

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791085

研究課題名(和文) 手術後痛における個人差の機序の解明とテーラーメイド鎮痛の確立

研究課題名(英文) Establishment of Personalized Analgesia for Postoperative Pain

研究代表者

杉野 繁一 (SUGINO SHIGEKAZU)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：00423765

研究成果の概要(和文): 手術後痛や麻薬による鎮痛の個人差について研究した。注目したのはミューオピオイド受容体遺伝子の一塩基多型のパターンである。研究の結果、われわれは8カ所の一塩基多型の独立ではない組み合わせによって構成されるハプロタイプが麻薬の副作用、とくに悪心嘔吐と関連することを突き止めた。この研究結果は手術前の遺伝子型の診断により、個人差の大きい術後の悪心嘔吐を予測できる可能性がある。

研究成果の概要(英文): We studied the individual differences in postoperative pain and opioid sensitivity. We focused on the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *oprm1* gene. We showed the associations of opioid-induced emesis with haplotypes of eight SNPs of *oprm1* gene. This new finding may contribute to prediction of the occurrence of nausea and vomiting in the preoperative period.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：外科臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：*oprm1* 遺伝子，ミューオピオイドレセプタ，一塩基多型(SNPs)，個人差，疼痛

## 1. 研究開始当初の背景

手術後の患者が知覚する痛みの大きさには、たとえ同じ術式であったとしても大きな個人差があり、鎮痛薬(局所麻酔薬, NSAIDs, 麻薬)の使用量や副作用出現の頻度も個々の患者によって大きな差がある。

麻薬(オピオイド)の投与の副作用には悪

心嘔吐、搔痒、傾眠、呼吸抑制、尿閉などがあるが、特に悪心嘔吐はオピオイド鎮痛を用いた手術患者で最もよく観察される副作用である。麻酔科医は可能な限りこうした副作用は軽減させなければならないが、用量依存性に発症するわけではないため、その予測には難渋している。そのため個々の患者に対す

る理想的な疼痛管理の提供は困難なことが多く、結果として周術期における患者の満足度を下げ、医療の質を低下させる。

こうした疼痛、鎮痛薬に対する個人差の機序の一部として、近年、遺伝的背景の違いが示唆されている。ヒトでは表現型の個体差に関して、SNPs(一塩基多型)の遺伝的多様性が原因の1つであると考えられている。

## 2. 研究の目的

麻薬(オピオイド)の受容体の1つであるミューオピオイドレセプタをエンコードする *oprm1* 遺伝子の一塩基多型(SNPs)を手術患者で検討する。*oprm1* 遺伝子は疼痛関連遺伝子の中で遺伝子多型がもっとも研究されている遺伝子であるが、オピオイドによる悪心嘔吐との関連は検討されていない。

## 3. 研究の方法

20-85歳でASA-PS分類が1-2である予定手術患者。術前診察時に研究について文書及び口頭による十分な説明を行い、患者様の自由意志による同意を得た。研究に組み入れた患者は麻酔導入前、麻酔中、術後のいずれかの時期に全血2mLを採血した。検体はその日の夜にゲノムDNAの抽出を行った。

われわれはHapMapデータベースの日本人のデータを用いて、*oprm1* 遺伝子のSNPsのうち、マイナーアレル頻度が10%以上でかつ連鎖不平衡定数が0.8以下である8つのtagSNPsを選んだ。つぎにゲノムDNAをTaqMan法によるリアルタイム定量PCRを用いて、各検体の遺伝子型の決定を行った。連鎖不平衡解析はHaploviewソフトウェアを用いて行った。SNPsの独立でない組み合わせ(ハプロタイプ)はPHASEソフトウェアを用いて推定した。

