

8.7 章を参照されたい。

### 3.5 解析ソフトウェア

本解析では

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

を用いて全ての解析を行う。

## 4 解析結果

### 4.1 データの品質評価

#### 4.1.1 個体における品質評価

##### 個体あたりの Call Rate(CR)

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

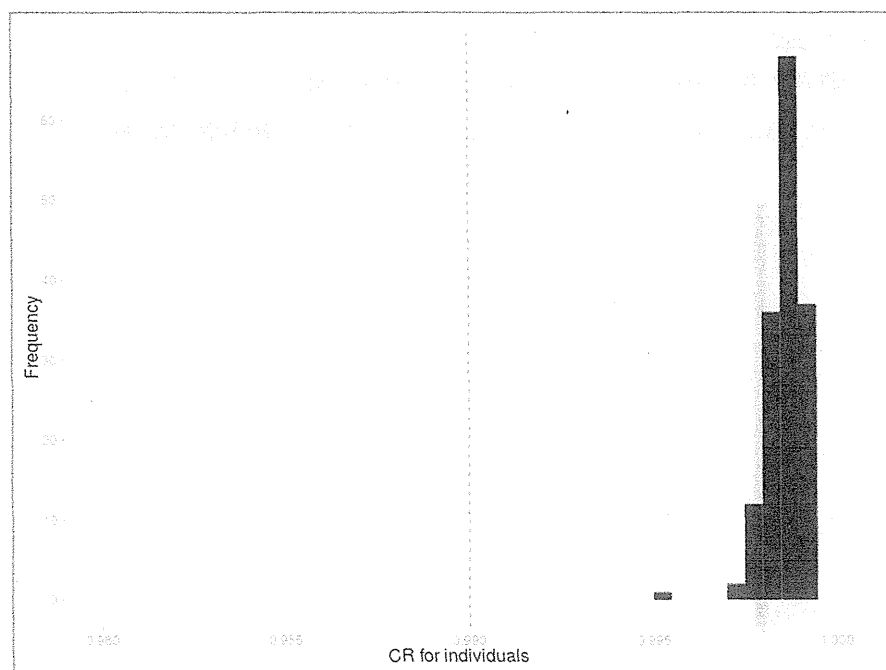


図 4-1 個体あたりの CR

##### X 染色体のヘテロ接合体頻度

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

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

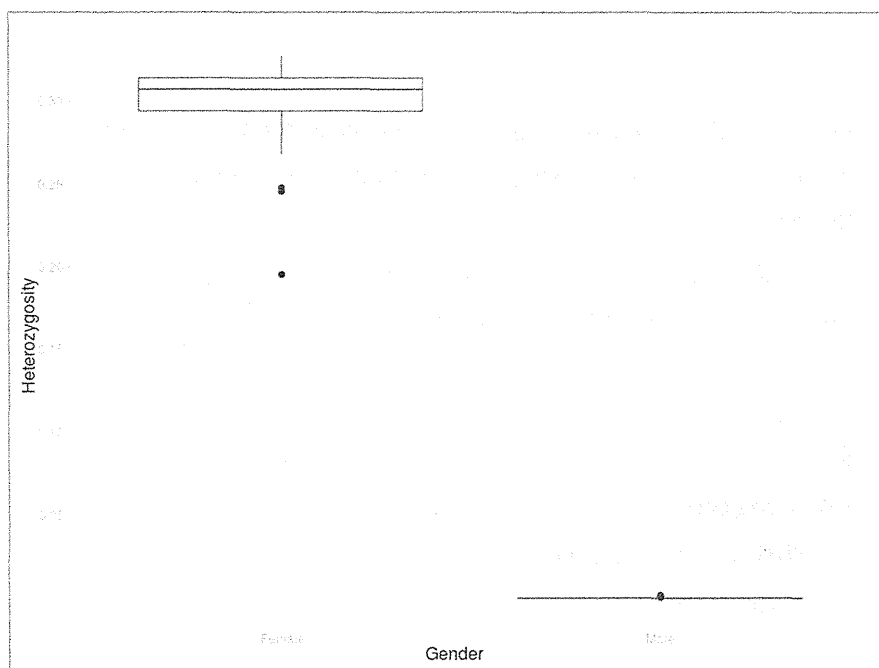


図 4-2 X 染色体のヘテロ接合体頻度。男性でヘテロ接合体頻度が高い個体はなかった。

#### 同一個体の混在の評価

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

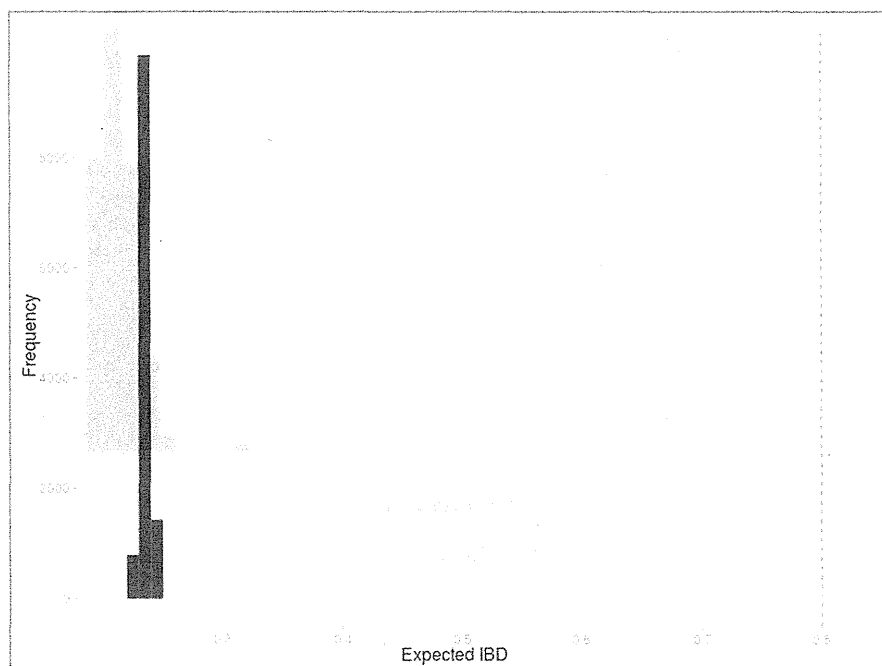


図 4-3 IBD の推定結果

### 集団の構造化の検討

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

