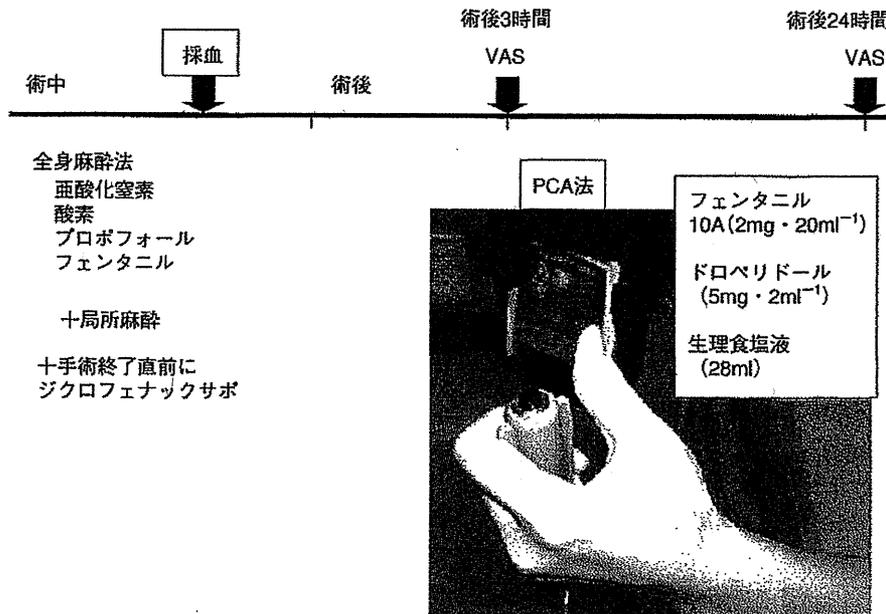


図 6 術中, 術後の流れ

表 1 患者背景・手術データ

年齢	25.7±6.7 (18-47)
男/女	40/68
体重 (kg)	58.2±10.3 (42-97)
PPLpre (s)	17.2±1.8* (3-130)
PPLpost (s)	41.8±4.0* (4-150)
%MPE (%)	20.7±2.7* (-8.1-100)
麻酔時間 (min)	167±23 (101-243)
手術時間 (min)	106±19 (70-177)
プロポフォール総投与量 (mg · kg ⁻¹)	27.0±3.7 (17-38)
フェンタニル総投与量 (μg · kg ⁻¹)	3.31±1.82 (0-10.3)
PCA フェンタニル総投与量 (μg · kg ⁻¹)	3.16±2.67 (0-13.8)
VAS 術後 3 時間 (mm)	31.2±23.5 (0-90)
VAS 術後 24 時間 (mm)	27.4±18.7 (0-73)

(平均値±標準偏差)

* : P<0.05

TAA+A2109) が, 下顎枝矢状分割術を受ける患者におけるフェンタニルの鎮痛効果に及ぼす影響について検討した。研究の遂行にあたって, 東京歯科大学倫理委員会で承認を得た。同大学水道橋病院で予定された下顎枝矢状分割術を受ける患者を対象とした。文書で説明し, 同意を得た 108 名の患者に, 現在まで実施した。

手術室入室後, 氷水に手指を浸水させて寒冷刺激誘発痛を感じるまでの時間 (latency to pain perception : PPL) を, フェンタニル 2 μg · kg⁻¹ の静脈内投与前 (PPLpre), および 3 分後 (PPLpost) に測定した (図 5)。PPLpre は寒冷刺激誘発疼痛感受性の指標とみなした。PPL のカットオフ値 (最大効果) を 150 秒として %MPE=(PPLpost-

表 2 5 種類の SNP 多型頻度

A118G	AA : 31 (28.7%)	AG : 54 (50.0%)	GG : 23 (21.3%)
IVS2+G691C	GG : 7 (6.5%)	GC : 34 (31.5%)	CC : 67 (62.0%)
IVS3+G5953A	GG : 87 (80.6%)	GA : 18 (16.7%)	AA : 3 (2.8%)
IVS3+A8449G	AA : 86 (79.6%)	AG : 17 (15.7%)	GG : 5 (4.6%)
TAA+A2109G	AA : 92 (85.2%)	AG : 14 (13.0%)	GG : 2 (1.9%)

