

with saline injection)}/(cut-off time) - (latency with saline injection)} $\times 100(\%)$]により評価した。

Oprm1 遺伝子の転写産物にはスプライシング変異体が数多く報告されているが、主要な転写産物は exon 1-4 から転写される *MOR-1* である。我々は、*MOR-1* の翻訳終止点が exon 4 の 3'末端であり、翻訳終止点から約 10 kb 下流にあることを示し、実験用マウス C57BL/6 における *MOR-1 mRNA* の全塩基配列を明らかにしている。そこで *MOR-1* に注目し、exon 1-4 および転写調節領域である 5' flanking 領域約 8.5 kb の全塩基配列を sequencing 法により決定した。この塩基配列を 11 近交系マウス系統間で比較し、マウス *Oprm1* 遺伝子多型の同定を行った。

統計解析は StatView software (SAS Institute Inc.) を用いてノンパラメトリック法により検定を行った。多群間の比較は Kruskal-Wallis 検定を、2 群間比較には Mann-Whitney 検定を、相関解析には Spearman's rank correlation 検定を用いた。

結 果

モルヒネの鎮痛作用は、tail-flick 試験では C57BL/6, BLG2, CHD, KJR, NJL, PGN2, SWN 系統で、hot-plate 試験では C57BL/6, BLG2, CHD, JF1-s⁺, KJR, MSM, SWN 系統で特に高かった ($P < 0.001$, Mann-Whitney 検定)。このモルヒネによる鎮痛作用は、試験によらずマウス系統間で有意に異なり ($P < 0.001$, Kruskal-Wallis 試験)、特に C57BL/6-JF1-s⁺, BFM/2-JF1-s⁻ (tail-flick 試験), C57BL/6-CHD, C57BL/6-JF1-s⁺, C57BL/6-KJR, BFM/2-CHD, BFM/2-JF1-s⁺, BFM/2-KJR, BFM/2-MSM, BFM/2-SWN, BLG2-CHD, BLG2-JF1-s⁺, BLG2-KJR, BLG2-MSM, BLG2-SWN, CHD-NJL, JF1-s⁺-NJL, JF1-s⁺-PGN2, KJR-NJL, KJR-PGN2, MSM-NJL (hot-plate 試験) 系統間では著しい鎮痛作用の差異が見られた ($P < 0.01$, Games-Howell post-hoc 検定)。今回用いたマウス系統は 3 亜種に分類され、C57BL/6, BFM/2 および PGN2 系統は *Mus musculus domesticus* 亜種に、HMI 系統は *Mus musculus castaneus* 亜種に、それ以外は *Mus musculus musculus* 亜種に属する。モルヒネの鎮痛作用は *domesticus* および *musculus* 亜種間で有意に異なり ($P < 0.001$, Mann-Whitney 検定)、*domesticus* 亜種のマウス系統ではモルヒネの鎮痛作用は低いか中程度であるのに対し、*musculus* 亜種のマウス系統は大半が高いモルヒネ鎮痛作用を示した。

Oprm1 遺伝子における塩基配列の差異は、5' flanking 領域、5'非翻訳領域および 3'非翻訳領域において多く見られ、特に塩基配列の差異の著しい領域が 5' flanking 領域に 1 箇所 (領域 1) および 3'非翻訳領域に 3 箇所 (領域 2~4) の計 4 箇所同定された。領域 1 には (GA)_n 反復配列が、領域 2 には (T)_n 反復配列が、領域 3 には (TA)_n 反復配列が、領域 4 には (CA)_n および (CT)_n 反復配列が存在し、これら short tandem repeat (STR) 型遺伝子多型が著しい

塩基配列差異の原因であると考えられる。*Oprm1* 遺伝子の塩基配列の違いは CDS 領域においても 6 箇所 (塩基) 見られ、1 箇所を除きすべてがアミノ酸非置換型の遺伝子多型であった。アミノ酸置換型の遺伝子多型を有するマウス系統は HMI 系統のみで、この HMI 系統においては MOP の機能が変化していることが示唆される。そのため、HMI 系統を除いた 10 マウス系統において *Oprm1* 遺伝子の STR 型遺伝子多型に着目し、モルヒネの鎮痛作用との相関解析を行った。

Hot-plate 試験によるモルヒネの鎮痛作用 %MPE と STR 型遺伝子多型との関連は見いだせなかったが、tail-flick 試験によるモルヒネの鎮痛作用 %MPE は (GA)_n STR と逆相関を (Spearman's correlation coefficient: $\rho = -0.689$, $P = 0.027$)、(T)_n STR および (TA)_n STR と正の相関を示した (Spearman's correlation coefficient: $\rho = 0.735$, $P = 0.016$; $\rho = 0.738$, $P = 0.015$)。

考 察

現在、世界中で使用されている実験用マウスのほとんどは *domesticus* 亜種に属しており、実験用マウス系統間では遺伝子の塩基配列や表現型の差異が小さいことから、鎮痛薬感受性系統差に関わる遺伝子要因の検出力は低いと考えられる。しかし、本研究で用いた“三島近交系マウスバッテリー”は複数の亜種に属するマウス系統を含み、モルヒネの鎮痛作用や *Oprm1* 遺伝子の塩基配列差異において著しい系統差を示したことから、鎮痛薬感受性個人差のような表現型の差異に関わる遺伝子要因を解析する動物モデルとして有用であると考えられる。

また、本研究で行った tail-flick 試験は熱刺激に対する脊髄反射反応を測定し、hot-plate 試験は熱刺激に対する上脊髄性反応を測定する行動試験である。モルヒネのターゲット分子である MOP は脳を含め神経組織に広く分布するが、側坐核、中脳水道周囲や脊髄には比較的強く発現が見られる。今回、tail-flick 試験によるモルヒネの鎮痛作用においてのみ STR 型遺伝子多型との相関性が見られ、hot-plate 試験によるモルヒネ鎮痛作用と STR 型遺伝子多型との相関性が見られなかったのは、*Oprm1* 遺伝子の寄与率が上脊髄性反応より脊髄反射反応の方が高いためであろうと考えられる。

本研究では、モルヒネ鎮痛作用と相関するマウス *Oprm1* 遺伝子における STR 型遺伝子多型を同定した。ヒト *OPRM1* 遺伝子においては、鎮痛薬感受性と関連する一塩基遺伝子多型が複数報告されているが、STR 型遺伝子多型については全く解析されていない。本研究の結果から、STR 型遺伝子多型は塩基配列の差異とともに鎮痛薬感受性に及ぼす影響が大きいと予想され、今後ヒト *OPRM1* 遺伝子においても鎮痛薬感受性に関わる STR 型遺伝子多型の解析が必要であると考えられる。

3. 報酬系における GIRK チャンネルの役割

菅谷 渚* 池田 和隆*

抄録：G 蛋白質活性化型内向き整流性カリウムチャンネル（GIRK チャンネル）は様々な依存性物質のシグナル伝達を担う。哺乳類において GIRK チャンネルには4つのサブユニットがあり、GIRK1～3 サブユニットは主に中枢神経系に広く分布し、GIRK4 サブユニットは主に心臓に存在している。

著者らは、(1) GIRK2 サブユニットの遺伝子配列の差異がオピオイド感受性に影響していること、(2) フルオキセチン、パロキセチン、イフェンプロジルは GIRK チャンネルを阻害し、メタンフェタミン嗜好性を減弱させるが、フルボキサミンは GIRK チャンネルを阻害せずメタンフェタミン嗜好性も減弱させないこと、(3) カルテ調査において GIRK チャンネル阻害能を持つ薬物に依存治療効果が期待できることを見出した。これらの研究成果から、GIRK チャンネルは報酬系において鍵となる分子の一つと考えられ、依存症治療の標的分子としても期待される。

日本生物学的精神医学会誌 22 (4) : 263-268, 2011

Key words : GIRK channel, reward system, addictive substance, SSRI, ifenprodil

はじめに

報酬系を賦活させる物質としてアルコールや覚せい剤などの依存性物質があげられる。依存性物質による報酬効果にはさまざまな分子がかかわっているが、近年、G 蛋白質活性化型内向き整流性カリウムチャンネル（G protein-activated inwardly rectifying potassium channel : GIRK チャンネル）の役割が注目されている。本稿では GIRK チャンネルの構造および分布、依存性物質の報酬効果における GIRK チャンネルの役割について概説する。

1. 依存性物質の生体内標的と報酬効果

依存性物質には、メタンフェタミン（覚せい剤）やコカイン、オピオイド、大麻の成分、幻覚剤、睡眠薬、有機溶剤、アルコール、ニコチン、カフェインなど多様な物質が含まれる。また、これらの依存性物質はシナプスの神経伝達に影響を与える特異的な標的、たとえばモノアミントランスポーター、オピオイド受容体、カンナビノイド受容体、セロトニ

ン受容体、NMDA 受容体、GABA 受容体、ニコチンアセチルコリン受容体、アデノシン受容体などに作用する（図1）。これらの作用が次の標的分子へ作用するといった連鎖の結果、最終的に快情動（報酬効果）を発現させる。上記の依存性物質を臨床的に重大な障害や苦痛を引き起こすほどに使用し、それらの物質に対する耐性や離脱などの問題が生じている精神疾患が「依存症」であり、深刻な社会問題となっている。依存性物質が報酬効果をもたらす生物学的なメカニズムが解明されることは、依存症の病態解明に寄与することから、大きな社会的・臨床的意義も持つと言える。また、報酬系は人の意思決定においても決定的な役割を果たしている。

2. 依存性物質の報酬効果と GIRK チャンネル

GIRK チャンネルは依存性物質のシグナル伝達において重要な役割を果たしている。様々な $G_{i/o}$ 蛋白質共役型受容体 (M_2 ムスカリン、オピオイド、 α_2 アドレナリン、 $GABA_B$ 、 D_2 ドーパミン、 $5-HT_{1A}$ セロ

Roles of GIRK channels in the reward system

*財団法人 東京都医学総合研究所 依存性薬物プロジェクト (〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6) Nagisa Sugaya, Kazutaka Ikeda : Research Project for Addictive Substances, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo, 1563-8506 Japan