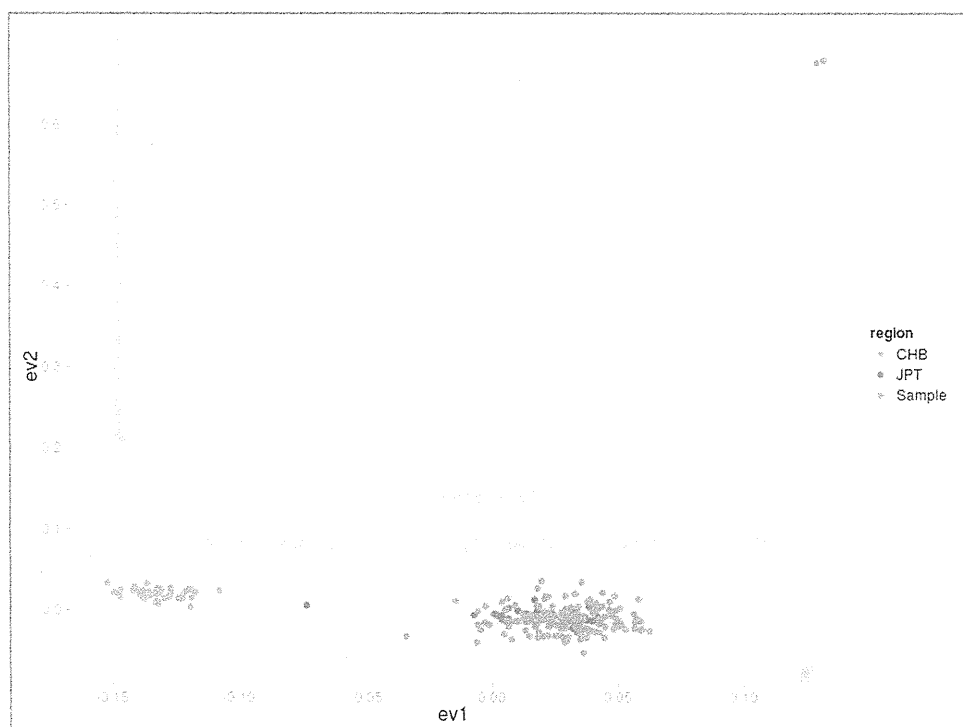


図 4-4 集団構造化の検討結果。赤、緑点がそれぞれ HapMap データベースに中国人 (CHB) と日本人 (JPT)、青点が本サンプルを表す。横軸方向が人種の違いを表しており、本サンプルはすべて日本人集団と解釈してよい。

#### 4.1.2 多型データに対する品質評価

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

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

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

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

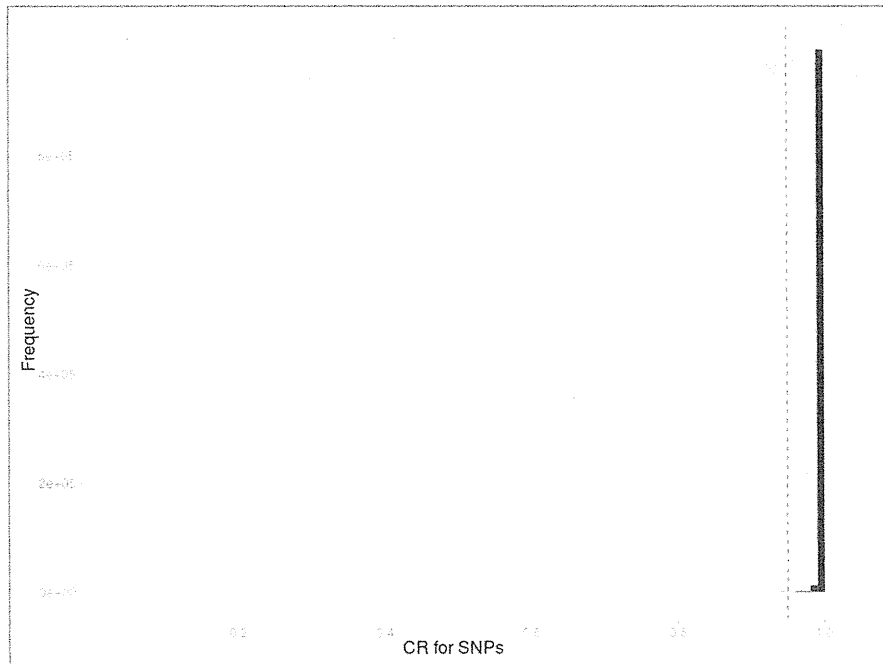


図 4-5 SNP に対する CR。閾値 (0.95、図の赤点線) より小さい SNP を解析対象から除外した。

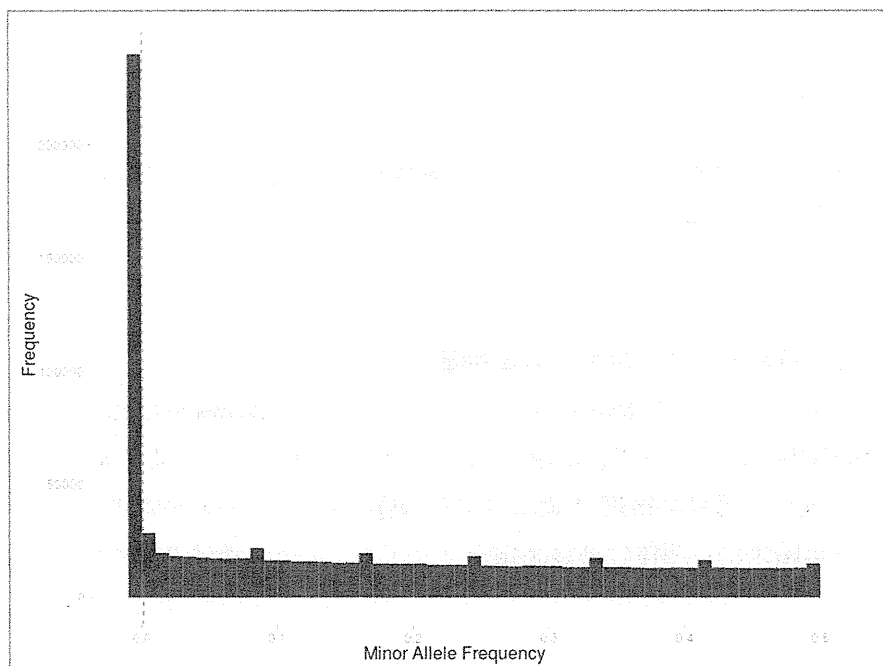


図 4-6 SNP の MAF の分布。閾値 0.001 (図の赤点線) より小さい SNP を解析対象から除外した。

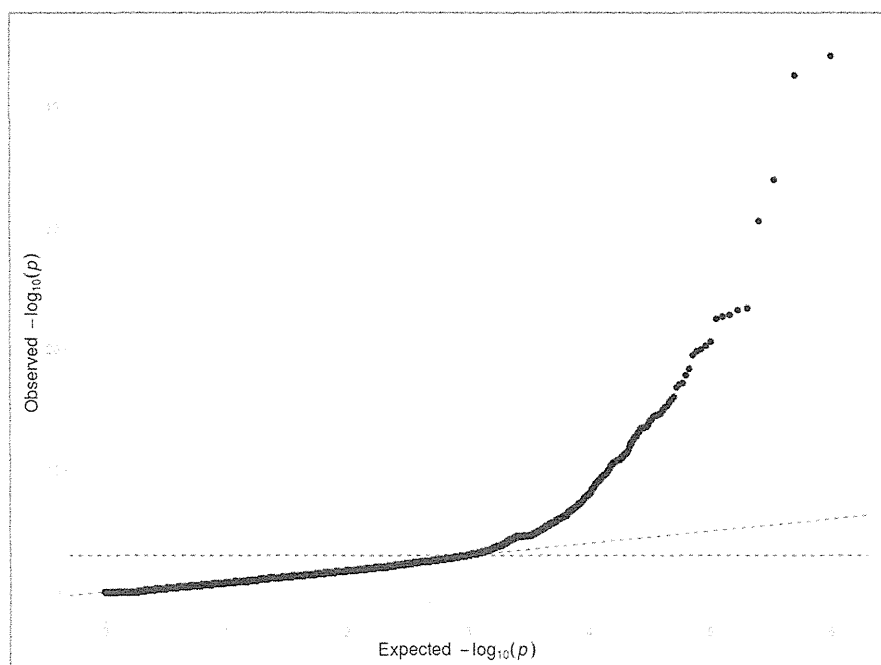


図 4-7 HWE 法則への適合度検定 P 値に対する QQ プロット。赤点線は帰無仮説（HWE 法則へ適合している）へ従う場合の理論直線、青点線（水平線）は有意水準 0.001 を表す。水平線より上側の SNP を除外した。