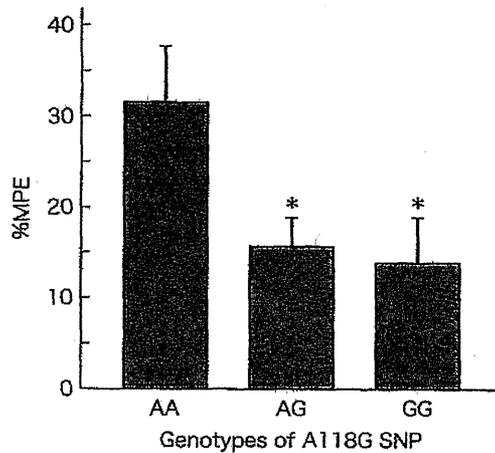


図 7 %MPE (フェンタニルの鎮痛効果) と A118G 多型の関連

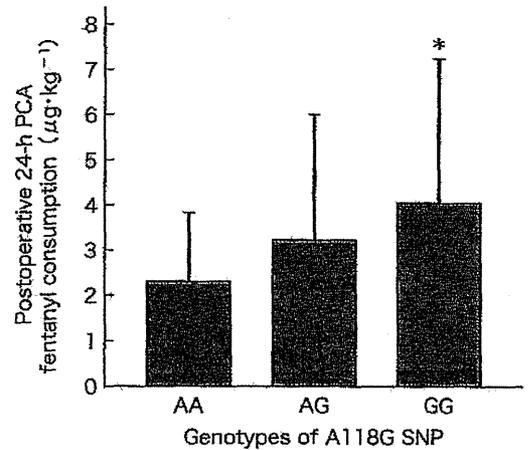


図 8 フェンタニルの術後摂取量 (PCA) と A118G 多型の関連

PPLpre) / (150 - PPLpre) × 100 を算出し、これをフェンタニルの鎮痛効果の指標とした。亜酸化窒素 $2 l \cdot \text{min}^{-1}$ ・酸素 $1 l \cdot \text{min}^{-1}$ ・プロポフォル (TCI : $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)・フェンタニル (290-1020 μg) による全身麻酔下に下顎枝矢状分割術を施行した。術中に患者の DNA 採取のための全血 10 ml を採血した。手術後、術後痛は PCA 法による静脈内フェンタニルで管理した。PCA ポンプには、フェンタニル 2 mg/20 ml, ドロペリドール 5 mg/2 ml, 生理食塩液 28 ml を充填した。そして術後 24 時間のフェンタニル摂取量と VAS による患者の自発痛を手術 3 時間後と 24 時間後に記録した (図 6)。データは ANOVA で解析した。

患者背景、手術データを表 1 に、5 つの SNP の多型頻度を表 2 に示す。PPLpre には A118G が有意に関係し ($P=0.0032$)、G アレル保有者では、PPLpre が有意に短縮していた。これは、疼痛感受性の個人差に A118G が関連していることが示された。%MPE にも A118G が有意に関係し ($P=$

0.0109)、G アレル保有者では、%MPE が有意に低かった (図 7)。術後 24 時間の PCA フェンタニル自己投与量にも A118G が有意に関係する傾向 ($P=0.0695$) が見られ、3 群に分ければ AA 保有者と GG 保有者の間に t 検定で有意差が見られ ($P=0.0398$)、GG で AA よりフェンタニル必要量が約 2 倍多かった (図 8)。したがって、A118G がフェンタニルの効果を減弱させ、術後のフェンタニル必要量を増すことが示された。

4 痛みの個人差の心理的因子

痛みの個人差は、遺伝的要因を除けば、環境的因子や心理的因子が考えられる。下顎枝矢状分割術は、健常者である患者が受ける初めての全身麻酔下手術で、“顔の骨を切られ、どんな痛みなのだろう”と漠然とした術前の不安があると思われる。そこで、術前不安が下顎枝矢状分割術を受ける患者におけるフェンタニルの鎮痛効果に及ぼす影響