【菅谷 渚 E-mail : sugaya-ng@igakuken.or.jp】

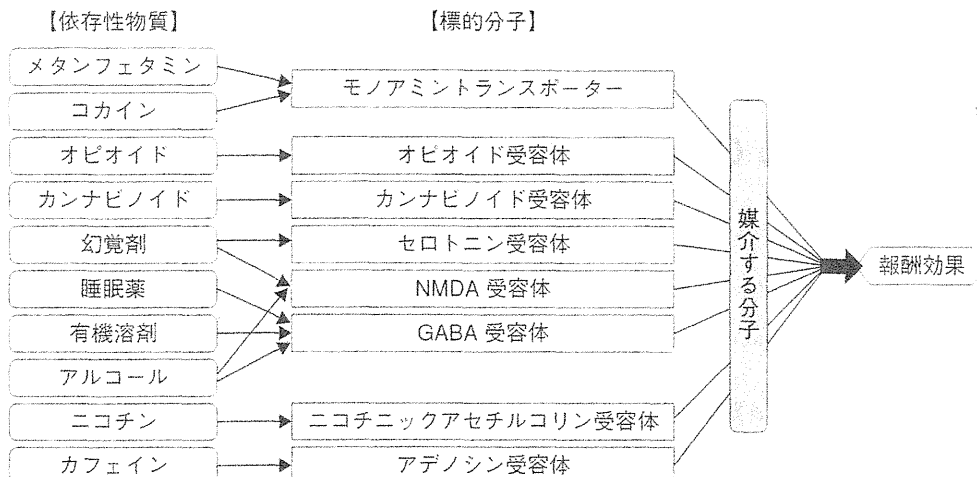


図1 報酬系に影響を与える依存性物質とその標的分子

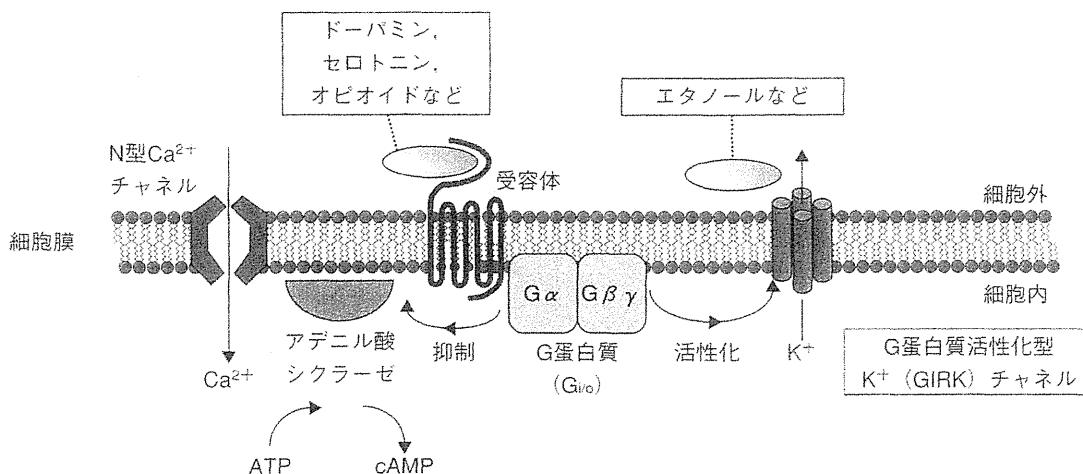


図2 GIRKチャネルによる依存性物質のシグナル伝達

トニン、ソマトスタチン、神経ペプチド Y₁、ノセプチン、CB₁カンナビノイド、A₁アデノシン受容体など)に神経伝達物質が作用することによって G_{i/o}蛋白質が活性化され、G蛋白質 α サブユニットから遊離した G蛋白質 β γ サブユニットが GIRK チャネルを直接開口する^{1,5}。また、エタノールは GIRK チャネルを直接開口することも見出されている(図2)^{7,10}。GIRKチャネルの開口によって細胞膜は過分極化し、神経細胞の興奮性を調節する。哺乳類において4つのGIRKチャネルサブユニットが知られており^{4,12,13}、GIRK1, 2, 3サブユニットは嗅球、大脳皮質、扁桃核、海馬、視床、小脳など中枢神経系に広く分布し^{3,6}、GIRK4サブユニットの発現は神経系では少なく、主に心臓に存在している¹²。

3. GIRKチャネル遺伝子の役割

a. モデル動物を用いた検討

著者らはGIRKチャネルのサブユニットの遺伝子配列に変異を持つウィーバーミュータントマウスを用いて、依存性薬物の作用機序におけるGIRKチャネルの役割を検討した¹⁷。このウィーバーミュータントマウスは、GIRK2サブユニットに1つのアミノ酸変異を持つ。この変異GIRKチャネルはカリウムイオンだけでなくナトリウムイオンも透過させ、G蛋白質制御も消失している。それによって小脳顆粒細胞や黒質ドーパミン神経細胞、橋核神経細胞における神経細胞死が生じると考えられている。ウィーバーミュータントマウスでは非ステロイド性抗炎症剤であるアミノピリンによる鎮痛効果は通常のマウスと変わらないが、モルヒネおよびエタノールによる鎮痛が減弱していた(図3)。したがって、GIRKチャネルがモルヒネやエタノールの鎮痛効果

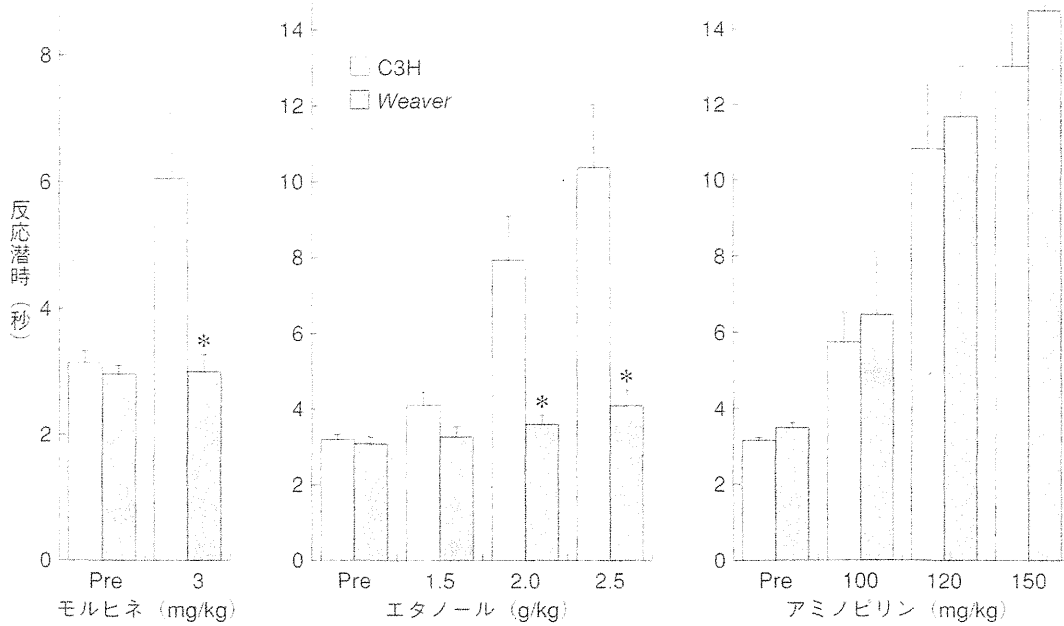


図3 ウィーバーミュータントマウスにおける鎮痛薬反応性

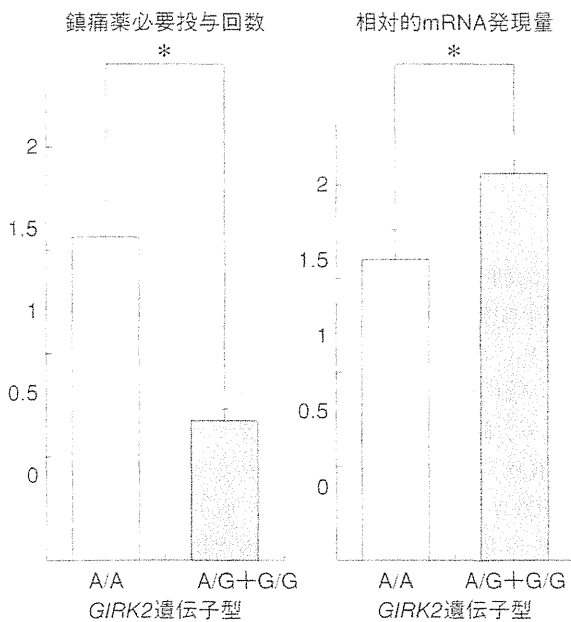


図4 GIRK2 遺伝子多型と鎮痛薬感受性の関連

において決定的な役割を果たすと考えられる。さらに、GIRKチャンネル欠損マウスでは、コカインの自己投与が消失することも示されている¹⁵⁾。

b. ヒトを対象とした検討

開腹手術の患者を対象に、術後の疼痛に対して必要とするオピオイドの投与回数を測定するとともに、GIRKチャンネルサブユニットのひとつであるGIRK2サブユニットのA1032G多型(翻訳領域の同義置換多型)を解析し、両者の関連を検討した¹⁶⁾。

その結果、A1032G多型がA/Aタイプの患者では、A/GおよびG/Gタイプの患者と比べてオピオイドの投与必要回数が有意に多いことが明らかになった(図4左)。さらに、スタンレー財団のブレインバンクよりヒト死後脳を取り寄せ、GIRK2遺伝子の発現量を調べた結果、A1032G多型がA/Aタイプの脳では、A/GおよびG/Gタイプの脳よりもGIRK2遺伝子の発現が低下していることが明らかとなった(図4右)。したがって、A1032G多型がA/Aタイプのヒトでは脳内のGIRK2サブユニットのメッセンジャーRNA量が低下することによって、GIRKサブユニット蛋白質量も低下してオピオイド感受性が低下すると考えられる。