## 4.2 ゲノムワイド関連解析

### 4.2.1 モデル 1: 「疼痛強度」に対する GWAS (156 個体)

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

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

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

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

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

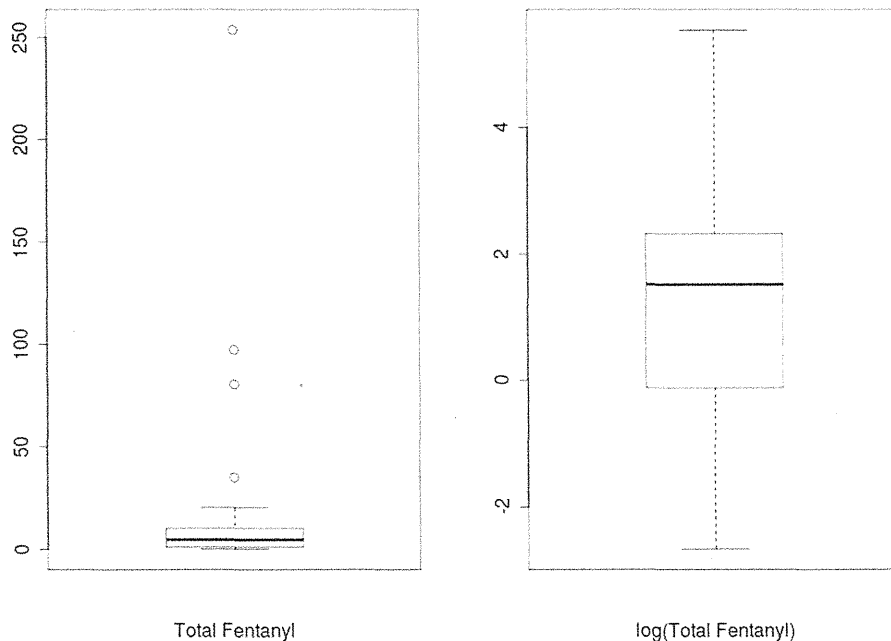


図 4-8 total フェンタニル換算値の分布。右側が対数変換した後の分布。対数変換後のデータに正規性を仮定することは妥当に見える。

この場合、個体の背景情報を考慮した線形モデルは以下のようになる。

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

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

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

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

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

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

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

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

い。従って個体の背景情報を考慮した線形モデルは以下のようになる。

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

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

#### 4.3 候補遺伝子関連解析

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

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

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

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

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

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

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

- モデル 6-1: 第 1 群:66 個体

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

- モデル 6-2: 第 2 群 : 90 個体

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

- モデル 6-3: 第 2 群の中で侵害受容性疼痛である 49 個体

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

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

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

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

## 5 考察

### 5.1 ゲノムワイド関連解析

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



らなかった。

## 5.2 候補遺伝子の関連解析

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

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

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

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

モデル 6-1: 第 1 群:66 個体 : 図 2.9~図 2.16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