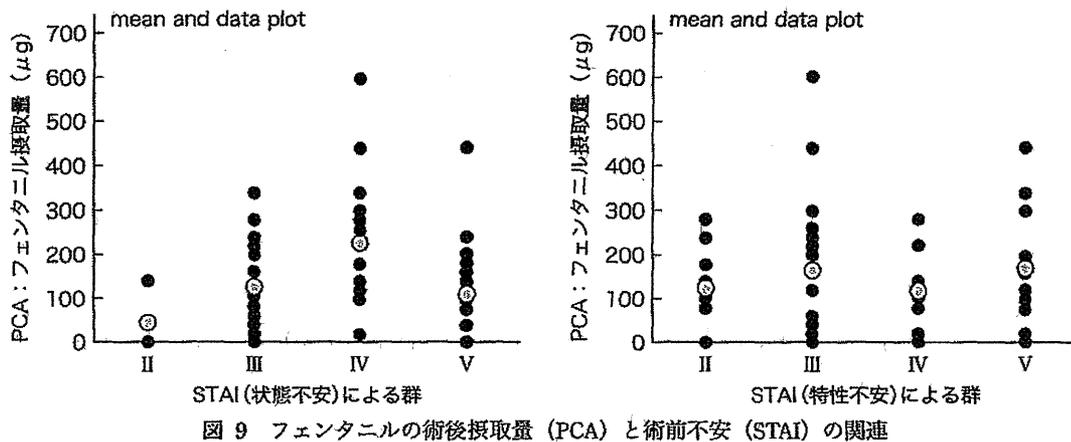


図9 フェンタニルの術後摂取量 (PCA) と術前不安 (STAI) の関連

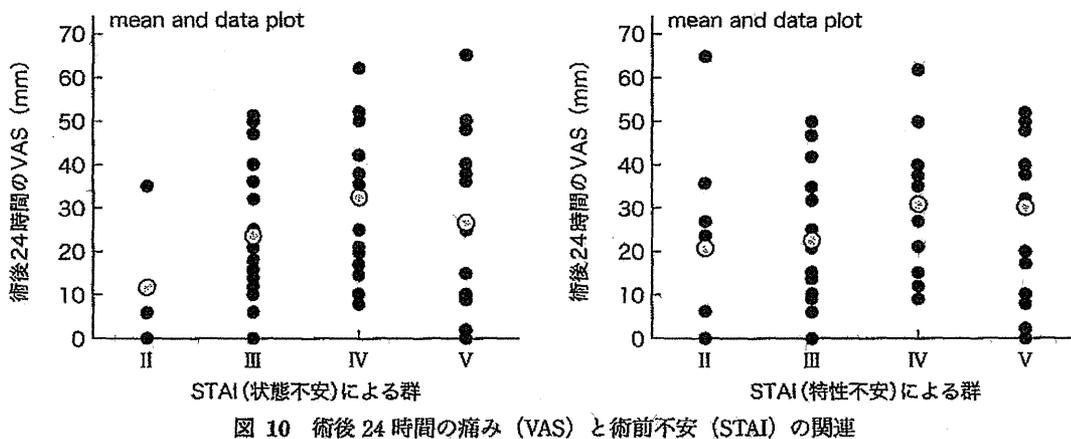


図10 術後24時間の痛み (VAS) と術前不安 (STAI) の関連

について検討した。前記の患者のなかから同意を得た60名(男/女:18/42, 年齢24.6±6.7歳)を対象として、術前日において状態-特性不安検査(State-Trait Anxiety Inventory: STAI)による特性不安・状態不安を採取し、術後のPCAによるフェンタニル摂取量および患者のVASとの因果関係を調査した。特性不安, 状態不安ともSTAI日本語版評価段階基準に従って、グループ分けした。そして術後のデータを、術前の不安によって分けられた各群間で比較した(Kruskal-Wallis検定)。

STAIによる特性不安・状態不安のグループ分けは、特性不安(II:9名, III:20名, IV:15名, V:16名), 状態不安(II:4名, III:19名, IV:20名, V:17名)に分けられた。STAIによる特性不安・状態不安と、PCAによるフェンタニル摂取量や術後のVASの間に因果関係は認めら

れなかった(図9, 図10)。

心理的要因が術後痛および鎮痛薬使用量に影響する可能性は低いと思われた。

■ まとめ

痛みや鎮痛薬に対する感受性の個人差に、遺伝的因子や心理的因子が関連しているか否かを調べた結果を報告した。患者が健常者であり、手術侵襲などの術中要素の影響を最低限に設定した口腔外科手術を対象とし、フェンタニルの鎮痛効果の個人差が、ヒトμオピオイド受容体遺伝子のSNPの一つA118Gに関連していることが判明した。A118Gは、疼痛治療に必要とされるモルヒネの投与量との間に関連があることが、すでに報告されている⁴⁾が、フェンタニルの鎮痛効果にも影響を及ぼしていた。したがって、この多型A118Gを判

定することで、鎮痛を目的として使用するフェンタニル必要量を予測できる可能性が考えられた。 μ オピオイド受容体遺伝子においては、ヒトで、ほかにも多くの SNP が同定されている。今後も症例を重ね、将来の“テーラーメイド疼痛治療”実現に寄与していきたい。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金；萌芽の先端医療技術推進研究事業の補助により行われた。

本論文の内容は、第 29 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、第 28 回日本臨床麻酔学会、第 8 回口腔顔面痛学会で発表した。

引用文献

- 1) Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Ahn JH, Lee SM, et al. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth* 2008 ; 100 : 50-4.
- 2) Nagatsuka C, Ichinohe T, Kaneko Y. Preemptive effects of a combination of preoperative diclofenac, butorphanol, and lidocaine on postoperative pain management following orthognathic surgery. *Anesth Prog* 2000 ; 47 : 119-24.
- 3) Handa T, Fukuda K, Hayashida M, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Effects of intravenous adenosine 5'-triphosphate on intraoperative hemodynamics and postoperative pain in patients undergoing major orofacial surgery : a double-blind placebo-controlled study. *J Anesth* 2009 ; (in press)
- 4) Rekvag TT, Klepstad P, Baar C. The Val158Met polymorphisms of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005 ; 116 : 73-8.

ABSTRACT

Postoperative Pain Management following Orthognathic Surgery in Consideration of Individual Differences—Is the Antinociceptive Effect of Fentanyl Related to the Genotype Involving Nucleotide at OPRM1?—

Ken-ichi FUKUDA, Masakazu HAYASHIDA*, Kazutaka IKEDA**

Department of Oral Health and Clinical Science, Tokyo Dental College, Suidoubashi Hospital, Tokyo 101-0061

**Department of Anesthesiology, Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka 350-1298*

***Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo 156-8585*

We experience individual differences in pain and sensitivity to analgesics clinically. Genetic factors are known to influence individual difference. Polymorphisms in the human *OPRM1* gene, which encodes the μ -opioid receptors, may be associated with the clinical effects of opioid analgesics. The study demonstrated whether any of five common single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *OPRM1* gene could affect the antinociceptive effect of fentanyl.

Fentanyl was less effective in subjects with the G allele of the *OPRM1* A118G SNP than those with the A allele, and subjects with the G allele required more fentanyl for adequate postoperative pain control than those with the A allele. In the future, identifying SNPs might give us information to modulate the analgesic dosage of opioid individually for better pain control.

key words : polymorphisms, μ -opioid receptors, postoperative pain, patient-controlled analgesia, preoperative anxiety

特集 痛みと遺伝子多型

遺伝子多型と疼痛感受性, オピオイド感受性 —基礎および臨床のデータから—

西澤 大輔* 長島 誠** 佐藤 泰雄*** 田上 恵*** 池田 和隆*

キーワード▶▶ 遺伝子多型, 疼痛, オピオイド, 感受性

■ はじめに

一般に疼痛や種々の薬物に対する反応には大きな個人差があることが知られている。近年の遺伝子解析技術の進歩により, このような疼痛感受性や薬物感受性, なかでもオピオイド感受性の個人差に寄与するさまざまな遺伝子多型が明らかになってきた。本稿では, これらの知見に関して, 関連する主な分子ごとに概説する。