4. GIRKチャンネル阻害能を持つ薬物の効果

a. モデル動物を用いた検討

上記より、GIRK阻害能を有する化合物が依存治療効果を持つ可能性が考えられたので、著者らは精神科で用いられている治療薬のGIRKチャンネルに対する作用を広く調べている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: SSRI)のGIRKチャンネルへの作用をアフリカツメガエル卵母細胞実験系で電気生理学的に解析したところ、フルオキセチンとパロキセチンにはGIRK阻害能があるが、それらと同じSSRIに分類されるフルボキサミンには無いことを見出した^{8,9,11,12)}。次にマウスにおける薬物条件付け場所

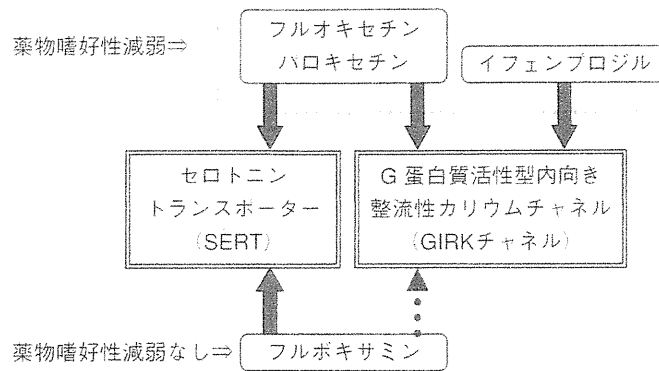


図5 薬物嗜好性抑制効果と候補標的分子

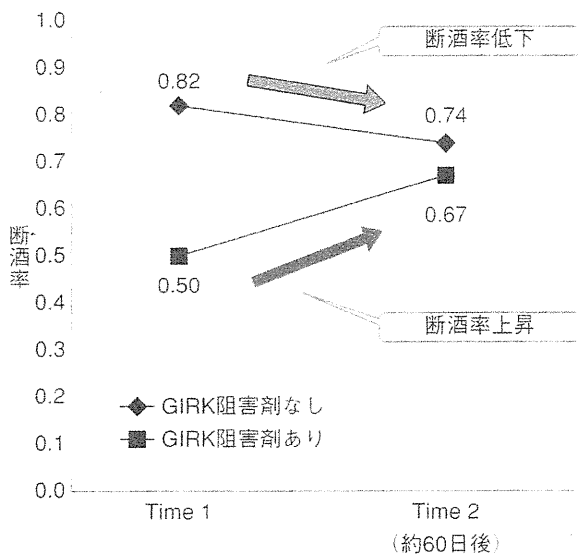


図6 GIRK阻害剤による断酒率の上昇

嗜好性試験（薬物が引き起こす報酬効果と装置の環境刺激とを関連付ける方法）を行ったところ、フルオキシセチンとハロキシセチンにはメタンフェタミン嗜好性を減弱させる効果が認められた。一方、フルボキサミンにはメタンフェタミン嗜好性を減弱させる効果が見られないという結果から、セロトニントランスポーター以外の分子が薬物嗜好性減弱効果に関与することが示唆された^{10, 18)}。さらに、薬物嗜好性を減弱させる効果があることが示されているイフェンプロジルも GIRK チャンネルを阻害することが示された (図5)^{10, 18)}。

b. ヒトを対象とした検討

モデル動物を用いた研究から得られたエビデンスをもとに、GIRK チャンネル阻害剤として分類される治療薬が、薬物依存患者あるいはアルコール依存患者において再使用を抑制するかどうかをカルテ調査に

よって評価したり、アルコール依存外来患者44名を対象に2~3ヵ月間隔を空けて、探索的な縦断調査を行った結果、GIRK チャンネル阻害剤非投与群では3ヵ月後の断酒率が低下したのに対して、GIRK チャンネル阻害剤 (ハロキシセチン、イフェンプロジル) 投与群では3ヵ月後の断酒率が上昇する傾向が認められた (図6)。したがって、ヒトにおいても動物実験で示された GIRK チャンネル阻害能仮説に矛盾しない予備的知見が得られたと考えられる。

まとめと今後の展望

以上の研究において、(1) GIRK2 サブユニットの遺伝子配列の差異がオピオイド感受性に影響していること、(2) フルオキシセチン、ハロキシセチン、イフェンプロジルは GIRK チャンネルを阻害し、メタンフェタミン嗜好性を減弱させるが、フルボキサミンは GIRK チャンネルを阻害せずメタンフェタミン嗜好性も減弱させないこと、(3) カルテ調査において GIRK チャンネル阻害能を持つ薬物に依存治療効果が期待できることが示唆されてきた。これらの研究において構築されてきた依存性薬物の報酬効果と GIRK チャンネルの関連を示すエビデンスから、GIRK チャンネルは報酬系において鍵となる分子の1つと考えられ、依存症治療の標的分子としても期待される。

文 献

- Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, et al (2000) Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci Res*, 38 : 113-116.
- Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, et al (2002) Molecular mechanisms of analgesia induced by opi-

- oids and ethanol : is the GIRK channel one of the keys? *Neurosci Res.* 44 : 121-131.
- 3) Karschin C, Dissmann E, Stuhmer W, et al (1996) IRK (1-3) and GIRK (1-4) inwardly rectifying K⁺ channel mRNAs are differentially expressed in the adult rat brain. *J Neurosci.* 16 : 3559-3570.
- 4) Kubo Y, Reuveny E, Slesinger PA, et al (1993) Primary structure and functional expression of a rat G-protein-coupled muscarinic potassium channel. *Nature.* 364 : 802-806.
- 5) Kobayashi T and Ikeda K (2006) G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des.* 12 : 4513-4523.
- 6) Kobayashi T, Ikeda K, Ichikawa T, et al (1995) Molecular cloning of a mouse G-protein-activated K⁺ channel (mGIRK1) and distinct distributions of three GIRK (GIRK1, 2 and 3) mRNAs in mouse brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 208 : 1166-1173.
- 7) Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H, et al (1999) Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Nat Neurosci.* 2 : 1091-1097.
- 8) Kobayashi T, Washiyama K and Ikeda K (2003) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by fluoxetine (Prozac) . *Br J Pharmacol.* 138 : 1119-1128.
- 9) Kobayashi T, Washiyama K and Ikeda K (2004) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology.* 29 : 1841-1851.
- 10) Kobayashi T, Washiyama K and Ikeda K (2006) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology.* 31 : 516-524.
- 11) Kobayashi T, Washiyama K and Ikeda K (2006) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the antidepressant paroxetine. *J Pharmacol Sci.* 102 : 278-287.
- 12) Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, et al (1995) The G-protein-gated atrial K⁺ channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K⁺ channel proteins. *Nature.* 374 : 135-141.
- 13) Lesage F, Guillemare E, Fink M, et al (1995) Molecular properties of neuronal G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *J Biol Chem.* 270 : 28660-28667.
- 14) Lewohl JM, Wilson WR, Mayfield RD, et al (1999) G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels are targets of alcohol action. *Nat Neurosci.* 2 : 1084-1090.
- 15) Morgan AD, Carroll ME, Loth AK, et al (2003) Decreased cocaine self-administration in Kir3 potassium channel subunit knockout mice. *Neuropsychopharmacology.* 28 : 932-938.
- 16) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, et al (2009) Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS ONE.* 4 : e7060.
- 17) Ogai Y, Hori T, Haraguchi A, et al (2011) Influence of GIRK channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. *日本神経精神薬理学雑誌.* 31 : 95-96.
- 18) Suzuki T, Kato H, Tsuda M, et al (1999) Effects of the non-competitive NMDA receptor antagonist ifenprodil on the morphine-induced place preference in mice. *Life Sci.* 64 : 151-156.
- 19) Takahashi T, Kobayashi T, Ozaki M, et al (2006) G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel inhibition and rescue of weaver mouse motor functions by antidepressants. *Neurosci Res.* 54 : 104-111.
- 20) Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, et al (2006) Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence : Studies in mice. *Ann NY Acad Sci.* 1074 : 295-302.
- 21) Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, et al (2011) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. *Curr Neuropharmacol.* 9 : 68-72.

■ ABSTRACT**Roles of GIRK channels in the reward system**

Nagisa Sugaya, Kazutaka Ikeda

Research Project for Addictive Substances, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel (GIRK channel) mediates the signaling of various addictive substances. Four GIRK channel subunits (GIRK1 ~ 4) have been identified in mammals : GIRK1 ~ 3 subunits are widely distributed in the central nervous system, and GIRK4 subunit is distributed primarily in the heart. The present review examines roles of GIRK channels in the reward system.