患者の臨床での検討項目は24時間後の副

作用の発症頻度、悪心嘔吐の重症度(0=悪心なし、1=軽度の悪心、2=重度の悪心、3=制吐剤の使用)とした。

## 4. 研究成果

tagSNPsの選択と連鎖不平衡定数を図1に示す。これらの8つのtagSNPsのうちrs4870266の変異は傾眠が増加した( $P = 0.03$ )。

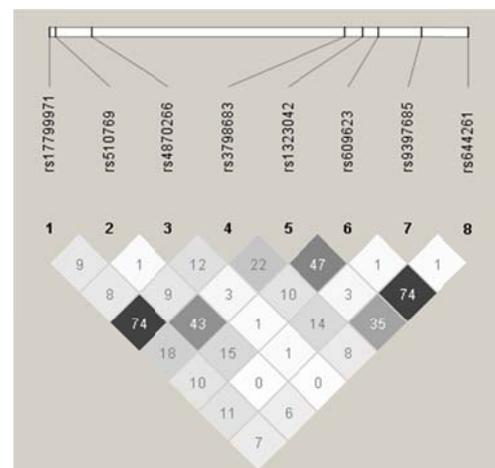


図1 8つのtagSNPsの連鎖不平衡定数( $r^2$ )のプロット

さらにわれわれはこれらの8つのtagSNPsを用いて17種のハプロタイプを推定した。頻度が多いものを順にH1, H2, H3, H4と定義した。H1はGGGAACAC, H2はAGGGACAC, H3はGGGAACGC, H4はAGAGACACであった。ハプロタイプ頻度は各々、0.33, 0.20, 0.10, 0.10であった。

H1からH4までの個々のハプロタイプを持つ患者とそれ以外である患者の5群で臨床症状との関連を検討した。悪心嘔吐の重症度はH3ハプロタイプで低かった(図2)。満足度VASはH3ハプロタイプで高かった。

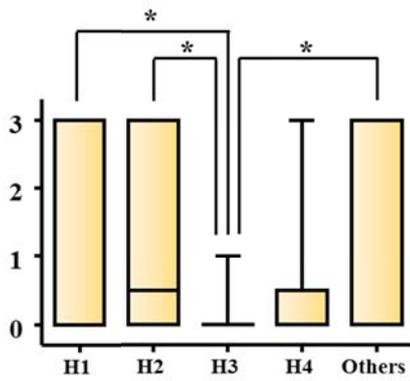


図2 悪心嘔吐の重症度とハプロタイプの関連

よって我々の研究成果をまとめると

1. oprm1 遺伝子の SNPs の 1 つである rs4870266 は術後の傾眠を予測できる可能性がある。
2. oprm1 遺伝子の 8 つの SNPs
 

rs1799971	(A>G)
rs510769	(G>A)
rs4870266	(G>A)
rs3798683	(G>A)
rs1323042	(C>A)
rs609623	(T>C)
rs9397685	(A>G)
rs644261	(C>G)

で構成される GGGAACGC ハプロタイプは悪心嘔吐の発症を減らす。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計3件)

1. Hayase T, Sugino S, Higuchi M, Kumeta Y, Yamakage M: Haplotypes in human mu-opioid gene associated with postoperative nausea and vomiting. The Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists 2010年10月16日~20日, 米国 San Diego 市
2. 早瀬知, 杉野繁一, 樋口美沙子, 久米田幸弘, 並木昭義: フェンタニル静脈内自己調節鎮痛法を用いた術後患者における  $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子の SNPs 解析. 2009年10月29日~31日, 浜松市
3. 樋口美沙子, 杉野繁一, 久米田幸弘, 川真田樹人, 並木昭義: 静脈内 PCA における  $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子 A118G 多型の影響. 第56回日本麻酔科学会総会. 2009年8月16日~18日, 神戸市

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

杉野 繁一 (SUGINO SHIGEKAZU)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：00423765

### (2)研究協力者

並木 昭義 (NAMIKI AKIYOSHI)

札幌医科大学・医学部・名誉教授

早瀬 知 (HAYASE TOMO)

札幌医科大学・医学部・大学院生

樋口 美沙子 (HIGUCHI MISAKO)

市立小樽病院・医師

久米田 幸弘 (KUMETA YUKIHIRO)

札幌医科大学・医学部・臨床教授

齊藤 嘉津彦 (SAITOU KATSUHIKO)

北海道薬科大学・薬学部・准教授

守屋 寛之 (MORIYA HIROYUKI)

北海道薬科大学・薬学部・助教

黒澤 菜穂子 (KUROSAWA NAHOKO)

北海道薬科大学・薬学部・教授