1 遺伝子多型と疼痛感受性

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, 一次求心性神経線維から脊髄後根神経節 (dorsal root ganglia: DRG) を経て脊髄後角へ伝達された後, 二次求心性神経線維の興奮により脊髄視床路を経て上位中枢へ伝達されることにより, 痛みとして認知される。またその過程では, さまざまな神経伝達物質やその受容体, イオンチャネル, 炎症性メディエータなどが関与している。本稿では, それらのさまざまな分子のなかでもこれまで遺伝子多型, 主には一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) により機能や疼痛感受性が変化するという報告のあるものに絞り, 具体的に紹介する (表1)。

1) カテコールメチルトランスフェラーゼ (COMT)

カテコールメチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyl transferase: COMT) はアドレナリン, ノルアドレナリン, ドパミンなどのカテコラミンの代謝酵素であり, これらの作動性神経伝達において鍵となる調節因子である。ラットでは 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>A 多型は Val>Met のアミノ酸置換を伴い, これにより熱安定性が3-4倍低下し, 酵素活性が低下することが知られている。またこの多型は, オピオイド系の痛み刺激に対する反応性にも影響を及ぼすことが Zubieta ら¹⁾により報告されている。特に, Diatchenko ら²⁾の研究により, COMT 遺伝子の座位における2つ目のハプロタイプ上の rs4680G>A を含む4つの SNP によって構成されるハプロタイプ, すなわち染色体上の対立遺伝子 (allele: アリル) の組み合わせが疼痛感受性と強い関連を示すことが明らかになった。同グループはまた, もっとも疼痛に対し高感受性の群および低感受性の群のハプロタイプをそれぞれ高痛覚感受性 (high pain sensitivity: HPS) および低痛覚感受性 (low pain sensitivity: LPS) とし, 中間的な疼痛感受性の群を平均的痛覚感受性 (average pain sensitivity: APS) と分類すると, LPS のハプロタイプでは mRNA の二次構造の相対的な不安定性のために APS や HPS と比べて COMT の蛋白質発現および酵素活性が高く³⁾, ま

* 東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所精神生物学分野

** 東邦大学医療センター佐倉病院外科

*** (同) 麻酔科

表 1 これまで疼痛感受性との関連が報告された遺伝子多型

遺伝子	多型 (SNP reference ID)	Gene position	マイナー アリル頻度 (%)	報告された疼痛の種類	文献
<i>OPRM1</i>	rs1799971A>G	Exon 1	11.2	Pressure pain threshold	5)
			10	Intensity of trigeminal pain evoked by gaseous 200 ms CO ₂ pulses	6)
<i>OPRD1</i>	rs1042114T>G rs2234918T>C	Exon 1 Exon 3	10.9	Heat pain intensity	8)
			35.6	Heat pain intensity	
<i>COMT</i>	rs4646312T>C rs6269A>G rs4633T>C rs4680G>A rs6269A>G/rs4633C>T/rs4818C>G/rs4680G >A (Haplotypes) Haplotypes from 6 <i>COMT</i> SNPs	Promoter	33	Cold pain intensity	9)
		Intron 1	44	Cold pain intensity	
		Exon 3	49	Pressure pain, thermal pain	2)
		Exon 4	—	Muscle pain due to hypertonic saline	1)
		—	—	Heat pain temporal summation	Diatchenko, et al. Pain 2006 ; 125 : 216-24.
		—	36.5, 48.7, 10.7	—	Pressure pain, thermal pain
<i>TRPV1</i>	rs8065080A>G rs11988795G>A	Exon 12 Intron 20	—	Cold pain intensity	9)
			36.8	Cold pain withdrawal time	8)
<i>TRPA1</i>	rs13255063T>A/rs11988795G>A (Haplotypes)	Intron 20	41	Cold pain withdrawal time	9)
			—	Cold pain withdrawal time, heat pain intensity	
<i>FAAH</i>	rs932816G>A rs4141964T>C	5'UTR Intron 1	19	Cold pain intensity	9)
			49	Cold pain intensity	9)
			—	Cold pain withdrawal time	
<i>GCH1</i>	rs2295633G>A rs8007267G>A rs3783641A>T rs8007201T>C rs4411417A>G rs752688G>A Haplotype from 15 <i>GCH1</i> SNPs Haplotype from 15 <i>GCH1</i> SNPs	Intron 8 5'UTR Intron 1 Intron 3 Intron 3 Intron 5	43	Cold pain intensity	9)
			17	Chronic low back pain ; heat ischemic and pressure pain	10)
			19	—	
			28	—	
			19	—	
15.4	Chronic low back pain ; heat ischemic and pressure pain				
14.7	von Frey hairs after freeze lesion	Tegeder, et al. Eur J Pain : (in press).			
<i>IL1RN</i>	rs2234677G>A	Intron 8	26	Low back pain	13)
<i>IL1A</i>	rs1800587C>T	5'UTR	38.2	Low back pain	13)
<i>IL1B</i>	rs1143634C>T	Intron 1	31	Low back pain	13)
<i>IL6</i>	rs1800795G>C (-174G>C)	Promoter	36.4	Pain in juvenile rheumatoid arthritis	14)
<i>IL10</i>	rs1800896A/G (-1082A>G)	Promoter	48	Irritable bowel syndrome	15)

(Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. Pain 2007 ; 132 : 18-22 より改変引用)

た持続性の顔面痛や疼痛惹起刺激に対する高感受性などに特徴づけられる筋性顎関節症に対するリスクが高まることを示した。

2) オピオイド受容体 (OPRM1・OPRD1)