The results of review indicate that (1) the difference in genetic sequence of GIRK2 subunit is associated with opioid sensitivity, (2) fluoxetine, paroxetine and ifenprodil, but not fluvoxamine, inhibit GIRK channel and reduced methamphetamine preference, and (3) the medications with GIRK channel-inhibitory capacity appear to exert a curing effect on substance dependence based on retrospective studies. Above findings suggest that GIRK channels may be key molecules in the reward system, and are expected to become target molecules for treatment of substance dependence.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 22 (4) : 263-268, 2011)

〔ミニレビュー〕

脳内報酬系の分子メカニズム*

池田 和 隆^{*1}^{*1}(財)東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野

要約: 脳には快情動を生成する報酬系が備えられている。報酬系の分子メカニズムを明らかにする上で、依存性薬物の作用機序の解明が糸口になると考えられる。また、動物行動テストやゲノム科学的手法が有用である。このようなアプローチで研究を進め、以下の知見を得た。①G 蛋白質活性化型内向き整流性カリウム (GIRK) チャネルの阻害能を有する薬物が、覚せい剤嗜好性を抑制する。②NMDA 受容体チャネル GluN2D サブユニットが、幻覚剤であるフェンサイクリジンの効果発現において必須である。③ミューオピオイド受容体および GIRK チャネルの遺伝子多型が、オピオイド感受性と関連する。

キーワード: 報酬系, 依存性物質, GIRK チャネル, GluN2D, オピオイド感受性

脳内報酬系は快情動を生成するシステムであり、そのメカニズムの解明は生活の質 (QOL: quality of life) の向上、ひいては人類の幸福につながると期待できる。脳に「快」の中枢があることは、1954年に Olds と Milner による脳内自己刺激の発見によって明らかになった (Olds and Milner, 1954)。その後、強い脳内自己刺激を引き起こす脳領域にドーパミン神経系が存在し、依存性物質の多くがドーパミンの放出を促進することが明らかとなった。依存性物質には、メタンフェタミンやコカインなどの精神刺激薬、モルヒネなどのオピオイド、フェンサイクリジンや LSD などの幻覚剤、アルコール、ニコチン、カフェインなど、数多くが知られている。依存性物質の多くは、既に化学構造が明らかになっており、合成することもできる分子である。しかも、依存性物質は、生体内の特異的な分子に作用してその効果を発揮する (池田, 2009)。依存性物質の作用機序を明らかにすることは、脳内報酬系の分子メカニズムを解明する上で重要な糸口であると考えられる。一方、快情動の生成は、分子の結合や細胞の形態変化だけでは観察できないが、動物の行動を分析することで推測することができる。脳内自己刺激試験、薬物条件付け場所嗜好性試験、薬物自己投与試験などの動物行動テストは、脳内報酬系を研究する上で有用なツールである。さらに、最近ではゲノム科学が急速に発展しており、脳機能や薬剤感受性の遺伝子メカニズムを解明する手法が提供されてきている。本稿では、筆者らが上記の視点で研究を進めて明らかになっ

てきたことを中心に紹介する。

精神刺激薬の報酬効果

メタンフェタミンやコカインなどの精神刺激薬は、主にドーパミントランスポーター (DAT) に作用して細胞外ドーパミン量を増加させる。その他の依存性物質の多くも細胞外ドーパミン量の上昇を引き起こすことが知られており、快情動生成においてドーパミンの放出が鍵であるとするドーパミン仮説が有力である。しかし、最近ではドーパミン仮説に対する反証が提示されてきている。Palmiter らは、ドーパミンが欠乏するマウスを遺伝子操作によって作製し、オピオイドへの嗜好性を調べ、ドーパミンがなくてもマウスがオピオイドを好むことを報告している (Hnasko et al, 2005)。曾良らは、DAT 欠損マウスがコカインを好むこと、DAT 欠損に加えてセロトニントランスポーター遺伝子を半減あるいは欠損させたマウスではコカイン嗜好性が消失することを示し、ドーパミンだけでなくセロトニンもコカインの報酬効果発現に関与することを報告した (Sora et al, 2001)。

DAT 欠損マウスでは、細胞外ドーパミンが上昇しており、薬物依存の状態と類似している。DAT 欠損マウスにおいてセロトニントランスポーターの量が半減するとコカイン嗜好性が消失することから、筆者らは、セロトニントランスポーターの阻害が精神刺激薬への嗜好性を減弱させる可能性を考えた。そこで、選択的セロトニントランスポーター阻害剤であるフルオキセチンをマウスに投与したところ、薬物条件付け場所嗜好性試験におけるメタンフェタミン嗜好性が抑制された (Takamatsu et al, 2006)。

* 本論文は第 50 回脳医学・生物学研究会 (2011 年 2 月 5 日, 名古屋) における講演の要旨である。

^{*1} 〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6

E-mail: ikeda-kz@igakuken.or.jp

(別刷請求先: 池田和隆)

GIRK チャンネルと報酬効果

フルオキセチン以外の選択的セロトニントランスポーター阻害剤もメタンフェタミン嗜好性を抑制すると考え、パロキセチンとフルボキサミンの効果を検討したところ、パロキセチンはフルオキセチンと同様にメタンフェタミン嗜好性を抑制したが、フルボキサミンには抑制効果が認められなかった (Takamatsu et al, 2011). 一方、筆者らは、様々な依存性物質の作用機序に関わる G 蛋白質活性化型内向き整流性カリウム (GIRK) チャンネルに以前より注目しており、研究を進めていた (Kobayashi and Ikeda, 2006). このような一連の研究の中で、フルオキセチンとパロキセチンは GIRK チャンネルを強く阻害するが、フルボキサミンはほとんど阻害しないことを見いだした (Kobayashi et al, 2003, 2004, 2006a; Takahashi et al, 2006). また、鈴木らにより薬物嗜好性を減弱させることが示されているイフェンプロジルも、GIRK チャンネルを阻害することを見いだした (Suzuki et al, 1999; Kobayashi et al, 2006b). つまり、薬物嗜好性を減弱させる効果があるフルオキセチン、パロキセチン、イフェンプロジルは GIRK チャンネル阻害能を持ち、薬物嗜好性を減弱させる効果がないフルボキサミンには GIRK チャンネル阻害能がなかった (図 1). このほか、GIRK チャンネルの GIRK2, GIRK3 サブユニットを欠損したマウスでは、コカインの自己投与が減弱することが報告されている (Morgan et al, 2003). また、最近の学会などで、イフェンプロジルが鎮咳薬依存患者において著効したことや、アルコール依存患者での奏効例が報告されている。以上より、GIRK チャンネルは依存性物質による報酬効果と密接に関連していると考えられ、GIRK チャンネルの阻害剤には薬物依存治療薬としての可能性が期待される。

幻覚剤フェンサイクリジンの作用機序

フェンサイクリジンは麻酔薬として開発されたが、麻酔からの回復期に幻覚などの精神病様症状が現れることから

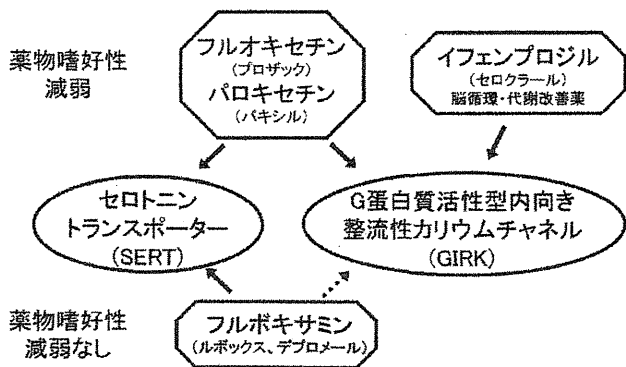


図 1 薬物嗜好性抑制効果と候補標的分子。

開発が中止された薬物である。フェンサイクリジンの作用点は NMDA 受容体チャンネルであり、異なるサブユニットで構成される NMDA 受容体チャンネルのいずれにおいてもフェンサイクリジンによって同様に阻害されることが示されている (Yamakura et al, 1993). フェンサイクリジンの作用機序を調べるため、NMDA 受容体チャンネルサブユニットの GluN2A と GluN2D の遺伝子欠損マウスにおいて、移所運動量試験とマイクロダイアリス分析による細胞外ドーパミン量の測定を行った (Hagino et al, 2010). 野生型マウスや GluN2A 欠損マウスでは、フェンサイクリジン投与後に活動量の亢進および細胞外ドーパミン量の上昇が見られるのに対して、GluN2D 欠損マウスでは、このようなフェンサイクリジンの効果が全く見られなかった (図 2). GluN2D サブユニットは、フェンサイクリジンの効果発現において必須の分子であると言える。GluN2D 遺伝子多型が統合失調症と関連することが示されていることから (Makino et al, 2005), GluN2D の研究は、薬物依存だけでなく統合失調症の病態メカニズムの解明にもつながる可能性が考えられる。GluN2D サブユニットは、15 年以上前に筆者が cDNA クローニングや遺伝子欠損マウスの作製・解析を担当したサブユニットであるが (Ikeda et al, 1992; Ikeda et al, 1995), 今回の発見はこのサブユニットの役割に関する最も重要なものであると考えられる。

鎮痛と報酬

痛みは重要な生体警告システムであるが、過度な痛みは QOL の低下を招くものであり、適切にコントロールされるべきである。鎮痛薬が数多く開発されており、特に強い痛みにはオピオイド性鎮痛薬が広く用いられている。オピオイドには鎮痛効果だけでなく、報酬効果があり、依存のリスクがある。適量のオピオイドを用いて疼痛を制御することが重要であるが、オピオイドの感受性には大きな個人差がある (Ikeda et al, 2005). そして、この個人差には環境要因だけでなく、遺伝要因もあると考えられてきた。

マウスには様々な系統が存在しており、マウス系統内では遺伝子配列はほとんど同一である。マウス系統間での個体差と系統内での個体差を比較することで、個体差の遺伝要因を調べることができる。筆者らは、オピオイド感受性が低いことが知られていた CXBK マウスという系統に注目し、その遺伝子メカニズムを調べた。その結果、CXBK マウスでは、ミューオピオイド受容体遺伝子の非翻訳領域にトランスポゾンが挿入されていることを見いだした (Ikeda et al, 2001; Han et al, 2006) (図 3A). また、GIRK2 サブユニットの遺伝子配列に変異を有するウィーバーマウスについて、エタノールによる鎮痛効果とオピオイドの鎮痛効果を調べた結果、どちらの鎮痛効果も減弱していることを見いだした (Kobayashi et al, 1999; Ikeda et al, 2000)

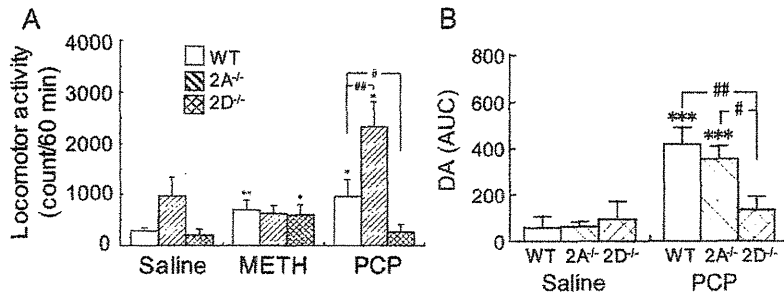


図2 GluN2D欠損マウスにおけるフェンサイクリジン効果(活動量亢進, 細胞外ドーパミン量上昇)の消失. A: 移所運動量試験. B: 線条体におけるマイクロダイアリス分析. WT: 野生型マウス, 2A^{-/-}: GluN2A欠損マウス, 2D^{-/-}: GluN2D欠損マウス, METH: メタンフェタミン (1 mg/kg), PCP: フェンサイクリジン (3 mg/kg), DA: 細胞外ドーパミン量, *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (生理食塩水投与群との比較), #: p<0.05, ##: p<0.01 (遺伝子型間の比較).

