

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03749

研究課題名(和文) がん関連疼痛に対する精密医療(プレジジョンメディシン)の実現に向けた研究

研究課題名(英文) Investigations Toward Precision Pain Medicine

研究代表者

住谷 昌彦 (Sumitani, Masahiko)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80420420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では緩和ケア領域におけるがん関連疼痛に対する精密医療を実現に向けた臨床研究を行った。1) P2Y12受容体機能ががん開腹術後痛の重症度および鎮痛薬必要量の関連解析を行い、術中オピオイド使用量と相関が示されたが術後痛の指標との相関は示されなかった。P2Y12受容体遺伝子多型は痛みと鎮痛薬感受性と関連した。2) LPA受容体1-6遺伝子の一塩基多型の関連解析を行いLPA受容体1上の遺伝子多型ががん化学療法誘発性末梢神経障害の発症に関連することを明らかにした。3) 網羅的一塩基多型解析によるがん関連疼痛の新たな疼痛重症化因子および治療反応性規定因子について探索し複数の新規分子が発見された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん性疼痛は進行がんだけでなくがん治療に伴う痛みとして概念が整理された。疼痛の重症度機序に応じた新規鎮痛薬の開発が求められており、また、痛みが発症した際のオピオイド使用量には個人差が大きいため、患者個人に応じたオピオイド必要量の予測や疼痛重症化の予測が出来ればオピオイド必要量が適正化されると考えられる。本研究では、これらの目的に対して、遺伝子多型や血液中のバイオマーカー計測により実現できる可能性を示した。本邦ではがんの罹患率が2人に1人と極めて多く、本研究を基盤として臨床検査や新規鎮痛薬の実現できれば社会的意義は極めて高いと言える。

研究成果の概要(英文)：This application investigate to realize the precision medicine in clinical cancer-related pain fields, aiming to improve and facilitate quality pain management and opioid adequate use. We revealed following three findings: 1) Functional property of the P2Y12 receptor was correlated with intra-operative opioid dosages, but not with several postoperative pain indexes; 2) Among genetic single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the lysophosphatidic acid (LPA) receptor 1-6 genes, LPAR1 SNPs were associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy; and 3) We conducted the genome-wide association study to explore novel candidate molecules which are related to cancer-related pain and opioid responsibility, and then we found some molecules which could become novel candidate target to develop analgesics.

研究分野：疼痛医学

キーワード：精密医療 がん性疼痛 P2Y12受容体 リゾホスファチジン酸 ゲノムワイド関連解析 一塩基多型

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

これまでの医学領域における分子生物学的研究では、研究者が研究標的(特定の分子など)を設定し一つ一つ丁寧に観察することができる範囲内の情報量に限られていた。一方、近年のオミックステクノロジーと呼ばれる生命現象の網羅的な解析手法の発達により、Genome (DNA)、transcriptome (RNA) や proteome (蛋白質) のような数百万を越す情報量を持つ解析データが得られている。このような特定分子についての研究と網羅的解析研究を組み合わせることで疾患の病態をより詳細に解明し、その病態に応じた治療の最適化が医学全般の新潮流となってきた。このような医学研究アプローチは Precision Medicine (精密医療) と呼ばれ、米国オバマ大統領の科学施策に対する基調講演(2015)で取り上げられ「従来型の病名というカテゴリーで患者を分類し単一的な治療方針を提供するのではなく、患者個人から得られた精密かつ網羅的な生体情報(biomarker)を基に病態・疾患をより詳細に階層化し、最適な診断と治療法を提案しようとする考え方」と定義された。実際、網羅的なゲノム解析による新規がん治療標的分子の特定(例:APOBEC 遺伝子, *Nature* 2013)だけでなく、精密医療を実践するためにフランスではがん分子標的薬の適応を臓器別病理学的病名ではなく、がん遺伝的情報に対して設定することで薬剤選択の最適化を進め、がん治療成績が向上した(*Nature Reviews Clin Oncol* 2016)。ただし、これを実現するためには公的な遺伝子網羅的解析センターを国内に28個も設置することになり莫大な費用と人員を要しており、その存続自体が危ぶまれている。したがって、遺伝子等の網羅的解析に基づいて得られた生体情報から疾患コントロールに中心的な役割を果たす分子を特定し、さらにその分子についてより簡便に計測できる系を確立することが、精密医療の実践による疾患治療成績の向上だけでなく医療費(経費)高騰化の防止を両立させるために臨床現場で求められている。

2. 研究の目的

がん患者では、がん自体およびがん治療の副作用による痛みによってQOL低下が著しい(*J Med Assoc Thai* 2006)。がん患者では初発時から約25%の患者が痛みを訴え(*Cancer* 2013)。さらに、がん治療期に強い痛みを経験した患者の生命予後は悪い(*J Pain* 2014)。がん治療期の痛みががんの治療成績に重大な悪影響を与えることを背景に、がん性疼痛という用語を、がん自体による痛みだけでなく、がん治療に伴う痛みも包含する概念とし、がん患者のQOL維持・向上だけでなくがん治療成績の向上のために積極的な緩和ケア・支持療法の必要性が国内外で提案されている(*J Clin Oncol* 2016, 厚生労働省“*がん*と診断された時からの緩和ケア”)。これらのがん関連疼痛では患者個々で重症度が大きく異なるだけでなく、鎮痛薬の治療反応性も患者毎に大きく異なる。がん浸潤による内臓痛やがん術後創部痛のような侵害受容性(炎症性)疼痛に対してはNSAIDs等の消炎鎮痛薬が有効であるが神経障害性疼痛治療薬の有効性は低い。また、がん化学療法誘発性末梢神経障害に対しては神経障害性疼痛治療薬が第一選択薬になるが、初期の神経炎症を発症機序とする時期にはNSAIDsも有効であったりする。このようにがん関連疼痛の重症度と鎮痛薬感受性は単に痛みの原因(侵害受容/神経障害)だけでなく、患者個々の発症機序により重症度とその鎮痛薬反応性が異なり、その要因として遺伝子多型等の関与が知られている。本研究は、がん関連疼痛(がん自体による疼痛とがん治療期の痛み)に対するPrecision Medicine(精密医療)を実現することを目標に、がん患者の遺伝子多型に基づく特定分子の機能発現による疼痛重症化の関連解析とともに遺伝子多型解析を通じた疼痛重症化の病態解明を行