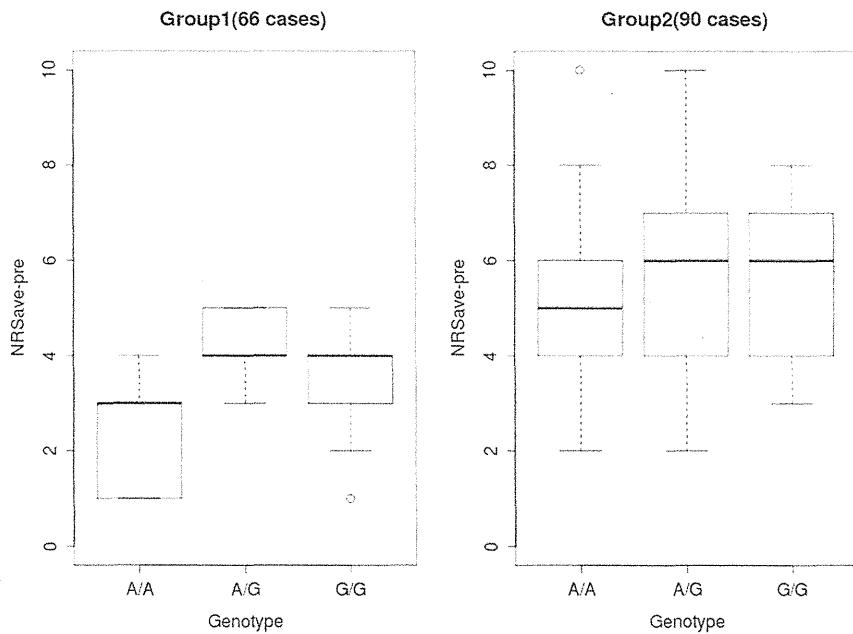


図 5-1 第1群と第2群における SNP rs3745367 の遺伝型ごとの痛み強度の分布

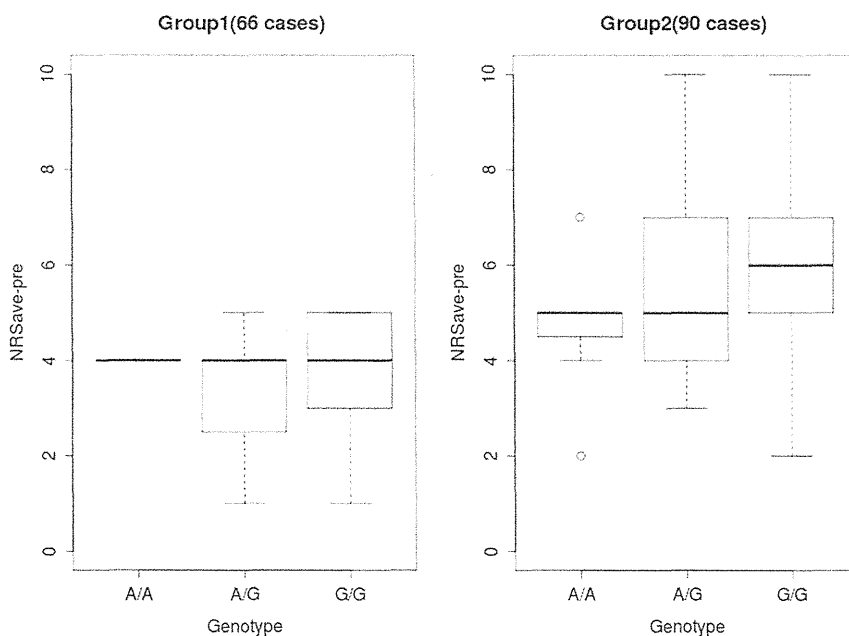


図 5-2 第1群と第2群における SNP rs3219175 の遺伝型ごとの痛み強度の分布

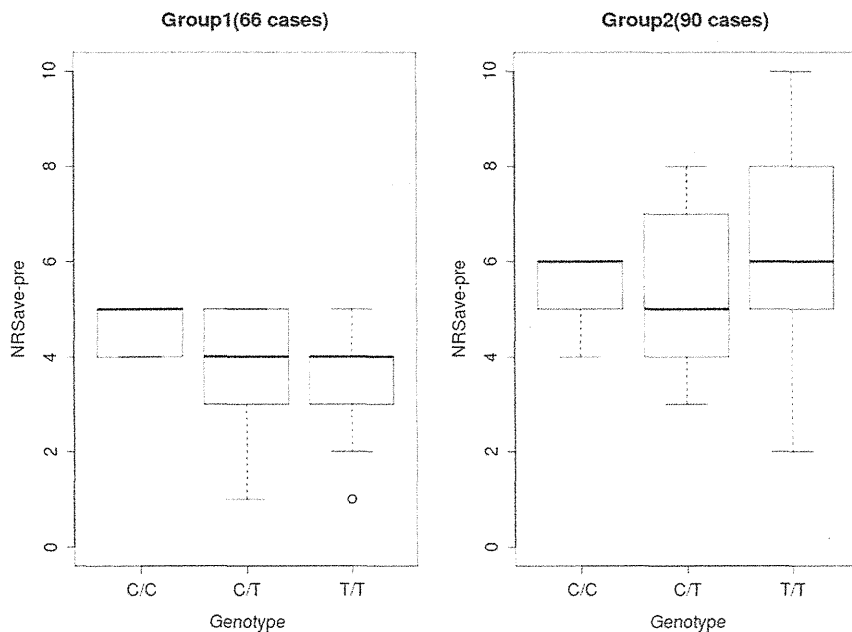


図 5-3 第 1 群と第 2 群における SNP rs7408174 の遺伝型ごとの痛み強度の分布

## 6 付録

### 6.1 モデルにおけるコーディング法と推定結果

統計モデルを導入して解析を行う場合、遺伝型を数値へコーディングする必要がある。このとき遺伝継承様式を考慮してコーディングする必要がある。ここで遺伝型 AA, Aa, aa と記述し、アレル a をマイナーアレルとする。

#### 6.1.1 ゲノム関連解析

##### 優性様式

マイナーアレル a について優性様式を仮定する場合、AA, Aa, aa を 0, 1, 1 としてコーディングし、モデルへ導入する。このとき推定される係数は 1 つで、AA における形質への寄与を 0 としたとき、マイナーアレル a を 1 つでも保有する個体 (Aa or aa) の形質への寄与を表す。ここで線形モデルの場合の寄与は加法的寄与である。

##### 劣性様式

マイナーアレル a について劣性様式を仮定する場合、AA, Aa, aa を 0, 0, 1 としてコーディングし、モデルへ導入する。このとき推定される係数は 1 つで、AA または Aa における形質への寄与を 0 としたとき、aa の形質への化法的寄与を表す。

##### 遺伝型様式

3 つの遺伝型 AA, Aa, aa を (0, 0), (1, 0), (0, 1) とコーディングする。これは遺伝型 3 水準について自由度が 2 であることから、2 次元の値でコーディングする必要がある。また上記コーディングは処理対比コーディングと呼ばれる。2 次元でコーディングするため、推定される係数は 2 つある。下の式を例に、推定される係数の 1 つは遺伝型 Aa に対する加法的寄与

$\beta_1$ 、もう1つは aa に対する加法的寄与  $\beta_2$  である。

$$\beta_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} + \beta_2 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

### 傾向性様式

3つの遺伝型 AA, Aa, aa をマイナーアレル a の個数 0, 1, 2 とコーディングする。推定される係数は1つで、マイナーアレル a が1つ増加することに対する加法的寄与を表す。つまり aa の寄与は Aa の2倍となる。

## 7 参考文献

- [1]. Balding DJ (2006) A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nature Reviews Genetics*, 7, 10, 781-791.
- [2]. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ 2005 Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 21:263-265.
- [3]. Benjamini Y and Hochberg Y (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. Roy. Stat. Soc. B.*, 57, 289-300.
- [4]. Bonferroni CE (1935) Il calcolo delle assicurazioni su gruppi di teste. In *Studi in Onore del Professore Salvatore Ortu Carboni*. Rome: Italy, 13-60.
- [5]. The International HapMap Consortium (2003) The International HapMap プロジェクト. *Nature* 426,789-796.
- [6]. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D (2006) Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet*. 38, 904-909.
- [7]. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC. (2007) PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*, 81, 559-575.
- [8]. 鎌谷直之(2007)、遺伝統計学入門、岩波書店

