

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390377

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛の発症と治療に関わる遺伝子多型の同定

研究課題名(英文) Identification of genetic polymorphisms associated with onset of neuropathic pain and therapeutic efficacy

研究代表者

池田 和隆 (IKEDA, Kazutaka)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・参事研究員

研究者番号：60281656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛は、その発症脆弱性や治療薬反応性が患者ごとに大きく異なり、治療が極めて難しい。本研究では、下顎枝矢状分割術は術式が確立しており手術で同程度の侵襲が与えるにもかかわらず、手術後に末梢神経障害が発症する患者としない患者がいることに注目し、末梢神経障害発症脆弱性に関わる遺伝子多型を360症例においてゲノムワイドに調べた。その結果、知覚神経鈍麻出現がARID1BとZPLD1遺伝子の多型と、感覚異常出現がMETTL4遺伝子の多型とそれぞれ関連することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Huge individual differences in vulnerability to neuropathic pain and in responsibility to its therapy hamper effective therapy for neuropathic pain. In the present study, we focused on bilateral sagittal split ramus osteotomy (BSSRO) which is a common orthognatic surgical procedure and causes peripheral nerve disturbances in some patients and not in the others. We conducted genome wide association study in 360 patients and found associations between genetic polymorphisms located in the ARID1B and ZPLD1 genes and hypoesthesia and between a genetic polymorphism in the METTL4 gene and dysesthesia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：神経障害性疼痛 ゲノムワイド関連研究 発症脆弱性 遺伝子多型 オーダーメイド医療 抗がん剤 末梢神経障害 治療薬反応性

1. 研究開始当初の背景

疼痛は人の QOL を低下させる大きな要因である。特に、神経障害性疼痛は、罹患率が高いにもかかわらず難治性であり、その病態の解明や治療法の改善が強く望まれている。一方、神経障害性疼痛の発症には大きな個人差がある。例えば、帯状疱疹発症者の内で約 10% は帯状疱疹後神経痛を発症するが、残りの約 90% では発症しない。また、治療薬の反応性にも大きな個人差がある。そのため、ドッグチャレンジテストなどによって労力、時間、コストをかけて適切な治療薬を探し当てる作業が必要である。つまり、神経障害性疼痛では、発症脆弱性および治療薬反応性に大きな個人差があり、この個人差が治療を困難にしている重要な一因である。

研究代表者(池田)は、基盤研究 B や厚生労働省研究班などにおいて、疼痛感受性や術後痛に対する鎮痛薬感受性における個人差の遺伝子メカニズムを研究してきた。その結果、オピオイド性鎮痛薬の主要標的であるミューオピオイド受容体(MOP)や鎮痛薬のシグナルを仲介する G 蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネルの遺伝子配列の違いによって、オピオイド性鎮痛薬の効果が異なることを、ヒト及びマウスで明らかにした。これらの成果により、手術後に必要な鎮痛薬量を遺伝子多型解析によって予測することが可能になりつつあった。さらに、これらのサンプル 350 例を用いて、ゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、疼痛および鎮痛薬の感受性と関連する遺伝子多型を網羅的に同定しつつあった。

上記の手術後の患者では、その約半数において末梢神経障害が出現する。末梢神経障害発症脆弱性は、神経障害性疼痛の発症脆弱性と類似する可能性が考えられる。また、これらのサンプルでは、本研究開始前に 30 万以上の遺伝子多型が既に判定されている。そこで、末梢神経障害に関する臨床データをカルテ調査によって収集し、既存の遺伝子多型判定結果との間の関連を解析することで、末梢神経障害発症脆弱性関連遺伝子多型を網羅的に同定できると考えた。

2. 研究の目的

術後の末梢神経障害の発症脆弱性関連遺伝子多型を網羅的に同定することを目的とした。

3. 研究の方法

東京歯科大学水道橋病院にて下顎枝矢状分割術を受けた 360 症例を対象とした。本症例では、血液サンプルから DNA が精製されており、イルミナ社製 iScan システムを用いた 30 万以上の遺伝子多型の判定が既になされ

ていた。

本症例の神経症状をカルテ調査によって収集する。カルテ調査は、研究分担者(福田)の指導の下、研究代表者の研究室の研究生である青木謙典歯科医と小林大輔歯科医が行った。なお、これらの症例では、術後 7 日目のオトガイ部および下唇部の知覚神経鈍麻、術後 4 週目での異常感覚の発現の有無について評価されていた。知覚神経鈍麻に関しては、SW テスト(種々の太さのナイロンモノフィラメントを皮膚表面に圧接して知覚障害の程度を調べるテスト)を用いた。異常感覚については日本語版マギル疼痛質問票を用いた自覚症状の聴取がなされた。