オピオイド受容体 (opioid receptor) は上行性疼痛伝導路および下行性疼痛抑制系の両方に関与し鎮痛作用発現に重要な分子である。 μ オピオイド受容体遺伝子 (opioid receptor, mu 1: *OPRM1*) の翻訳領域における A118G (rs1799971) 多型は Asn40Asp のアミノ酸置換を伴う非同義多型である。Bond ら⁴⁾が *in vitro* の実験によりこの多型がヒトの内因性リガンドである β エンドルフィンの受容体に対する親和性を増加させることを示して以来、オピオイド系やドパミン系がかかわると考えられる多くの疾患や表現型と A118G 多型との関連解析が行われるに至った。Fillingim ら⁵⁾は圧刺激による痛覚テストにおいて A/A の遺伝子型の被験者は A/G の被験者に比べ有意に痛覚閾値が低いことを見出し、また Lötsch ら⁶⁾は CO_2 パルス刺激により誘発される事象関連脳電位 (ERP) は遺伝子型が A/A の被験者においては A/G または G/G の被験者に比べ有意に低い電気生理学的応答を認めた。しかし、次節で述べるオピオイド感受性に比べて、疼痛感受性と *OPRM1* 遺伝子多型との関連を示す報告数は少ない。

δ オピオイド受容体遺伝子 (opioid receptor, delta 1: *Oprd1*) に関しては、マウスを用いた研究ホットプレートアッセイによる量的形質座位 (quantitative trait locus: QTL) マッピング (連鎖解析により染色体上における量的形質遺伝子座を同定すること) において、*Oprd1* が位置している染色体上の領域が、熱刺激感受性に対する候補領域として同定された⁷⁾。ヒトでの同遺伝子 *OPRD1* の遺伝子多型を対象とした Kim ら⁸⁾の関連研究では、非同義多型の rs1042114T>G および同義多型の rs2234918T>C などにおいて、男女で異なる様式で、熱刺激テストの視覚的評価尺度 (visual analogue scale: VAS) による評価との間で関連が認められたが、後続の研究では再現されなかった⁹⁾。

3) GTP シクロヒドロラーゼ (GCH1)

GTP シクロヒドロラーゼ (GCH1) はカテコラミ

ン、セロトニン、および一酸化窒素の産生に不可欠な補助因子であるテトラヒドロビオプテリン (BH4) 合成の律速酵素である。この分子は Tegeuder ら¹⁰⁾の研究により、末梢神経障害性疼痛および炎症性疼痛の重要な調節因子であることが示された。同グループの報告によると、ラットで BH4 の新規合成を阻害すると、神経障害性および炎症性の疼痛が軽減され、DRG での神経損傷に起因する過剰な一酸化窒素産生が妨げられた。一方、BH4 をくも膜下腔内に投与すると疼痛は悪化した。ヒトでは、*GCH1* 遺伝子の座位の 15SNP によって構成される特定のハプロタイプと、椎間板ヘルニア形成によって引き起こされた持続的な神経根性腰痛の処置としての椎間板切除後の疼痛程度の低さとの間に有意な関連が認められた。このハプロタイプをホモ接合でもつ健康な被験者では、実験的疼痛の感受性低下が見られ、また、このハプロタイプ保有者からの不死化白血球をフォルスコリンで刺激したところ、*GCH1* の発現増加の程度は対照よりも低かった。このハプロタイプと疼痛との関連は同グループによる後続の研究でも支持された¹¹⁾が、熱刺激および冷水刺激による疼痛感受性との関連を調べた Kim ら¹²⁾の研究では、有意な関連は認められなかった。

4) その他

その他の疼痛に関与する分子としては、transient receptor potential (TRP) チャネルが挙げられよう。TRP チャネルは哺乳類では6つのサブファミリー (M, C, V, A, ML, P) に大別される受容体チャネルであり、受容体刺激、化学物質、温度変化、機械刺激および脂質メディエータなど種々の物理化学刺激によって活性化される。Kim ら⁸⁾は冷水刺激による疼痛と *TRPV1* 遺伝子の rs8065080A>G 多型との間に有意な関連を認めた。熱刺激応答に関与するとされる *TRPV1* の多型が冷水刺激による疼痛との関連を認められたことは驚きであるが、その後の研究では有意な関連は見出されなかった。Kim ら⁹⁾はまた冷感覚受容に関与するとされる *TRPA1* 遺伝子の多型に関しても冷水刺激による疼痛との関連を認めたが、その後再現性は示されていない。

内因性のカンナビノイド受容体リガンドとして

知られるアナンダミドなどの加水分解に関与する fatty acid amide hydrolase (FAAH) の遺伝子欠損マウスは、温痛覚テストやホルマリンテストにおいて痛覚鈍麻を示すことが知られている。Kim ら⁹⁾はヒトの FAAH の遺伝子多型 rs932816G>A, rs4141964T>C および rs2295633G>A の SNP において冷刺激疼痛感受性との間に有意な関連を認めたと、その後再現の報告はない。

炎症メディエータとして知られるインターロイキン (interleukin: IL) などのサイトカインは、末梢および中枢においてプロスタグランジン E2 (prostaglandin E2: PGE2) を産生し痛覚過敏に関与する。IL 遺伝子多型に関しては、Solovieva ら¹³⁾は IL-1 α 遺伝子 *IL1A* の rs1800587C>T 多型、IL-1 β 遺伝子 *IL1B* の rs1143634C>T 多型、および IL 受容体の内因性アンタゴニスト (IL-Ra) 遺伝子 *IL1RN* の rs2234677G>A 多型と腰痛との関連を報告している。また、Oen ら¹⁴⁾は IL-6 遺伝子 *IL6* の -174 G>C 多型 (rs1800795G>C) と関節リウマチによる疼痛との関連を報告しており、Gonsalkorale ら¹⁵⁾の研究によると、IL-10 遺伝子 *IL10* の -1082 A/G 多型 (rs1800896A>G) が腹痛などを伴う疾患である過敏性大腸症候群との関連を示したという。