# 1 ゲノムワイド関連解析

## 1.1 モデル1: 「疼痛強度」に対する GWAS

優性様式

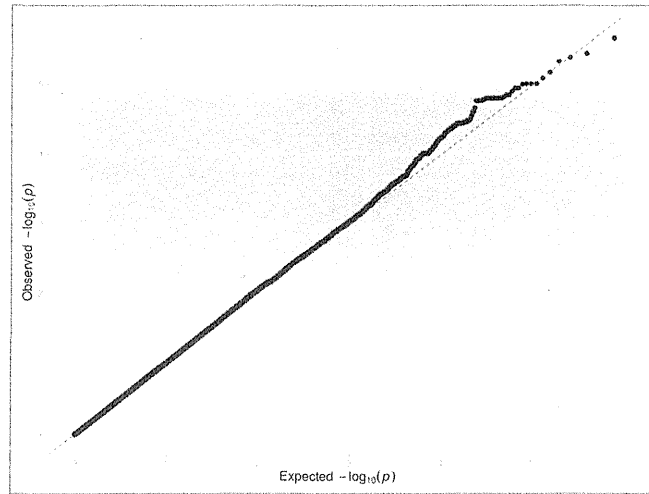


図 1-1 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

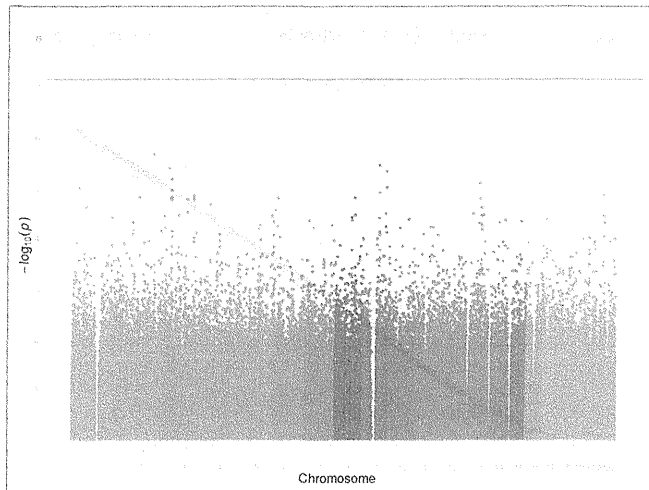


図 1-2 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

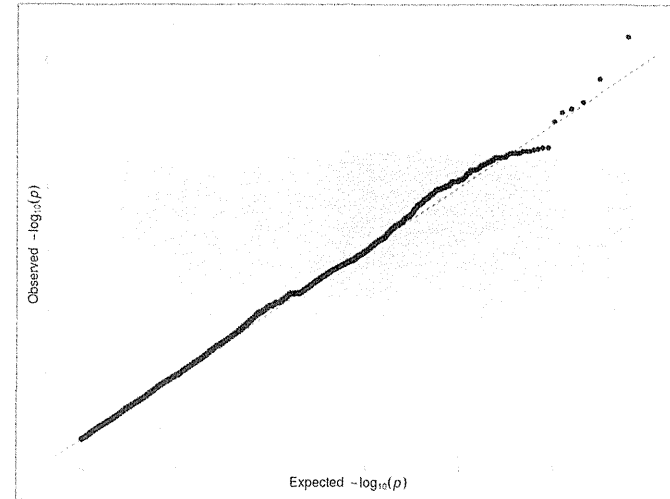


図 1-3 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

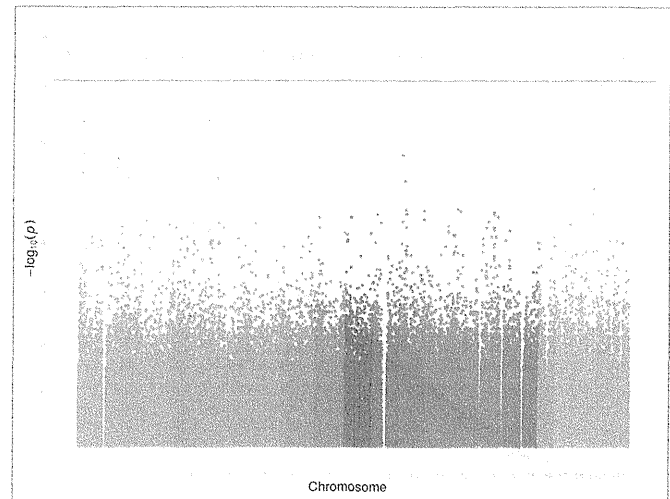


図 1-4 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

遺伝型様式

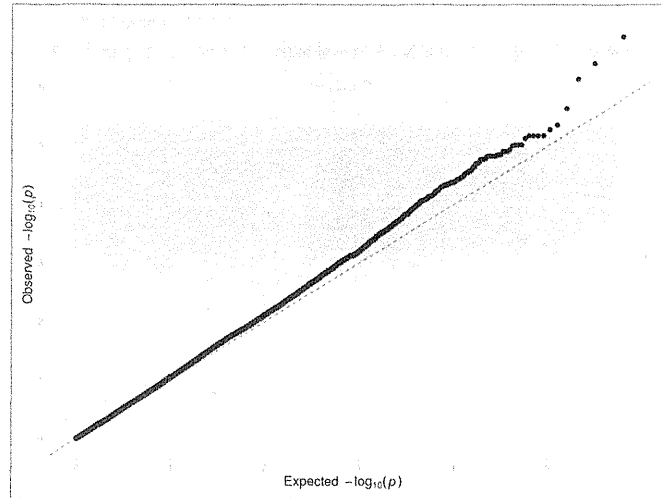


図 1-5 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

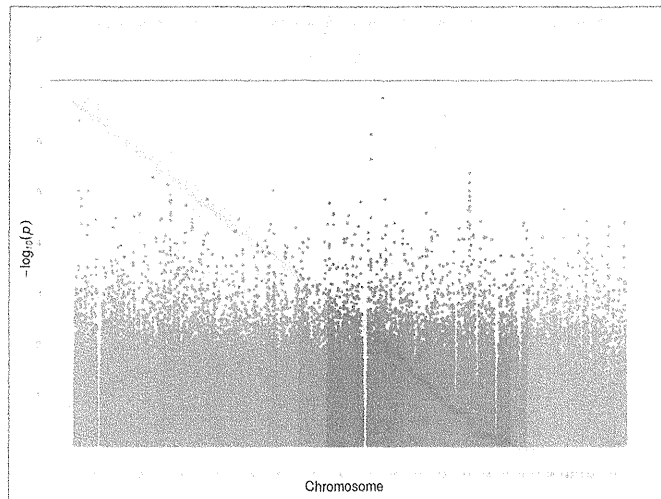


図 1-6 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

傾向性様式

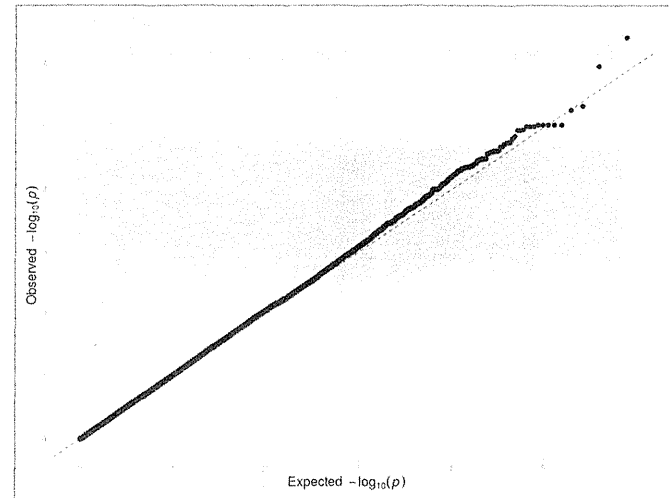


図 1-7 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

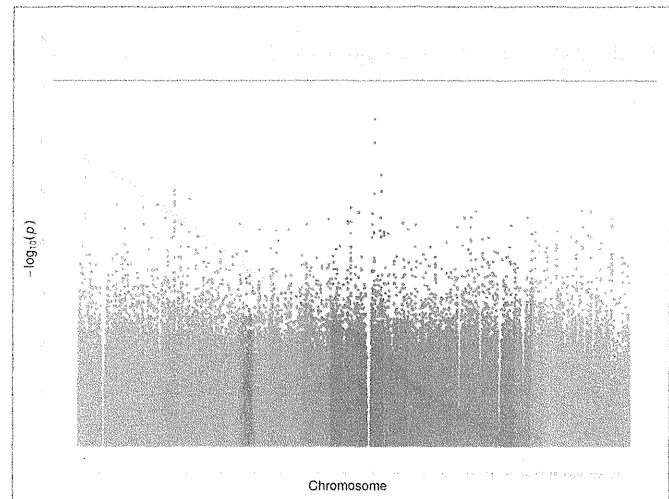