知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度と臨床データ(性別、年齢、骨片移動量、出血量、手術時間、麻酔時間)の関連性を調べるためにロジスティック解析を行った。症例を 120 ごとに 3 群に分け、2 群でゲノムワイド関連解析を 2 回行い、残り 1 群で検証試験を行うことで、末梢神経障害の発症と関連する遺伝子多型を網羅的に同定した。

4. 研究成果

知覚神経鈍麻を認めた患者は 51 例(16.8%)、異常感覚を認めた患者は 149 例(49.2%)であった。GWAS に先だって知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度と臨床データ(性別、年齢、骨片移動量、出血量、手術時間、麻酔時間)の関連性を調べるためにロジスティック解析を行ったが、いずれの項目において有意な関連性は認めなかった。

そこで、知覚神経鈍麻出現と感覚異常出現に関して GWAS を行った。モデルごとの解析結果を図 1, 2 に示す。三段階の解析の結果、知覚神経鈍麻出現が *ARID1B* と *ZPLD1* 遺伝子の多型と、感覚異常出現が *METTL4* 遺伝子の多型とそれぞれ関連することが明らかになった。

手術後の末梢神経障害発症脆弱性と関連する遺伝子多型をゲノムワイドに探索した研究は、世界において本研究が初めてである。また、今回見出された多型は、疾患などの表現型と関連することは今まで報告されていない。これらの多型を手術の前に調べることにより、患者における末梢神経障害発症のリスクを予測し、術式を変更したり早期から末梢神経障害治療薬の投与を行うなど、テーラーメイド医療が可能となると期待される。また、これらの多型は様々な神経障害性疼痛の発症脆弱性とも関係する可能性があるため、今後の神経障害性疼痛発症の遺伝子メカニズムの解明や発症脆弱性の予測技術の開発などに繋がることも期待できる。

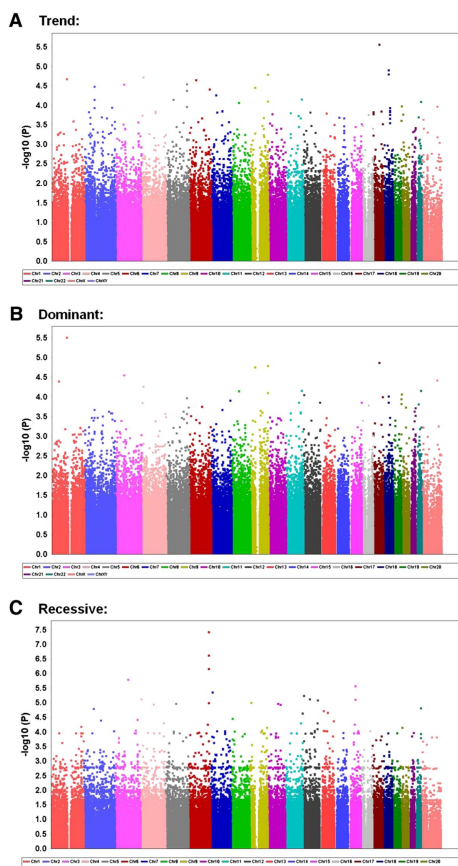


図 1 : 知覚神経鈍麻出現の GWAS 結果

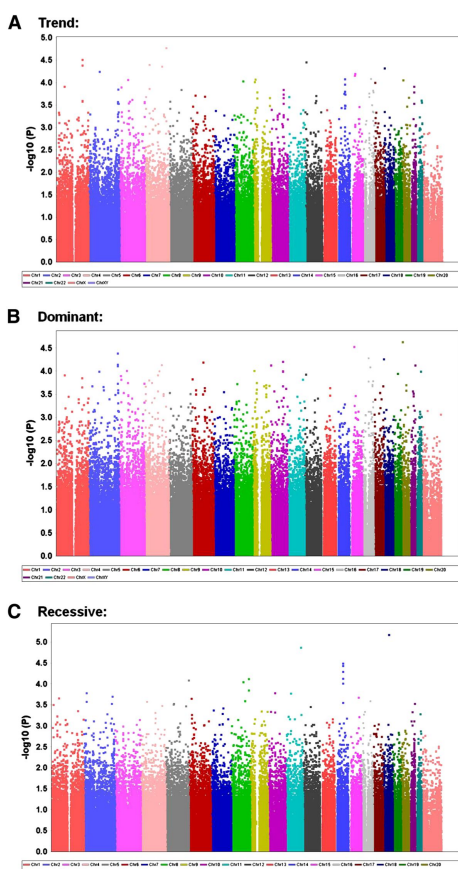


図 2 : 感覚異常出現の GWAS 結果

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 51 件より抜粋)