2 遺伝子多型とオピオイド感受性

表 2 に、これまでオピオイド感受性との関連が報告された遺伝子多型を示した。遺伝子多型のオピオイド感受性に対する効果の研究は、健常者を対象としたもの、または何らかの手術を受ける患者を対象としたものに大別される。使用されるオピオイドはモルヒネやその代謝物である morphine-6-glucuronide (M6G) が多く、ほかにはアルフェンタニル、フェンタニル、レボメタドンなどである。多くは十分な鎮痛効果を得るための投与必要量との関連性を調べているが、ほかでは VAS や縮腫効果との関連性の報告も多い。なお、オピオイド物質は鎮痛効果とともに報酬効果もあり、種類によっては乱用されるので、依存症などの精神疾患にも関与するが、本稿では鎮痛薬としてのオピオイドの感受性と遺伝子多型との関連

研究に絞って紹介する。

1) μ オピオイド受容体 (OPRM1)

オピオイド受容体に関しては、主要なターゲットである μ オピオイド受容体だけに報告が集中しており、しかも前節で述べた A118G (rs17181017; rs1799971) 多型に関するものばかりである。他の多型に関しては、解析対象として選定されていないか、選定されていても有意な関連は示されていない。ほとんどが A/G または G/G の遺伝子型の被験者では A/A の遺伝子型に比べ、オピオイドの鎮痛効果や縮腫効果が低いことを示しており²⁴⁾²⁵⁾(表 2)、A/A の遺伝子型においてオピオイドの効果が高いことを示す報告は Janicki ら¹⁶⁾や Landau ら¹⁷⁾の研究など、ごく少数である。このことは先に述べた G アリルにおいて β エンドルフィンが受容体に対し高親和性であった Bond ら⁴⁾の報告と矛盾するように思われるが、後の研究結果では必ずしも Bond らの結果は再現されていない。また、ヒトの脳組織および CHO 細胞を用いた Zhang ら¹⁸⁾の研究では、118 G では 118 A に比べ mRNA および蛋白質の発現が低下していることが示されており、生体内でのオピオイドの効果はこのような 118 G アリル特異的な OPRM1 の発現低下を反映しているとの見方もできよう。

2) cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)

CYP2D6 は水酸化酵素ファミリーであるシトクロム P450 の一種であり、さまざまな薬物の代謝に関与する。オピオイドに関しては、コデインやオキシコドンに O-脱メチル化し、それぞれモルヒネおよびオキシモルヒネへと代謝する。CYP2D6 の遺伝子多型に関しては、通常個別の SNP ではなく、いくつかの SNP の組み合わせを考慮しハプロタイプやディプロタイプ (ハプロタイプの組み合わせ) により蛋白質の酵素活性が分類される。一般に代謝活性の高いタイプを extensive metabolizer (EM)、低いタイプを poor metabolizer (PM)、中間的なタイプを intermediate metabolizer (IM) と分類する。さらに、遺伝子重複により特に高活性なタイプは ultrarapid metabolizer (UM) と称され、このタイプではコデイン服用後過度のオピオイド作用による上腹部の疼痛や酩酊などの