図 1-8 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

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

優性様式

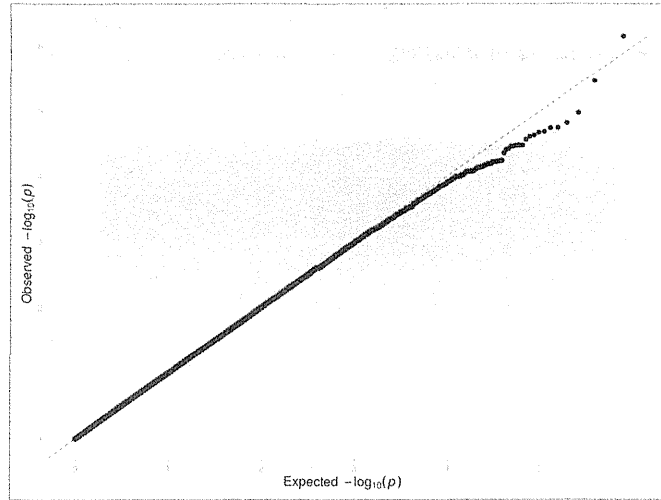


図 1-9 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

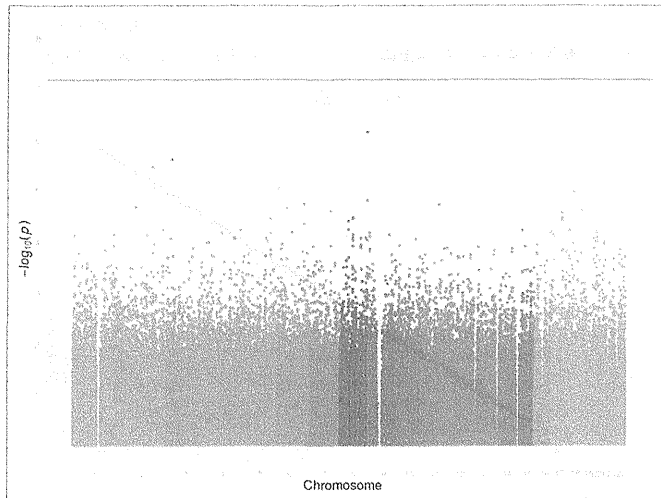


図 1-10 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

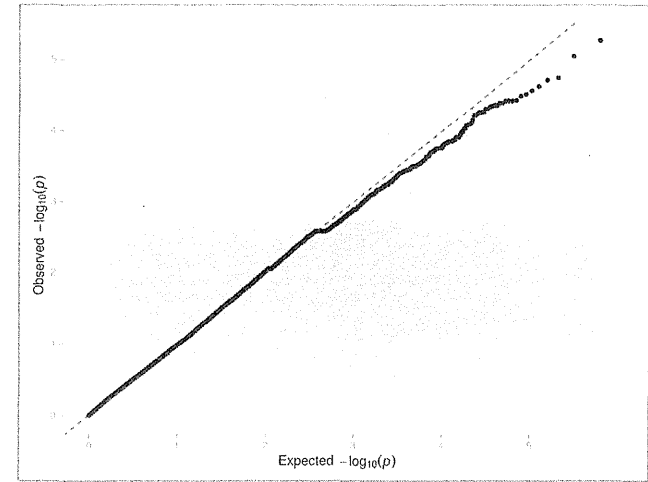


図 1-11 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

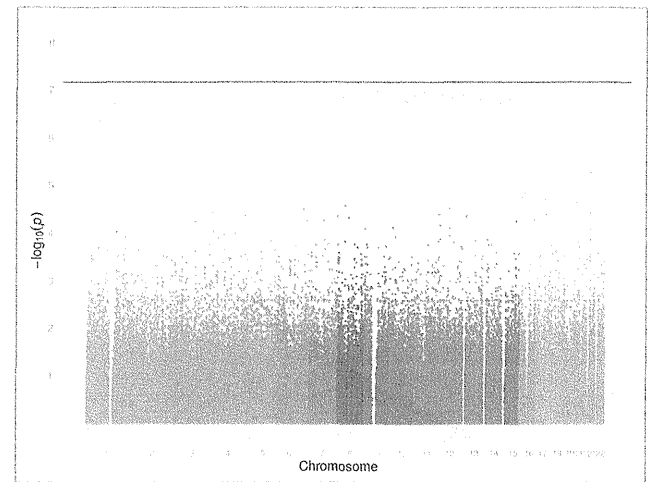


図 1-12 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。



遺伝型様式

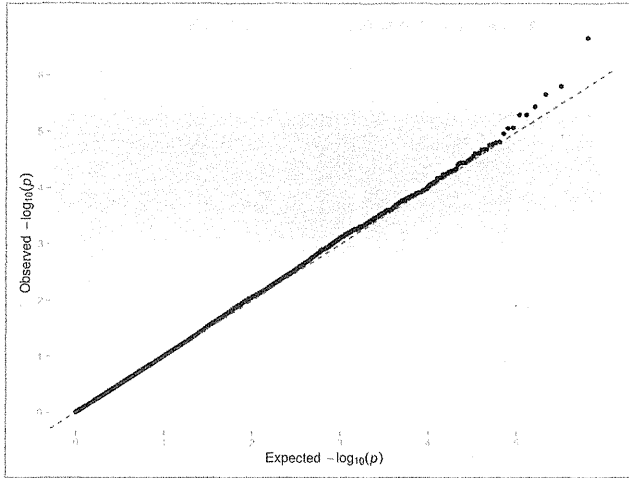


図 1-13 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

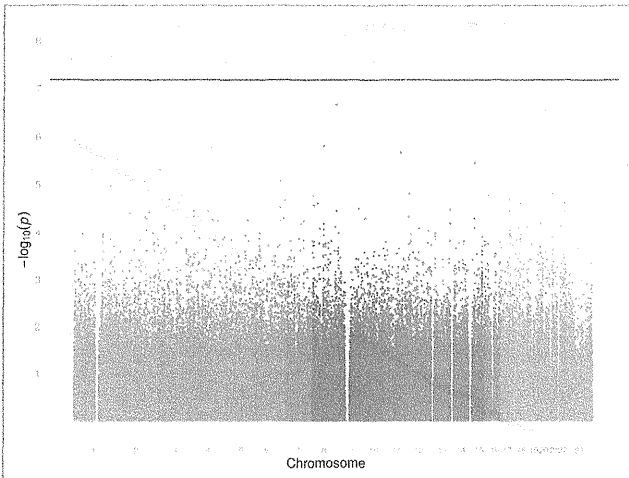


図 1-14 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

傾向性様式

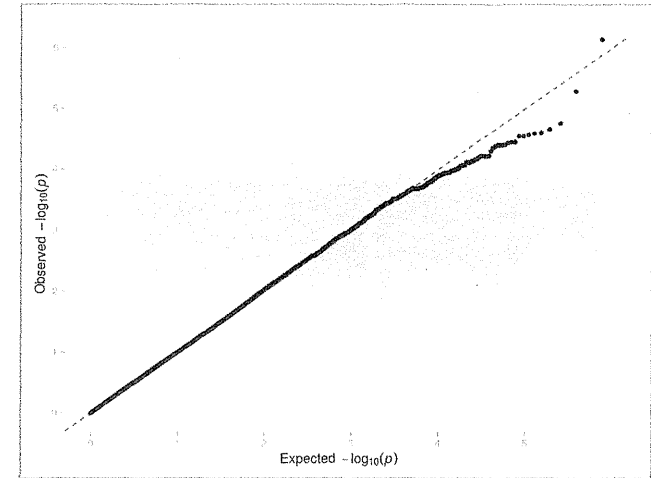