1. *Iwahashi K, Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, Onozawa Y, Nagahori K, Fukamauchi F, Ikeda K, Ishigooka J. Haplotype analysis of GSK-3beta gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and non-responders. *Clinical Neuropharmacology* in press. 査読有
2. Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Yano-Umeda S, Takeda M, *Ikeda K. Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *J Addict Res Ther* in press. 査読有
3. Aoki Y, Yoshida K, Nishizawa D, Kasai S, Ichinohe T, *Ikeda K, Fukuda K. Factors that affect intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain following orthognathic surgery for mandibular prognathism. *PLoS ONE* 9:e98548. 査読有
4. Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, *Ikeda K (2014) Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry* 19:55-62. 査読有 doi: 10.1038/mp.2012.164.
5. 天野功二郎, 西澤大輔, 福田謙二, 林田真和, *池田和隆 (2014) オピオイド感受性関連遺伝子多型を考慮した疼痛治療. *日本臨床* 72:613-617. 査読無
6. *Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Hasegawa R, Yamamoto T, Hagino Y, Takamatsu Y, Imai K, Koga H, Mishina M Ikeda K (2013) Involvement of the N-methyl-D-aspartate receptor GluN2D subunit in phencyclidine-induced motor impairment, gene expression, and increased Fos immunoreactivity. *Mol Brain* 6:56. 査読有 doi: 10.1186/1756-6606-6-56.
7. Kobayashi D, Nishizawa D, Takasaki Y,

- Kasai S, Kakizawa T, *Ikeda K, Fukuda K (2013) Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy. *Mol Pain* 9:34. 査読有
doi: 10.1186/1744-8069-9-34.
8. Kasai S, *Ikeda K (2013) Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. *J Pain* 14:648-661. 査読有
doi: 10.1016/j.jpain.2013.01.773.
 9. Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, *Ikeda K (2013) Association between genetic polymorphisms in Cav2.3 (R-type) Ca²⁺ channels and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *PLoS ONE* 8:e70694. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0070694.
 10. Aoki Y, Nishizawa D, Kasai S, Fukuda K, Ichinohe T, Yamashita S, *Ikeda K (2013) Association between the variable number of tandem repeat polymorphism in the third exon of the dopamine D4 receptor gene and sensitivity to analgesics and pain in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Neurosci Lett* 542:1-4. 査読有
doi: 10.1016/j.neulet.2013.02.039.
 11. Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K, Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Ozaki N, Nabeshima T, Miyamoto Y, *Nitta A (2013) Functional analysis of deep intronic SNP rs13438494 in intron 24 of PCLO gene. *PLoS ONE* 8(10):e76960. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0076960.
 12. Shinohara M, *Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M (2013) ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 80:1571-1576. 査読有
doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f18d8.
 13. Sugaya N, Kobayashi T, *Ikeda K (2013) Role of GIRK channels in addictive substance effects. *J Drug Alcohol Res* 2:1-11. 査読有
 14. *福田謙一, 青木謙典, 西澤大輔, 林田眞和, 一戸達也, 池田和隆 (2013) テーラーメイド疼痛治療を開始して. *臨床薬理* 44:229-232. 査読無
 15. Sato A, Mizuguchi M, *Ikeda K (2013) Social interaction test: a sensitive method for examining autism-related behavioral deficits. *Protocol Exchange* 査読無
doi:10.1038/protex.2013.046.
 16. Ohara A, Kasahara Y, Yamamoto H, Hata H, Kobayashi H, Numachi Y, Miyoshi I, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K, *Sora I (2013) Exclusive expression of VMAT2 in noradrenergic neurons increases viability of homozygous VMAT2 knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 432:526-532. 査読有
doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.014.
 17. Moriyama A, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Nagashima M, Katoh R, *Ikeda K (2013) Association between genetic polymorphisms of the beta₁-adrenergic receptor and sensitivity to pain and fentanyl in patients undergoing painful cosmetic surgery. *J Pharmacol Sci* 121:48-57. 査読有
 18. Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, *Ikeda K, Mizuguchi M (2012) Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* ncomms2295. 査読有
doi: 10.1038/ncomms2295.
 19. Ella E, Sato N, Nishizawa D, Kageyama S, Yamada H, Kurabe N, Ishino K, Tao H, Tanioka F, Nozawa A, Chen R, Shinmura K, Ikeda K, *Sugimura H (2012) Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese. *J Hum Genet* 57:385-390. 査読有
doi: 10.1038/jhg.2012.40.
 20. Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, *Ikeda K (2012) Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. *Jpn J Neuropsychopharmacol* 32:165-167. 査読有
 21. *林田眞和, 福田謙一, 西澤大輔, 池田和隆 (2012) 遺伝子多型とオピオイド感受性 - mu-オピオイド受容体遺伝子 A118G 多型を中心に - . *臨床麻酔* 36(11):1591-1598. 査読無
 22. *林田眞和, 福田謙一, 西澤大輔, 池田和隆 (2012) 遺伝子多型が疼痛治療におけるオピオイド必要量に及ぼす影響