表 2 これまでオピオイド感受性との関連が報告された遺伝子多型

遺伝子	多型	SNP reference ID	用いられたオピオイド	報告された主な効果	文献
OPRM1	118A>G	rs17181017 (rs1799971)	M6G	A/GまたはG/GではM6Gのpotency低い	Lötsch, et al. Pharmacogenetics 2002 ; 12 : 3-9.
			Morphine, M6G	A/GまたはG/GではM6G・モルヒネの縮随効果・副作用少ない	Skarke, et al. Clin Pharmacol Ther 2003 ; 73 : 107-21.
			Morphine	G/Gではモルヒネ必要量多い	Klepstad, et al. Acta Anaesthesiol Scand 2004 ; 48 : 1232-9.
			M6G	A/GではA/Aに比べてM6Gに対する応答小さい	Romberg, et al. Anesthesiology 2005 ; 102 : 522-30.
			Levomethadone	A/GまたはG/Gではレボメタドンの縮随効果少ない	Lötsch, et al. Clin Pharmacol Ther 2006 ; 79 : 72-89.
			Morphine	G/Gではモルヒネ必要量多い	Chou, et al. Acta Anaesthesiol Scand 2006 ; 50 : 787-92.
			Morphine	G/GではA/Aに比べてモルヒネ必要量多い	Chou, et al. Anesthesiology 2006 ; 105 : 334-7.
			Morphine sulfate equivalents	慢性疼痛患者の第1四分位数以上においてA/Aではオピオイド必要量多い	16)
			Morphine	G/GではA/Aに比べてモルヒネ必要量多い	25)
			Fentanyl	A/Aではくも膜下腔内フェンタニルのED (50)が高い	17)
			Alfentanil	G/GではA/Aに比べてアルフェンタニル必要量多い	Oertel, et al. Pharmacogenet Genomics 2006 ; 16 : 625-36.
COMT	472G>A	rs4680	Morphine	A/Aではモルヒネ必要量および疼痛少なく嘔気多い	Sia, et al. Anesthesiology 2008 ; 109 : 520-6.
			Several opioids	G/Gは他に比べて鎮痛薬必要量多い	Hayashida, et al. Pharmacogenomics 2008 ; 9 : 1605-16.
			Morphine	Val/Valでは他に比べてモルヒネ必要量多い	24)
			Morphine	Val/ValおよびVal/MetではMet/Metに比べてモルヒネ必要量多い	25)
MC1R	451C>T, 478C>T, 880G>C	rs1805007, rs1805008, rs1805009	M6G	変異型を2個保有する場合疼痛感受性低くM6Gの効果高い	20)
			Pentazocine (only women)	変異型を2個保有する場合女性でペンタゾシンの効果高い	19)
CYP2D6	2549A>del	—	Codeine	Extensive metabolizers においてのみコデインが疼痛閾値を上昇	Sindrup, et al. Clin Pharmacol Ther 1990 ; 48 : 686-93.
			Codeine	Extensive metabolizers ではコデイン呼吸・精神運動・瞳孔の効果高い	Caraco, et al. J Pharmacol Exp Ther 1996 ; 278 : 1165-74.
	1846G>A	rs28371711, rs3892097	Tramadol	Poor metabolizers ではトラマドール非応答者が多い	Stamer, et al. Pain 2003 ; 105 : 231-8.
	Gene duplication/ amplification	—	Codeine	Ultrarapid metabolizer が摂取後上腹部疼痛を経験	Dalen, et al. Ther Drug Monit 1997 ; 19 : 543-4.
ABCB1	2677G>T/A	rs2032582	Codeine	Ultrarapid metabolizer において重篤なオピオイド中毒	Gasche, et al. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2827-31.
			Morphine	G アリル保有者は他に比べて副作用 (眠気・混乱・幻覚) 少ない	23)
	3435T-2677T (Haplotype)	—	Fentanyl	3435T-2677T のハプロタイプ保有者は副作用 (呼吸抑制) が深刻	22)
	3435CC-2677GG (Diplotype)	—	Morphine	3435CC-2677GG のディプロタイプでは副作用 (嘔気・嘔吐) が少ない	21)
1236C>T	rs1128503	Several opioids	C/Cでは他に比べてモルヒネ投与必要回数少ない	Kobayashi, et al. In : Columbus F, editor. Acute Pain : (in press)	
IL1RN	86 bp VNTR	rs2234663	Morphine	モルヒネ消費量中間群の遺伝子型分布が他と異なる	26)

(Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. Pain 2006 ; 121 : 1-5 より改変引用)

症状も報告されている(表2)。EMではコデイン摂取後にレーザー刺激による疼痛の閾値を上げるがPMでは有意な変化がないこと、またPMではEMに比べて手術後のトラマドールの非応答者の割合が有意に多いことなどが知られている(表2)。

3) メラノコルチン1受容体(MC1R)

皮膚や毛髪などの着色に関与するユーメラニン産生のシグナル伝達系における受容体メラノコルチン1受容体(melanocortin-1 receptor: MC1R)は、近年の研究により、疼痛や鎮痛にも関連する可能性が示されている。Mogilら¹⁹⁾の研究では、 κ オピオイド受容体のアゴニストU50,488による鎮痛に関するマウスを用いたQTLマッピングにより、8番染色体の*Mclr*遺伝子を含む領域に雌において有意な連鎖を認めた。また、*Mclr*遺伝子欠損マウスでは疼痛感受性が減少しM6Gによる鎮痛効果が増加した²⁰⁾。ヒトを対象とした研究においても、MC1R遺伝子において赤毛の原因とされるR151C, R160W, D294Hなどの変異を0個か1個保有する群に比べ、2個保有する群では、女性において熱性および虚血性疼痛に対するペンタゾシンの効果が高いことが示されており¹⁹⁾、さらに、後者では前者に比べて電流刺激による疼痛に対する耐性およびM6Gによる鎮痛効果が増加していた²⁰⁾。MC1Rの内因性リガンドとされる α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)は下垂体前葉においてプロオピオメラノコルチン(proopiomelanocortin: POMC)より β エンドルフィンとともに合成されるが、疼痛や鎮痛の制御にかかわる詳細なメカニズムは、その性差とともにまだ未解明の部分も多く、今後の研究が待たれる。

4) その他

消化管粘膜、腎尿管上皮細胞や脳血管内皮細胞(血液脳関門)などで異物や薬物などを細胞外へ排出するABCトランスポータファミリーの一つであるP糖蛋白質ABCB1(MDR1)は、オピオイドの中枢内分布の制御にも関与することが知られている。その遺伝子*ABCB1*(*MDR1*)の多型解析においては、翻訳領域の3435C>T多型および2677G>T/A多型に関するものが多いが、ほかで

はrs1128503C/T多型に関する報告もある(表1)。Coulbaultら²¹⁾は2677G>T/A多型と患者の直腸結腸手術後の副作用(嘔気・嘔吐)との間に有意な関連を見出し、Parkら²²⁾は、2677T-3435Tハプロタイプとフェンタニルの副作用(呼吸抑制)との間に強い関連を見出した。また、Rossら²³⁾は、モルヒネを投与された癌患者のなかで、2677G>T/A多型のGアリルを保有する患者において副作用(眠気および混乱・幻覚)が少ないことを報告した。