図 1-15 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

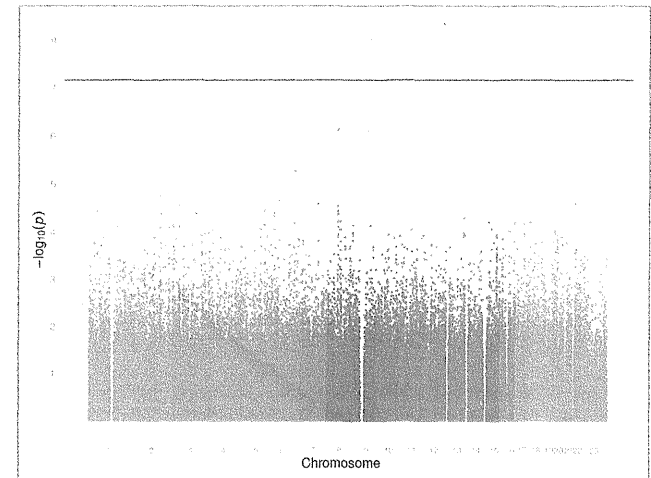


図 1-16 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

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

優性様式

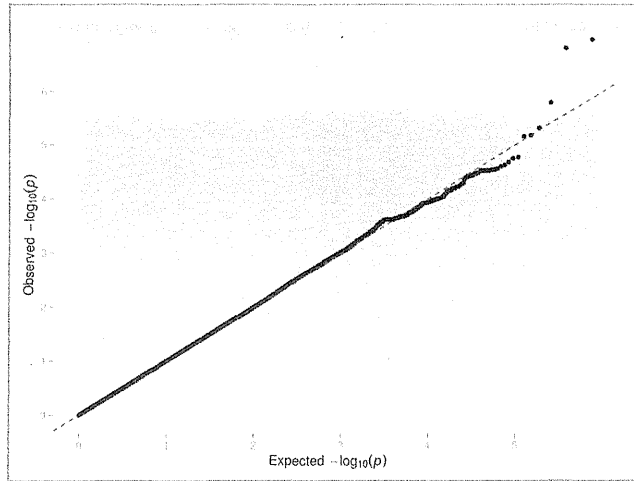


図 1-17 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

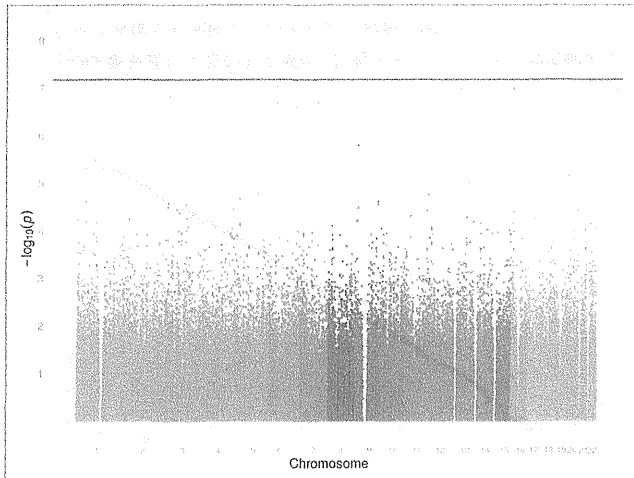


図 1-18 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

劣性様式

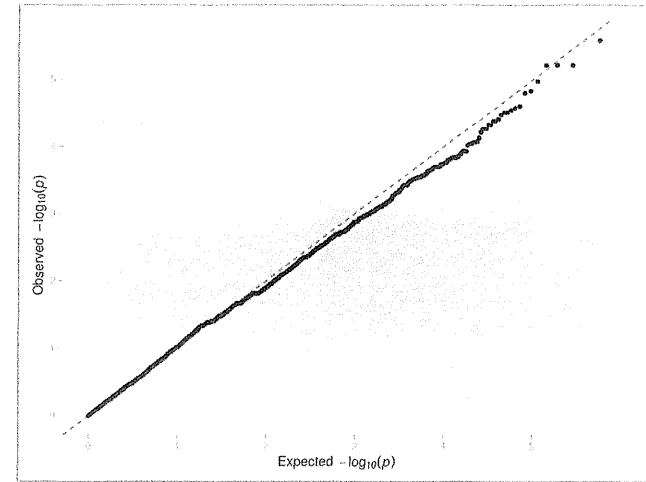


図 1-19 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

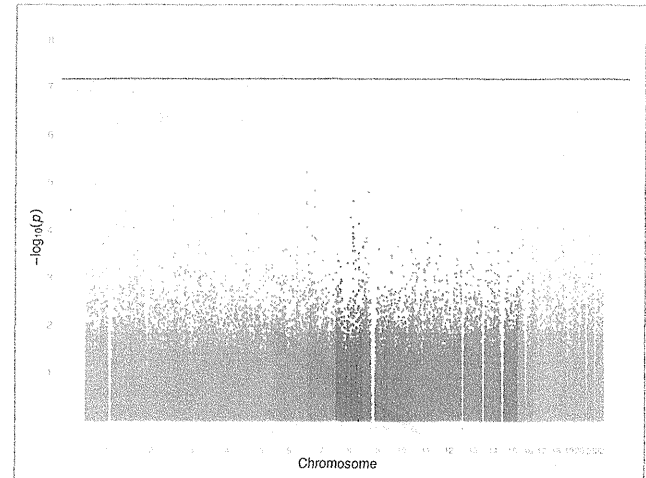


図 1-20 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

遺伝型様式

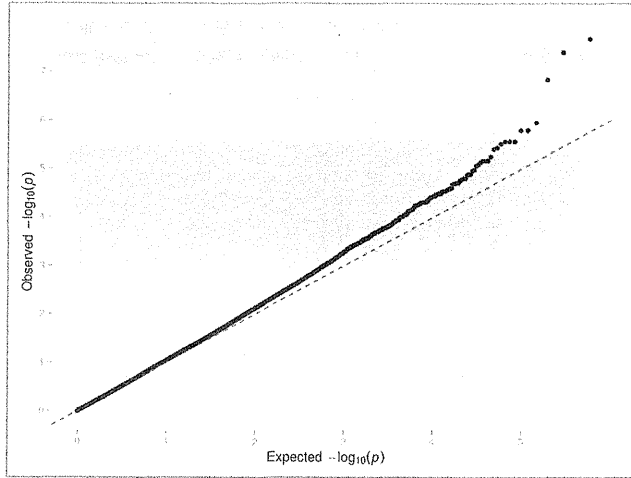


図 1-21 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。P 値の比較的大きい付近で直線から逸脱しているため、解釈が難しい。