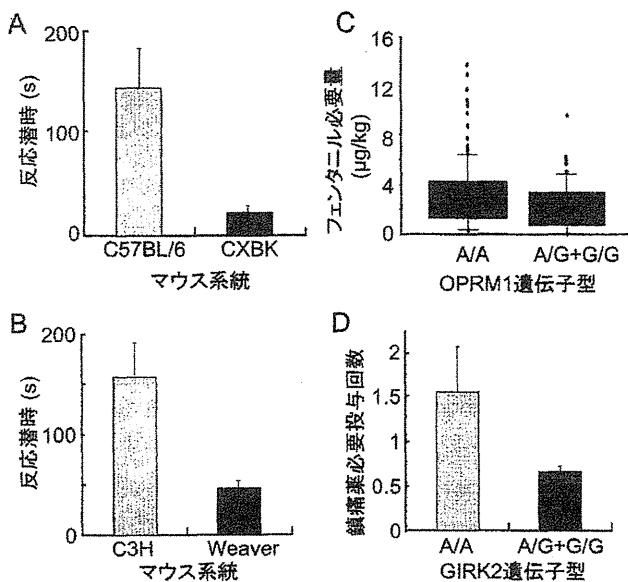


図3 マウスおよびヒトにおける遺伝子多型とオピオイド感受性との関連. A: ミューオピオイド受容体遺伝子3'非翻訳領域に挿入配列を持つCXBKマウスにおける, 減弱したモルヒネ鎮痛効果(ホットプレート試験). B: GIRK2サブユニットの遺伝子配列に非同義置換の変異を有するウィーバーマウスにおける, 減弱したモルヒネ鎮痛効果(ホットプレート試験). C: ミューオピオイド受容体遺伝子3'非翻訳領域の多型と, 下顎骨切り術後のフェンタニル必要量との関連. D: GIRK2サブユニットの遺伝子多型と, 開腹術後の鎮痛薬必要回数との関連.

(図3B).

オピオイドは麻薬であり, 研究目的でヒトに投与することは難しい. また, オピオイドが最も多く用いられているがん性疼痛患者では, がんの種類やステージ, 骨転移の有無などにより痛み自体が個人ごとで異なっており, オピオイド感受性を調べるのが難しい. そこで, 筆者らは, 比較的痛みが同程度と考えられる術後痛患者に注目した. 特に, 下顎骨切り術などの形成外科の手術を受ける患者は, 手術前は健常者であり, オピオイド感受性を調べる上で理想的である. このような症例で, ミューオピオイド受容体

遺伝子の非翻訳領域やGIRK2遺伝子の多型を判定し, オピオイド感受性との関連を調べた結果, ヒトにおいてもこれらの遺伝子の多型が関連することを見いだした(Fukuda et al, 2009; Nishizawa et al, 2009) (図3C, D). 以上より, ミューオピオイド受容体とGIRK2サブユニットの遺伝子多型がオピオイド感受性個人差の遺伝要因の一部であることが明らかとなった. また, これらの知見は, テーラーメイド疼痛治療に道を拓くものであり, 早期からの適切な疼痛治療の実現に貢献すると期待できる.

文献

Fukuda, K., Hayashida, M., Ide, S., Saita, N., Kokita, Y., Kasai, S., Nishizawa, D., Ogai, Y., Hasegawa, J., Nagashima, M., Tagami, M., Komatsu, H., Sora, I., Koga, H., Kaneko, Y. and Ikeda, K. (2009) Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain*, 147: 194-201.

Hagino, Y., Kasai, S., Han, W., Yamamoto, H., Nabeshima, T., Mishina, M. and Ikeda, K. (2010) Essential role of NMDA receptor channel epsilon4 subunit (GluN2D) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. *PLoS ONE*, 5: e13722.

Han, W., Kasai, S., Hata, H., Takahashi, T., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Uhl, G.R., Sora, I. and Ikeda, K. (2006) Intracisternal A-particle element in the 3' noncoding region of the mu-opioid receptor gene in CXBK Mice: A new genetic mechanism underlying differences in opioid sensitivity. *Pharmacogenomics*, 16: 451-460.

Hnasko, T. S., Sotak, B. N. and Palmiter, R. D. (2005) Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature*, 438 (7069): 854-857.

池田和隆 (2009) 総論 依存症の生物学: 最近の新展開—特集にあたって. *Med Bio*, 6: 14-17.

Ikeda, K., Nagasawa, M., Mori, H., Araki, K., Sakimura, K., Watanabe, M., Inoue, Y. and Mishina, M. (1992) Cloning and expression of the epsilon4 subunit of the NMDA receptor channel. *FEBS Lett*, 313: 34-38.

Ikeda, K., Araki, K., Takayama, C., Inoue, Y., Yagi, T., Aizawa, S. and Mishina, M. (1995) Reduced spontaneous activity of mice defective in the epsilon4 subunit of the NMDA receptor channel. *Brain Res Mol Brain Res*, 33: 61-71.

Ikeda, K., Kobayashi, T., Kumanishi, T., Niki, H. and Yano, R. (2000) Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci Res*, 38: 111-114.

Ikeda, K., Kobayashi, T., Ichikawa, T., Kumanishi, T., Niki, H. and

- Yano, R. (2001) The untranslated region of mu-opioid-receptor mRNA contributes to reduced opioid sensitivity in CXBK mice. *J Neurosci*, 21: 1334-1339.
- Ikeda, K., Ide, S., Han, W., Hayashida, M., Uhl, G. R. and Sora, I. (2005) How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci*, 26: 311-317.
- Kobayashi, T. and Ikeda, K. (2006) G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des*, 12: 4513-4523.
- Kobayashi, T., Ikeda, K., Kojima, H., Niki, H., Yano, R., Yoshioka, T. and Kumanishi, T. (1999) Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Nat Neurosci*, 2: 1091-1097.
- Kobayashi, T., Washiyama, K. and Ikeda, K. (2003) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by fluoxetine (Prozac). *Br J Pharmacol*, 138: 1119-1128.
- Kobayashi, T., Washiyama, K. and Ikeda, K. (2004) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1841-1851.
- Kobayashi, T., Washiyama, K. and Ikeda, K. (2006a) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the antidepressant paroxetine. *J Pharmacol Sci*, 102: 278-287.
- Kobayashi, T., Washiyama, K. and Ikeda, K. (2006b) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology*, 31:516-524.
- Makino, C., Shibata, H., Ninomiya, H., Tashiro, N. and Fukumaki, Y. (2005) Identification of single-nucleotide polymorphisms in the human N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2D gene, GRIN2D, and association study with schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 15(3): 215-221.
- Morgan, A. D., Carroll, M. E., Loth, A. K., Stoffel, M. and Wickman, K. (2003) Decreased cocaine self-administration in Kir3 potassium channel subunit knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 28: 932-938.
- Nishizawa, D., Nagashima, M., Katoh, R., Satoh, Y., Tagami, M., Kasai, S., Ogai, Y., Han, W., Hasegawa, J., Shimoyama, N., Sora, I., Hayashida, M. and Ikeda, K. (2009) Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS ONE*, 4: e7060.
- Olds, J. and Milner, P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47: 419-427.
- 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.
- Suzuki, T., Kato, H., Tsuda, M., Suzuki, H. and Misawa, M. (1999) Effects of the non-competitive NMDA receptor antagonist ifenprodil on the morphine-induced place preference in mice. *Life Sci*, 64: PL151-PL156.
- Takahashi, T., Kobayashi, T., Ozaki, M., Takamatsu, Y., Ogai, Y., Ohta, M., Yamamoto, H. and Ikeda, K. (2006) G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel inhibition and rescue of *weaver* mouse motor functions by antidepressants. *Neurosci Res*, 54: 104-111.
- Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Ogai, Y., Hagino, Y., Markou, A. and Ikeda, K. (2006) Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: Studies in mice. *Ann NY Acad Sci*, 1074: 295-302.
- Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Hagino, Y., Markou, A. and Ikeda, K. (2011) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. *Curr Neuropharmacol*, 9: 68-72.
- Yamakura, T., Mori, H., Masaki, H., Shimoji, K. and Mishina, M. (1993) Different sensitivities of NMDA receptor channel subtypes to non-competitive antagonists. *Neuroreport*, 4: 687-690.

Abstract: Kazutaka IKEDA (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Setagaya-ku, Tokyo, 156-8506 Japan) *Molecular mechanisms of the brain reward system*. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 31: 263-266 (2011).

The brain possesses a reward system which produces positive emotion. To reveal the mechanisms of the brain reward system, investigation of mechanisms underlying actions of substances of abuse can be one of the promising research approaches. Various behavioral tests using animals and methods in genomic science are also useful for these studies. I introduce our findings obtained by these ideas and techniques as follows: (i) Inhibition of methamphetamine preference by G-protein activated inwardly rectifying potassium (GIRK) channel inhibitors. (ii) Essential role of NMDA receptor channel GluN2D subunit in phencyclidine effects on animal behavior. (iii) Association of polymorphisms in the mu-opioid receptor and GIRK genes with opioid sensitivity.