う。先進諸国では2-3人に1人ががんに罹患するようになっており、がん関連疼痛の適切なコントロールはがん治療成績に対しても重要な意味を持つが、緩和ケア領域におけるがん関連疼痛に対する Precision Medicine (精密医療)の実現を目指した研究は未だ実践されておらず、その礎となる本研究は国際的にも取り組む意義が極めて高い。

3. 研究の方法

我々の先行研究に基づき、Precision Pain Medicine (精密疼痛医療)の実現を目指す。

【研究】P2Y₁₂ 受容体機能発現の術前機能とがん開腹術後痛の重症度および鎮痛薬必要量の関連解析を行い、術後疼痛管理の最適化予測指標の開発研究

【研究】神経障害性疼痛の発症・重症度規定因子であるリゾリンフォスファチジン酸 (LPA) について遺伝子多型解析による LPA 受容体と LPA 分子種のがん化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症化機序の解明研究

【研究】網羅的遺伝子解析によるがん関連疼痛(特になん化学療法誘発性末梢神経障害)の疼痛重症化因子および治療反応性規定因子についての探索研究

4. 研究成果

網羅的ゲノム (DNA) 情報と疾患コントロール (治療薬の選択) を結びつけ病態解明と治療の最適化を図る Precision Medicine (精密医療) は、特になん領域で発展している。本研究では緩和ケア領域におけるがん関連疼痛に対する精密医療を実現に向けた臨床研究を行った。【研究】疼痛重症化因子の P2Y₁₂ 受容体について、血小板凝集能を介した P2Y₁₂ 受容体機能 (ARU208 秒参照値) とがん開腹術後痛の重症度および鎮痛薬必要量の関連解析を行い、術中オピオイド使用量は P2Y₁₂ 受容体機能と負の相関を示し、術後痛の指標 (オピオイド使用量、術後痛 NRS 等) との相関は示されなかった。加えて、P2Y₁₂ 受容体上の遺伝子多型は術前冷刺激への侵害閾値低下とオピオイド反応性との関連が示されるものがあり、また、慢性疼痛の重症度と関連するものが発見された。【研究】神経障害性疼痛の発症・重症度規定因子であるリゾリン脂質 (LPA) に注目し、乳がん患者と卵巣がん患者でタキサン系化学療法剤を使用しながらがん化学療法誘発性末梢神経障害を発症している、あるいは、発症していない患者の血液検体から全ゲノムレベルの一塩基多型を計測し、LPA 受容体 1-6 の一塩基多型の関連解析を行い、コホートにより影響の方向性は異なるが LPA 受容体 1 の遺伝子多型が化学療法誘発性末梢神経障害の発症に関連することを明らかにした。【研究】網羅的一塩基多型解析 (genome-wide association study) によるがん関連疼痛(特になん化学療法誘発性末梢神経障害)の新たな疼痛重症化因子および治療反応性規定因子について探索し複数の新規分子 (LPA の産生酵素であるオートタキシン他) が発見された。これらの研究は、緩和ケア領域におけるがん関連疼痛に対する Precision Medicine (精密医療) の実現の礎となる可能性がある。

がん性疼痛は進行がんだけでなくがん治療に伴う痛みとして概念が整理された。疼痛の重症度機序に応じた新規鎮痛薬の開発が求められており、また、痛みが発症した際のオピオイド使用量には個人差が大きいため、患者個人に応じたオピオイド必要量の予測や疼痛重症化の予測が出来ればオピオイド必要量が適正化されると考えられる。本研究では、これらの目的に対して、遺伝子多型や血液中のバイオマーカー計測により実現できる可能性を示した。本邦ではがんの罹患率が2人に1人と極めて多く、本研究を基盤として臨床検査や新規鎮痛薬の実現できれば社

会的意義は極めて高いと言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsuchida Rikuhei, Tanabe Yuko, Nishizawa Daisuke, Ikeda Kazutaka, Abe Hiroaki, Inoue Reo, Kurano Makoto, Yatomi Yutaka, Tamura Kenji, Takano Toshimi, Shimizu Chikako, Uchida Kanji, Sumitani Masahiko	4. 巻 127
2. 論文標題 Genetic polymorphisms of lysophosphatidic acid receptor 1 are associated with the onset of taxane-induced peripheral neuropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 e43 ~ e46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2021.04.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	阿部 博昭 (Abe Hiroaki) (70822815)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	穂積 淳 (Hozumi Jun) (70824192)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	東 賢志 (Azuma Kenji) (80522292)	東京大学・医学部附属病院・特任助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------