傾向性様式

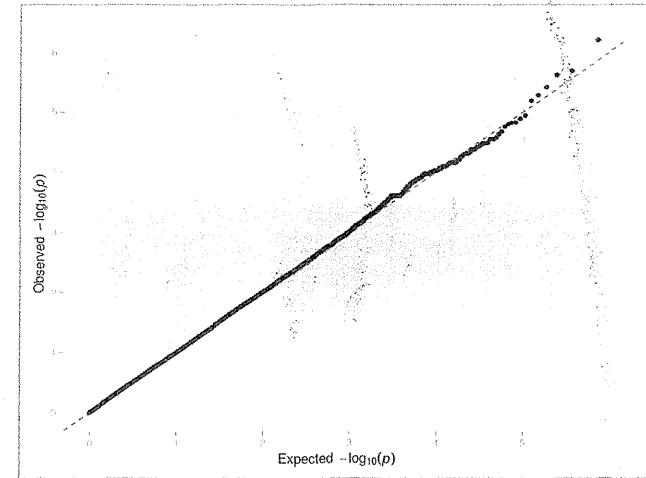


図 1-23 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

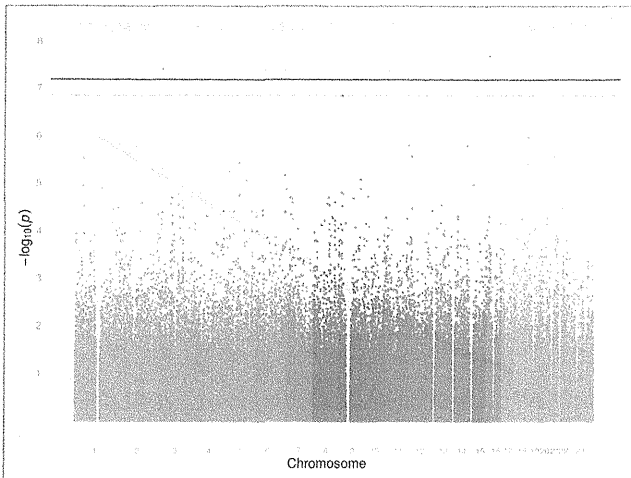


図 1-22 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。BH 法で有意と判断された SNP が 3 つ、ボンフェローニの補正法によって有意と判断された SNP が 2 つ存在した。

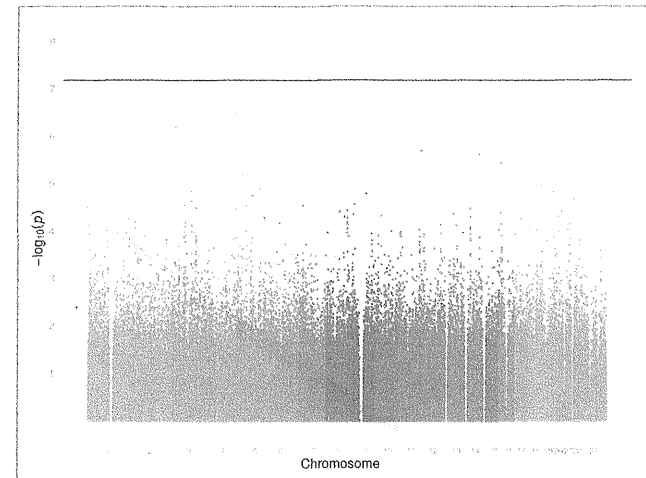


図 1-24 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

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

優性様式

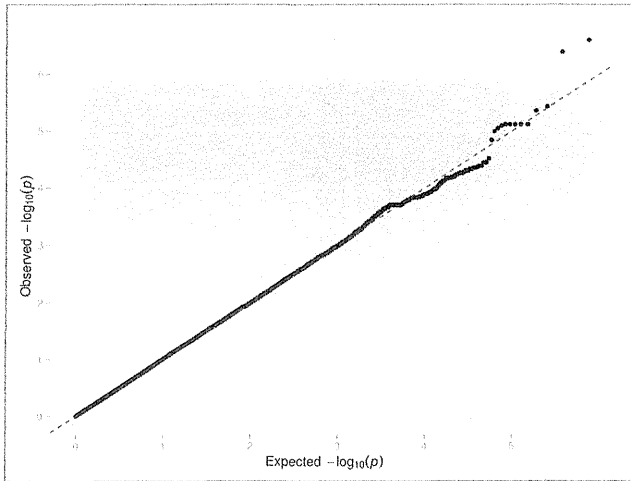


図 1-25 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

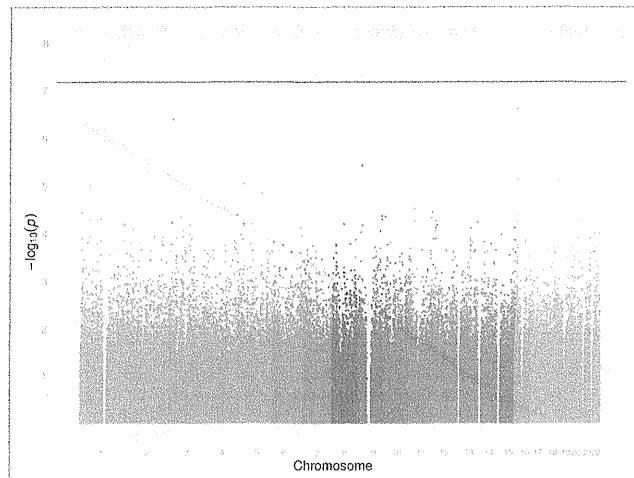


図 1-26 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与える SNP は存在しなかった。

劣性様式

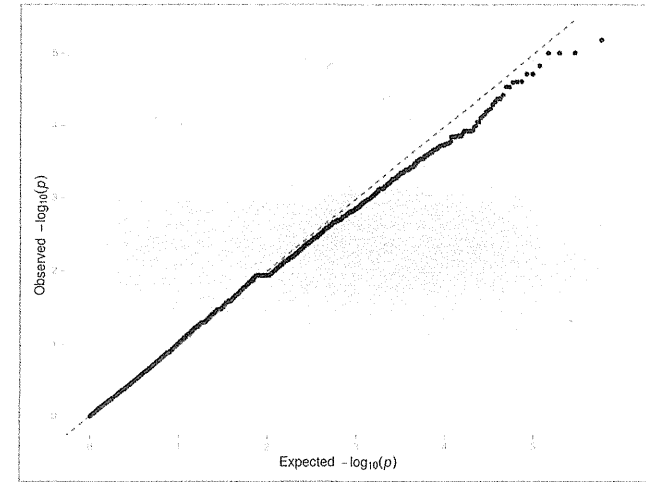


図 1-27 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

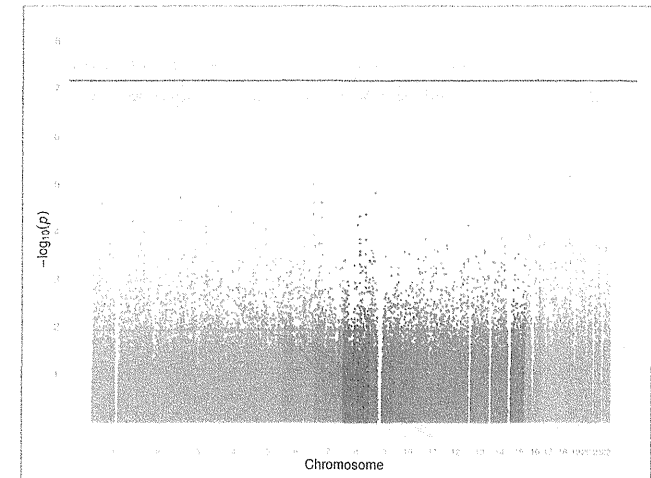


図 1-28 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与える SNP は存在しなかった。