Key words: Reward system, Substances of abuse, GIRK channel, GluN2D, Opioid sensitivity

(Reprint requests should be sent to K. Ikeda)

痛み感受性の遺伝的要因

井手聡一郎¹⁾

南 雅文¹⁾ 池田和隆²⁾

¹⁾北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室

²⁾財団法人東京都医学総合研究所依存性薬物プロジェクト

要 旨

痛みや鎮痛薬に対する感受性には大きな個人差があり、臨床での疼痛管理や副作用の制御において大きな問題となっている。この個人差が発生する原因の一つに、遺伝的要因（各個人の遺伝子の違い）がある。近年の遺伝子解析技術の進歩により、痛みや鎮痛薬に対する感受性の個人差に寄与する遺伝子多型が明らかになってきている。これらの研究が進展していくことで、患者個人に合った鎮痛薬投与量で疼痛治療がなされる“テーラーメイド疼痛治療”が実現されると期待される。本稿では、最近の知見を交えつつ、主な疼痛関連分子と遺伝子多型に関して概説する。

(ペインクリニック 33: 67-74, 2012)

キーワード：オピオイド、痛み、遺伝子多型

はじめに

痛みは、“組織の実質的あるいは潜在的な障害に結びつくか、このような障害を表す言葉を使って述べられる感覚、情動体験”（国際疼痛学会用語委員会、1986年）と定義され、侵害刺激が加わった部位とその強さの認知に関わる感覚的側面と、侵害刺激の受容に伴う不安、嫌悪、恐怖などの不快情動の生起に関わる情動的側面からなる複雑な体験である。痛みそのものは、患者を病院へと赴かせる原動力であり、生体警告系としての生理的役割として非常に重要である。しかし、過剰な痛みや慢性的疼痛は、人の営みを妨げる主要な要因となり、患者の生活の質（quality of life: QOL）を著しく低下

させるため、現在では積極的に治療すべきであると考えられている。特に、がんをはじめとした多くの疾患に付随する疼痛や術後痛は、それ自体が生体の様々な因子に影響を及ぼし、種々の疾患・症状の悪化、術後の回復の遅延、薬物処置時における作用減弱や副作用増強を引き起こすため、臨床において大きな問題である。1986年に世界保健機関（WHO）が、特にがん患者における疼痛を緩和し、患者のQOLを向上することを目的として公表した「がん性疼痛治療指針」（WHO方式がん疼痛治療法）は、現在では標準的な治療法として世界各国で活用されている。さらに近年では、がん性疼痛のみならず、他の激しい痛みを伴う疾患や術後の疼痛管理においても、医療用麻薬が積極的に用いられるようになってきている。また、2007年4月に施行された「がん対策基本法」では、末期がんに限らず、治療の初期段階からの疼痛緩和ケアの実施を謳っている。しかしながら、現在、本邦の医療現場において、患者の疼痛緩和が十分に行われているとはいえない。WHO方

〈Review〉

Genetic factors of pain sensitivity

Soichiro Ide, et al

Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

式がん疼痛治療法の導入から20年以上が経過している現在においても、日本の麻薬性鎮痛薬の使用量は、いまだ先進諸国の中でも最低ランクに位置し続けている。このような状況下では十分な疼痛緩和治療を行うことは難しく、患者によっては痛みを耐えることを強いられる可能性がある。このような状況となっている一因には、医療用麻薬が鎮痛効果だけでなく、依存をはじめとして、便秘、嘔吐、呼吸抑制などの副作用を持つことが挙げられる。しかも、患者それぞれの医療用麻薬の感受性に大きな違いがあり、ある患者では鎮痛効果が十分に得られるのに、別の患者では鎮痛効果が不十分であったり、また別の患者では強い副作用に悩まされたりすることもある。患者それぞれの体質に合わせて適量の医療用麻薬で治療する“テーラーメイド疼痛治療”が実現すれば、医師が投与量を低く抑えることはなくなり、より効果的な緩和ケアができると考えられる。

痛みの感受性や、鎮痛薬の効き方において存在する個人差の原因としては、痛みの種類、生活環境、性別、年齢、など多数考えられるが、遺伝要因もその一つであり、その寄与は大きいと考えられる。1990年に開始された国際ヒトゲノムプロジェクトが2002年に終了し、2003年4月にヒトゲノムの完全公開がなされた。生体を構成する蛋白質の多くは、ゲノム配列を鋳型として合成されるため、このヒトゲノム配列のデータベースは疾患原因遺伝子の同定をはじめとし、医学の飛躍的な進歩をもたらすと考えられる。このため、現在は、個人間の遺伝子配列の違いが精力的に調査されている。疼痛治療においても、テーラーメイド化によって、より適切な治療が行えるようになることが期待されている。遺伝子配列は一部の細胞を除いて身体全体で同じで、一生変わらないため、一度遺伝子検査をするだけで、鎮痛薬の鎮痛効果や副作用がどのようなタイプなのかを予測できると考えられる。

本稿では、最近の知見を交えつつ、主な疼痛関連分子と遺伝子多型に関して概説する。

1. 遺伝性の疼痛関連疾患

慢性疼痛は、炎症性、神経障害性、および心因性に引き起こされ、急性疼痛と痛覚伝達経路は類似しているが、病態が大きく異なると考えられている。慢性疼痛下では、末梢神経感作（一次感覚神経の反応閾値の低下や反応性の増強）や中枢神経感作（脊髄後角神経の過敏化・反応性の増強）が引き起こされていると考えられる。現在までのところ、外傷や心因性に引き起こされる慢性疼痛と、遺伝子多型との相関性については明らかとされていない。一方、稀であるものが多いが、神経障害性疼痛を引き起こす遺伝疾患が存在する。本節ではその一部に関して紹介する。

1) ナトリウムチャンネル (Nav1.7)

ヒト Nav1.7 をコードする遺伝子 (SCN9A) の変異のうち、9つの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が遺伝性肢端紅痛症 (inherited erythromelalgia) の原因として、また別の8つのSNPが paroxysmal extreme pain disorder の原因と考えられている¹⁾。前者は出生時から発症し、手足の腫脹を伴う、焼けつくような痛みを生じる疾患で、加齢とともに悪化する。また、後者は家族性の肛門痛、顎下腺や直腸の痛みが出生時より出現するが、加齢とともに軽快する疾患である。一方、SCN9A 遺伝子の別の箇所の多型は、先天的無痛症 (SCN9A チャネロパチー: 痛みのみを感じず、他の感覚は正常) の原因の一つと考えられている。

2) α ガラクトシダーゼ A

X 染色体上にある α ガラクトシダーゼ A (α -GAL) の遺伝子異常により、 α -GAL 活性が不足あるいは欠損し、スフィンゴ糖脂質の異常な蓄積が起こるファブリー病が引き起こされると考えられている。腎障害、胃腸症状、聴力低下、呼吸器症状や神経障害性疼痛を生じる疾患で、特に思春期から青年期にかけては神経障害性疼

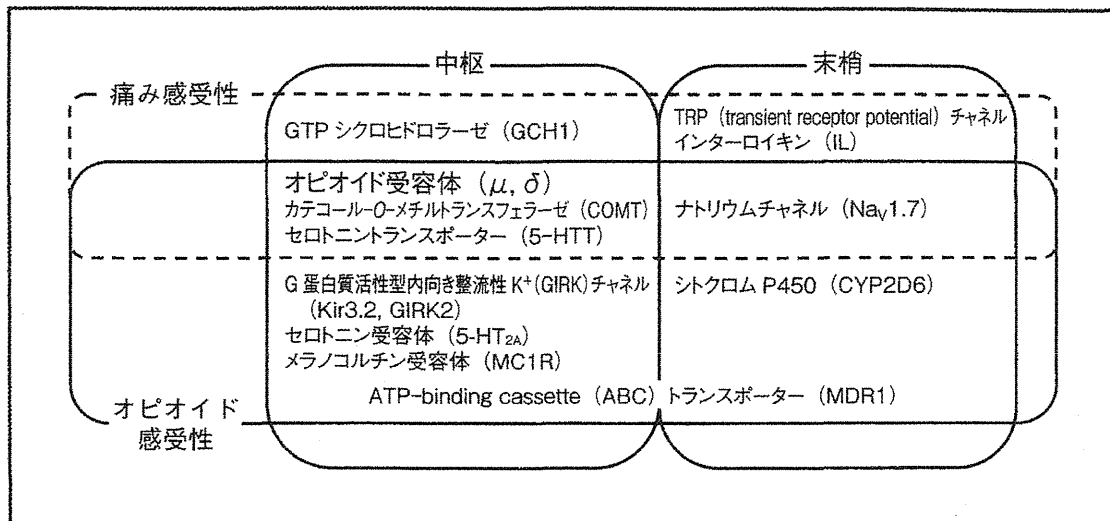


図1 痛み感受性ならびにオピオイド感受性と相関性が報告されている分子

痛が最も QOL を低下させる症状である。α-GAL 遺伝子型と表現型連関については、いくつかの多型との相関性が報告されているものの、家系ごとに遺伝子変異が異なっているので、十分には明らかにされていない²⁾。

3) その他

SEPT9 遺伝子 (遺伝性神経筋萎縮症), トランスサイレチン遺伝子 (家族性アミロイドポリニューロパチー), SPTLC1 遺伝子 (遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー type 1 (HSAN I)) などの遺伝子上における変異が、神経障害性疼痛を症状として伴う疾患の原因となると考えられている。

2. 痛み感受性と遺伝子

熱・冷刺激, 機械刺激 (圧刺激), 化学刺激などの侵害刺激が、それぞれ特異的な末梢侵害受容体を活性化すると、一次感覚神経に活動電位が発生する。C 線維あるいは A δ 線維などの一次感覚神経で発生した活動電位が、脊髄後角表層部に到達すると、神経終末からグルタミン酸やサブスタンス P などの痛覚伝達物質が放出される。これらの侵害受容の情報、脊髄後角神経 (二次神経) に伝達され、上行性痛覚伝

達系を介して、延髄、視床などの脳領域を介した後、大脳辺縁系や大脳皮質の体性感覚野などに到達することで“痛み”として認識される。この過程には、多岐にわたる生体内分子が関与している。本節では、それらの様々な分子の中でも、これまでに遺伝子多型により機能や疼痛感受性が変化するという報告があるもの (図1) に焦点をあて紹介する。

1) カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)