前節で述べた*COMT*遺伝子の多型に関しても、オピオイド感受性との関連が報告されている。Rakvagら²⁴⁾やReyes-Gibbyら²⁵⁾は癌患者を対象とした研究により、Val158Met多型に関してVal/Valのホモ接合の場合にはMet/Metのホモ接合の場合に比べモルヒネの投与必要量が多いことを報告している。なお、Reyes-Gibbyら²⁵⁾は、*OPRM1*遺伝子と組み合わせた解析も行ったところ、*COMT*がMet/Metで*OPRM1*がA/Aの場合にモルヒネの投与必要量が最低となり、またこれらの両遺伝子型のいずれも保有しない場合にモルヒネの投与必要量が最高であったとしている。

さらに、モルヒネの慢性投与により、脊髄におけるアストロサイトの活性化および炎症性サイトカイン(IL-1 β およびIL-6など)の増加が引き起こされるという報告もあり、サイトカイン遺伝子多型がモルヒネ感受性にも影響する可能性も考えられる。Bessierら²⁶⁾の報告によると、経腹的子宮切除術後24時間のモルヒネ消費量が中間的な群では*IL1RN*のイントロン2のvariable number of tandem repeat (VNTR)多型(数-数十塩基の繰り返し配列多型)において遺伝子型分布の他の群とに有意差を認めたという。

■ おわりに

本稿では疼痛やオピオイド感受性の個人差に寄与するさまざまな遺伝子多型を紹介した。誌面の都合により紹介できなかったが、これまで関連遺伝子多型の報告はほとんどないが疼痛やオピオイド感受性に影響すると考えられる分子は多数存在する。より詳細には、Foulkesら²⁷⁾、Lacroix-Fralishら²⁸⁾およびLötschら²⁹⁾の総説など他稿を参照

されたい。また、近年の遺伝子多型解析技術の進歩により、個別の遺伝子多型のみならずさまざまな遺伝子における100万単位のSNPの遺伝子型判定を短期間で行うことも可能になり、それを基にしたゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) も隆盛を極めている。今後はそのような技術を用いた研究により疼痛やオピオイド感受性に影響する新たな候補遺伝子多型が同定され、さらに将来的には臨床応用が進み、個別化疼痛緩和医療への道が開かれるものと期待される。

引用文献

- 1) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT *val¹⁵⁸/met* genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-3.
- 2) Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 135-43.
- 3) Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskiy O, Makarov SS, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* 2006; 314: 1930-3.
- 4) Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9608-13.
- 5) Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, et al. The A118G single nucleotide polymorphism of the μ -opioid receptor gene (*OPRM1*) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain* 2005; 6: 159-67.
- 6) Lötsch J, Stuck B, Hummel T. The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci* 2006; 120: 1218-24.
- 7) Mogil JS, Richards SP, O'Toole LA, Helms ML, Mitchell SR, Belknap JK. Genetic sensitivity to hot-plate nociception in DBA/2J and C57BL/6J inbred mouse strains: possible sex-specific mediation by δ_2 -opioid receptors. *Pain* 1997; 70: 267-77.
- 8) Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 2004; 109: 488-96.
- 9) Kim H, Mittal DP, Iadarola MJ, Dionne RA. Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet* 2006; 43: e40.
- 10) Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006; 12: 1269-77.
- 11) Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, Woolf CJ, Geisslinger G, Lötsch J. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype. *Eur J Pain* 2008; 12: 1069-77.
- 12) Kim H, Dionne RA. Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (*GCHI*) variations on pain sensitivity in humans. *Mol Pain* 2007; 3: 6-14.
- 13) Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, Luoma K, Raininko R, Riihimäki H. Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. *Pain* 2004; 109: 8-19.
- 14) Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Nickerson P, et al. Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1115-21.
- 15) Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91-3.

- 16) Janicki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzembowski T, 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.
- 17) Landau R, Kern C, Columb MO, Smiley RM, Blouin JL. Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* 2008 ; 139 : 5-14.
- 18) Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 32618-24.
- 19) Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 4867-72.
- 20) Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and μ -opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 583-7.
- 21) Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, Weickmans H, Dubert L, Tregouet D, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 79 : 316-24.
- 22) Park HJ, Shinn HK, Ryu SH, Lee HS, Park CS, Kang JH. Genetic polymorphisms in the *ABCB1* gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 81 : 539-46.
- 23) Ross JR, Riley J, Taegtmeyer AB, Sato H, Gretton S, du Bois RM, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients : catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer* 2008 ; 112 : 1390-403.
- 24) Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005 ; 116 : 73-8.
- 25) Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain : *OPRM1* and *COMT* gene. *Pain* 2007 ; 130 : 25-30.
- 26) Bessler H, Shavit Y, Mayburd E, Smirnov G, Beilin B. Postoperative pain, morphine consumption, and genetic polymorphism of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist. *Neurosci Lett* 2006 ; 404 : 154-8.
- 27) Foulkes T, Wood JN. Pain genes. *PLoS Genet* 2008 ; 4 : e1000086.
- 28) Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009 ; 49 : 97-121.
- 29) Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain* 2006 ; 121 : 1-5.
- 30) Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. *Pain* 2007 ; 132 : 18-22.

ABSTRACT

Genetic Polymorphisms and Human Sensitivity to Pain and Opioids

Daisuke NISHIZAWA, Makoto NAGASHIMA*,
Yasuo SATOH**, Megumi TAGAMI**,
Kazutaka IKEDA

*Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry,
Tokyo 156-8585*

**Department of Surgery and **Department of
Anesthesiology, Toho University Sakura
Medical Center, Sakura 285-8741*

It has been known widely that sensitivity to pain and opioid analgesics varies widely among individual subjects. Because of this variability, a dose of an opioid analgesic that can produce satisfactory pain relief with-