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ラミンの代謝酵素であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyl transferase : COMT) は、カテコラミン作動性神経伝達における主要な調節因子の一つである。ヒト COMT 遺伝子の翻訳領域に存在する SNP である G>A 多型 (rs4680) は、Val>Met アミノ酸置換を生じ、熱安定性の低下と酵素活性の低下を引き起こすことが知られている。この SNP は、オピオイド神経系の痛み刺激に対する応答に影響を及ぼすことが報告されている³⁾。また、この G>A 多型 (rs4680) を含むハプロタイプ (いくつかの SNP の組合せ) が、疼痛感受性と強い相関性を示すことを他のグループも報告している⁴⁾。

2) オピオイド受容体

オピオイド受容体は、 β エンドルフィンなどの内因性オピオイドペプチドや、モルヒネなどの医療用麻薬の作用部位であり、上行性痛覚伝導ならびに下行性抑制系の両者に深く関与している。ヒト μ オピオイド受容体遺伝子 (*OPRM1*) 上には700以上のSNPの存在が報告されているが、そのうち、最も多くの研究がなされているのは、翻訳領域に存在するA118G多型 (rs17181017 : rs1799971) であり、非同義多型でAsn40Aspアミノ酸置換を生じる。また、この多型は人種間での頻度が大きく異なる (日本人を含めたアジア圏の人種 : 40%以上, 欧米人 : 5~25%程度)。このSNPにより、 β エンドルフィンの μ オピオイド受容体に対する結合親和性が増加することが報告されており⁵⁾、それ以降、多くの疾患や表現型との相関性が検討されてきた。疼痛感受性に対する影響に関しては、圧刺激による痛覚テストにおいて、A118G多型におけるA/A遺伝子型保有者はA/G遺伝子型保有者と比較して痛覚閾値が低いことや⁶⁾、CO₂パルス刺激により誘発される事象関連電位 (event-related potential : ERP) の検討において、A118G多型におけるA/A遺伝子型保有者はA/GまたはG/G遺伝子型保有者と比較して電気生理学的応答が低いことが報告されている⁷⁾。また、その他の*OPRM1*遺伝子上の多型として、イントロン1に存在するC>T多型 (rs563649) ならびにイントロン2に存在するG>A多型 (rs9479757) が、疼痛感受性との間に相関性を有することが報告されている⁸⁾。一方、後述するオピオイド鎮痛薬の感受性と*OPRM1*遺伝子多型との関連報告と比較すると、疼痛感受性との関連報告は少ない。

また、ヒト δ オピオイド受容体遺伝子 (*OPRD1*) を対象とした多型研究においては、非同義型のT>G多型 (rs1042114) ならびに同義型のT>C多型 (rs2234918) などにおいて、visual analogue scale (VAS) を用いた熱刺激に対する痛覚感受性と相関性を示すことが報告されている⁹⁾。

3) GTPシクロヒドロラーゼ (GCHI)

GTPシクロヒドロラーゼ (GCHI) は、カテコラミンを始めとし、セロトニンや一酸化窒素などの産生に重要な補助因子であるテトラヒドロピオプテリン (BH4) 合成における律速酵素である。動物実験により、BH4の合成阻害が神経障害性疼痛および炎症性疼痛を軽減する一方、BH4のくも膜下腔内投与により疼痛悪化が引き起こされることが示されており、この酵素は、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報告されている¹⁰⁾。また、ヒト*GCHI*遺伝子を対象とした検討において、本遺伝子上の15のSNPを含む特定のハプロタイプと、椎間板ヘルニアにより引き起こされた持続的腰痛に対する処置 (椎間板切除) 後の疼痛程度の低さとの間に相関性がみられることや、同ハプロタイプのホモ保有者では実験的疼痛の感受性低下がみられることが報告されている。一方、同ハプロタイプは熱刺激や冷刺激に対する疼痛感受性とは相関性を示さないことも、他のグループにより報告されている¹¹⁾。

4) セロトニントランスポーター (5-HTT)

セロトニンは、抑うつを含め多岐にわたる精神疾患のみならず、痛みとも深く関与することが知られている。そのトランスポーター (5-HTT) をコードするヒト5-HTT遺伝子 (*SLC6A4*) を対象とした多型研究においては、抑うつを中心とした精神疾患や、性格との相関解析がなされており、特にプロモーター領域の43塩基挿入/欠損多型 (5-HTT linked polymorphic region : 5-HTTLPR, 挿入があるL型と欠損しているS型の組合せがある) は5-HTT発現量の変化を引き起こすことから非常に多くの研究がなされている。この5-HTTLPR多型と連鎖不平衡にあり (多型の有無が一致する傾向がある)、同様に5-HTT発現量の変化を引き起こすと考えられている、プロモーター領域に存在するA>G多型 (rs25531) は、熱刺激ならびに冷刺激に対する疼痛閾値と相関性を示すことが報告されている¹²⁾。

5) ナトリウムチャネル (Nav1.7)

ナトリウムチャネルのうち Nav1.7 は、後根神経節や交感神経節に発現が多い。後根神経節では、CあるいはA δ 神経線維に存在し、特に炎症性疼痛との関連が研究され、その機能増強が疼痛を悪化させると考えられている。ヒト Nav1.7 をコードする遺伝子 (SCN9A) の変異のうち G>A 多型 (rs6746030) は、変形性関節症患者における VAS を用いた痛みの強度測定結果との相関性が報告されており、さらに、*in vitro* の実験において A/A 遺伝子型が Nav1.7 の活性を増強することや、健常女性の痛み刺激に対する閾値を変化させることが報告されている¹³⁾。

6) その他

Transient receptor potential (TRP) チャネルは6回の膜貫通領域を有する陽イオンチャネルであり、4量体として機能すると考えられている。哺乳類では6つのサブファミリー (M, C, V, A, ML, P) に分かれており、受容体刺激、温度変化、化学物質、圧刺激など種々の要因で活性化される。このうち、TRPV1 ならびに TRPA1 遺伝子上の多型が、冷刺激による疼痛と相関性が報告されているものの、再現性は示されていない¹⁴⁾。

また、炎症メディエーターとして知られるインターロイキン (IL) などのサイトカイン類は、末梢・中枢において痛みの生成・伝達に関与する。特に IL 遺伝子多型に関しては、IL-1 α 遺伝子 (IL1A)、IL-1 β 遺伝子 (IL1B)、IL-1Ra 遺伝子 (IL1RN)、IL-6 遺伝子 (IL6) などに存在する多型と痛み感受性との間で相関性が報告されている^{15,16)}。

3. オピオイド感受性と遺伝子

オピオイド鎮痛薬 (医療用麻薬) は、生体内でオピオイド受容体に結合してその作用を発現する。また、生体内にはそれら受容体に結合する内因性オピオイドペプチドが存在し、一連の分子群がオピオイドシステムを形成しており、

生体内での痛みの制御に携わっている。これらの分子の発現量や、生理活性の変化をもたらす遺伝子や内因性痛覚制御機構に関与する分子の遺伝子上に存在する遺伝子多型は、オピオイド化合物による鎮痛作用や種々の副作用に影響を及ぼすと考えられる。オピオイド感受性と遺伝子多型との相関解析においては、十分な鎮痛効果が得られるのに必要な鎮痛薬量との相関解析が多いが、VAS や副作用の指標として縮腫効果との相関解析を用いている研究も多い。また、オピオイドは依存性薬物としても知られており、各種精神疾患との関連も報告されていることから、特に μ オピオイド受容体に関して、それらとの相関性も多数報告されている⁸⁾。本節では、主にオピオイド感受性に関して相関性を有するという報告があるもの (図1) に関して、その一部を紹介する。

1) オピオイド受容体

オピオイド鎮痛薬の主な作用部位である μ オピオイド受容体の遺伝子多型に報告が集中しており、特に前述の A118G 多型 (rs17181017 : rs1799971) との相関解析が非常に多く、他の多型に関しては報告が少ないのが現状である。OPRM1 遺伝子上の多型とオピオイド感受性の相関解析に関しては、これまでに少なくとも50報以上の報告がなされており、ここでは紹介しきれないが、笠井らの総説⁸⁾ がよくまとまっているため、参照していただきたい。A118G 多型に関しては、A/G または G/G 遺伝子型保有者は A/A 遺伝子型保有者と比較し、オピオイドによる鎮痛効果が低く、疼痛緩和に必要なオピオイド鎮痛薬量が多いことが報告されている^{17,18)}。また、A/G 遺伝子型保有者の脳組織における mRNA は、118G 型より 118A 型の発現量が 1.5~2.5 倍多く、118G 型の μ オピオイド受容体の発現低下が起こっていることを示唆する報告もなされている¹⁹⁾。

2) シトクロム P450 (CYP2D6)

シトクロム P450 の一種である CYP2D6 は、種々の薬物代謝に関与し、オピオイド鎮痛薬に

対しては、コデインやオキシコドンの *O*-脱メチル化（それぞれモルヒネおよびオキシモルヒネに代謝）を担っている。CYP2D6 は、ハプロタイプやディプロタイプ（ハプロタイプの組合せ）により酵素活性が大きく異なり、一般に、非常に代謝活性が高いタイプ（ultrarapid metabolizer：UM）、代謝活性が高いタイプ（extensive metabolizer：EM）、代謝活性が中間的タイプ（intermediate metabolizer：IM）、代謝活性が低いタイプ（poor metabolizer：PM）の4種に分類される。これまでにコデイン感受性との相関性を中心に解析がなされており、EMタイプではコデイン処置によりレーザー刺激誘発の痛みに対する疼痛閾値が上昇することが報告されている²⁰⁾。また、他のオピオイドに関しては、PMタイプではトラマドールの非応答者の割合が高いこと²¹⁾や、UMタイプでは術後疼痛管理に必要なモルヒネ量が少ないこと²²⁾が報告されている。

3) G 蛋白質活性型内向き整流性 K⁺ (GIRK) チャネル (Kir3.2, GIRK2)

GIRK チャネルは、オピオイド受容体をはじめとした Gi/o 蛋白質共役型受容体のシグナル伝達において重要な役割を果たしている²³⁾。マウスやヒトにおいて、現在4種類のサブユニット (GIRK1, 2, 3, 4) が報告されており、それらが4量体となりチャネルを形成することが知られている。そのうち、GIRK2 (Kir3.2) をコードする遺伝子 (*KCNJ6*) のエクソン3上に存在する SNP である A1032G 多型 (rs2070995) では、A/A 遺伝子型保有者において、術後疼痛管理に必要な鎮痛薬量が多いことや *KCNJ6* 遺伝子発現量が少ないことが報告されている²⁴⁾。

4) セロトントランスポーター (5-HTT) とセロトニン受容体 (5-HT_{2A})

前述の 5-HTTLPR 多型と A>G 多型 (rs25531) に関して、5-HTT 発現量が少ない組合せ (5-HTTLPR：S 型, rs25531：A 型同士のホモ、もしくは 5-HTTLPR：L 型, rs25531：G 型とのヘテロ) の保有者は、5-HTT 発現量が多い

組合せ (5-HTTLPR：L 型, rs25531：A 型同士のホモ) の保有者と比較して、オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルの鎮痛効果が高いことが報告されている²⁵⁾。また、5-HTT と同様に、セロトニン受容体も疼痛制御に深く関与することが知られており、これまでにセロトニン 2A 受容体 (5-HT_{2A}) 遺伝子のエクソン1上に存在する SNP である T102C 多型 (rs6313) では、T/T 遺伝子型保有者の女性は他の遺伝子型保有者と比較し、術後疼痛管理に必要な鎮痛薬量が多いことが報告されている²⁶⁾。

5) ATP-binding cassette (ABC) トランスポーター (MDR1)

これまでにヒト ABC ファミリーでは 48 種類のアイソフォームが同定されており、多くの組織において薬物や内因性ペプチドの吸収・排出に関与している。アイソフォームの一つである P-糖蛋白質 MDR1 (ABCB1) は、モルヒネなどオピオイドの中枢内分布を制御していることが知られている。MDR1 遺伝子 (*MDR1*) 上の多型では、C3435T (rs1045642) ならびに G2677T/A (rs2032582) 多型に関する解析が多くなされており、C3435T 多型における T allele 保有者ではオキシコドンの副作用発現が少ないことや、G2677T/A 多型における T allele 保有者では冷刺激誘発の痛みに対する鎮痛効果が高く、また副作用が少ないことが報告されている²⁷⁾。また、別の SNP として T1236C (rs1128503) 多型における T allele 保有者において、術後疼痛管理に必要な鎮痛薬投与回数が多いことが報告されている²⁸⁾。

6) カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)

前述のヒト COMT 遺伝子多型である G>A 多型 (rs4680) に関してもオピオイド感受性との相関性が報告されており、G/G 遺伝子型保有者 (Val/Val ホモ接合) では A/A 遺伝子型保有者 (Met/Met ホモ接合) と比較し、がん疼痛治療におけるモルヒネの必要投与量が多いことが報告されている²⁹⁾。

7) メラノコルチン受容体 (MC₁R)

皮膚や毛髪などの色の制御に深く関わることが知られるメラノコルチン受容体は、近年、摂食や疼痛、情動の調節にも関与していることが明らかとされてきている。ヒトを対象とした多型研究においては、5種の受容体サブタイプのうち、メラノコルチン1受容体 (MC₁R) 遺伝子上のいくつかのSNPが、女性における熱ならびに虚血による疼痛に対するペンタゾシンの鎮痛効果と相関性を有することが報告されている³⁰⁾。

まとめ

本稿では、疼痛関連疾患や痛みの感受性、オピオイド鎮痛薬感受性に関与する種々の遺伝子とその多型に関して紹介した。紙面の都合上によりすべてを紹介することはできないが、他にも多くの痛み関連遺伝子や、これまで疼痛との関連性が報告されていないような分子の遺伝子との相関解析も行われており、今後、更なる研究が進んでいくことが期待されている。強い痛みは、病気や怪我などに伴って生じ、極めて不快なものであるものの、従来は病気や怪我自体の治療に重きがおかれていて、痛みの治療の優先度は低いものであった。QOLの向上や維持が求められる今日、痛みの適切な治療は重要性を増している。医科学が進み、ゲノム科学の進歩とも相まって、個々人に合った優れた疼痛治療法が開発され、痛みの種類・程度に合わせた適切な医療用麻薬による疼痛治療が正しい知識の下で、広く普及するよう、強く望まれる。

文献

- 1) Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, et al: From genes to pain: Nav1.7 and human pain disorders. *Trends Neurosci* 30 : 555-563, 2007
- 2) Zarate YA, Hopkin RJ: Fabry's disease. *Lancet* 372 : 1427-1435, 2008
- 3) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al: COMT val158met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299 : 1240-1243, 2003
- 4) 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* 14 : 135-143, 2005
- 5) Bond C, LaForge KS, Tian M, et al: Single-nucleotide polymorphism in the human μ opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 9608-9613, 1998
- 6) Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, et al: The A118G single nucleotide polymorphism of the μ -opioid receptor gene (*OPRM1*) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain* 6 : 159-167, 2005
- 7) Lotsch J, Stuck B, Hummel T: The human μ -opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci* 120 : 1218-1224, 2006
- 8) Kasai S, Ikeda K: Pharmacogenomics of the human μ -opioid receptor. *Pharmacogenomics* 12 : 1305-1320, 2011
- 9) Kim H, Neubert JK, San Miguel A, et al: Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 109 : 488-496, 2004
- 10) Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al: GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 12 : 1269-1277, 2006
- 11) Kim H, Dionne RA: Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (*GCHI*) variations on pain sensitivity in humans. *Mol Pain* 3 : 6, 2007
- 12) Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, et al: Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One* 6 : e17752, 2011
- 13) Reimann F, Cox JJ, Belfer I, et al: Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in *SCN9A*. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 5148-5153, 2010
- 14) Kim H, Mittal DP, Iadarola MJ, et al: Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet* 43 : e40, 2006
- 15) Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al: Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44 : 1115-1121, 2005
- 16) Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, et al: Possible association of interleukin 1 gene lo-

- cus polymorphisms with low back pain. *Pain* 109 : 8-19, 2004
- 17) Fukuda K, Hayashida M, Ide S, et al: Association between *OPRM1* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* 147 : 194-201, 2009
 - 18) Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, et al: Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with *OPRM1* gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 9 : 1605-1616, 2008
 - 19) Zhang Y, Wang D, Johnson AD, et al: Allelic expression imbalance of human μ opioid receptor (*OPRM1*) caused by variant A118G. *J Biol Chem* 280 : 32618-32624, 2005
 - 20) Sindrup SH, Brosen K, Bjerring P, et al: Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 48 : 686-693, 1990
 - 21) Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, et al: Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 105 : 231-238, 2003
 - 22) Candiotti KA, Yang Z, Rodriguez Y, et al: The impact of CYP2D6 genetic polymorphisms on postoperative morphine consumption. *Pain Med* 10 : 799-805, 2009
 - 23) 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* 44 : 121-131, 2002
 - 24) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, et al: Association between *KCNJ6* (*GIRK2*) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS One* 4 : e7060, 2009
 - 25) Kosek E, Jensen KB, Lonsdorf TB, et al: Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanyl in humans. *Mol Pain* 5 : 37, 2009
 - 26) Aoki J, Hayashida M, Tagami M, et al: Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett* 479 : 40-43, 2010
 - 27) Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, et al: The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the *OPRM1* and *ABCB1* genes. *Fundam Clin Pharmacol* 24 : 517-524, 2009
 - 28) Kobayashi D, Nishizawa D, Kasai S, et al: Association between analgesic requirements after major abdominal surgery and polymorphisms of the opioid metabolism-related gene *ABCB1*. (Acute pain: Causes, effects and treatment.) New York, Nova Science Publishers, 2009, 101-110
 - 29) Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, et al: Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: *OPRM1* and *COMT* gene. *Pain* 130 : 25-30, 2007
 - 30) Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al: The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 4867-4872, 2003

※ ※ ※

Feature
Articles

麻酔科医の臨床機能を手術室以外での チーム医療の中でいかに生かすか？ —チーム医療の中での麻酔科医の役割—

緩和ケアチームの中での 麻酔科医の役割

The Role of Anesthesiologist in Palliative Care Team

がん研究会有明病院麻酔科（ペインクリニック）

服部政治^{I)}，五十嵐妙^{II)}

竇田潤子^{II)}，佐野博美^{I)}

大島 勉^{III)}，横田美幸^{IV)}

麻酔科医・ペインクリニック医は、緩和ケアチームにおける痛みの管理の要である。緩和ケアチームを率いる場合や部分的に関わる場合など、いずれにしても他科では手に負えない痛みを管理する手技を持っていることが利点である。オピオイドをただ増やすだけ、鎮痛補助薬を重ねるだけ、眠くて痛いと言えない患者に光を与えることがチームに携わるわれわれの使命である。緩和「ケア」は看護師を主体として、われわれ麻酔科医は専門的な痛みの治療技術を駆使する緩和「医療」提供者として関わってこそ麻酔科医としての存在意義がある。

はじめに

「がん拠点病院すべてに緩和ケアチームがあるはずだが、その2割くらいしか実際にはちゃんとした緩和ケアは行なわれていない」とよく聞く…そもそも誰が「ちゃんと」の基準を決めたのか？疑問である。日本全国のがん連携拠点病院には緩和ケアチームが存在し、できる

こと、できないことがいろいろあると思うが、各施設の特性を生かした緩和ケアが実施されていることと信じている。その中で麻酔科医がどのような形で緩和ケアチームに関わっているのか、どのような役割を果たしているのかについての詳細はわかっていない。

本稿では、麻酔科医が緩和ケアチームでどのような役割を果たすべきなのか、筆者らのこれまでの経験をもとに概説するが、基本的に全国共通の「携わり方マニュアル

がん研究会有明病院麻酔科（ペインクリニック）

I) Seiji Hattori, Hiromi Sano 医長，がん治療支援緩和ケアチーム

II) Tae Igarashi, Junko Takarada 医員，がん治療支援緩和ケアチーム

III) Tsutomu Ohshima 副部長

IV) Miyuki Yokota 部長 兼 院長補佐