- mu-オピオイド受容体遺伝子の A118G 多型を中心として. *Practice of Pain Management* 3:174-177. 査読無
23. Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Sánchez-Blázquez P, *Mico JA (2012) Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:151-162. 査読有
 24. 井手聡一郎, 南雅文, *池田和隆 (2012) 痛み感受性の遺伝的要因. *ペインクリニック* 33(1):67-74. 査読無
doi: 10.1017/S1461145711001842.
 25. *Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2011) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by different classes of antidepressants. *PLoS ONE* 6:e28208. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0028208.
 26. Sugaya N, Haraguchi A, Ogai Y, Senoo E, Higuchi S, Umeno M, Aikawa Y, *Ikeda K (2011) Family dysfunction differentially affects alcohol dependence and drug dependence: a view from the Addiction Severity Index in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 8:3922-3937. 査読有
doi: 10.3390/ijerph8103922.
 27. *Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y (2011) Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery - Is it affected by polymorphism of the mu-opioid receptor? *Anesth Prog* 57:145-149. 査読有
doi: 10.2344/0003-3006-57.4.145.
 28. Han W, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, *Ikeda K (2011) Inhibitory role of inducible cAMP early repressor (ICER) in methamphetamine-induced locomotor sensitization. *PLoS ONE* 6:e21637. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0021637.
 29. Ide S, Minami M, Uhl GR, Satoh M, Sora I, *Ikeda K (2011) (-)-Pentazocine induces visceral chemical antinociception, but not thermal, mechanical, or somatic chemical antinociception, in mu-opioid receptor knockout mice. *Molecular Pain* 7:23. 査読有
doi: 10.1186/1744-8069-7-23.
 30. Aoki J, *Iwahashi K, Ishigooka J, Ikeda K (2011) Association study on catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met gene polymorphism and NEO-FFI. *Psychiatry Res* 187:312-313. 査読有
doi: 10.1016/j.psychres.2010.09.015.
 31. *Kasai S, Ikeda K (2011) Pharmacogenomics of the human mu-opioid receptor. *Pharmacogenomics* 12:1305-1320. 査読有
doi: 10.2217/pgs.11.68.
 32. *池田和隆 (2011) 脳内報酬系の分子メカニズム. *日本神経精神薬理学雑誌* 31:263-266. 査読有
 33. *池田和隆 (2011) 依存性薬物作用の解明が拓く新しい精神医学. *精神医学* 53(12):1189-1194. 査読有
- [学会発表](計 109 件より抜粋)
1. *Ikeda K (2013) Involvement of G protein-activated inwardly rectifying potassium (GIRK) channel in substance dependence. [招待講演] CINP Special Congress on Addiction and Mental Health, Kuala Lumpur, Malaysia [2013/10/02]. (基調講演)
 2. *Ikeda K, Hagino Y, Kasai S, Yamamoto H (2013) NMDA receptor channel subunit GluN2D as a key target of phencyclidine. [招待講演] 3rd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Beijing, China [2013/09/13].
 3. *Ikeda K, Nishizawa D, Kasai S (2012) Genetic mechanisms underlying sensitivity to pain and analgesics: genetically programmed systems inducing primitive emotion. [招待講演] Pain-related emotion, Central Neuraplasticity in Sensory-Emotional Link, Neuroscience 2012 Satellite Symposium, 岡崎 [2012/09/13]
 4. *Ikeda K, Nishizawa D, Takamatsu Y, Sugaya N, Kobayashi T (2012) Effects of pharmacotherapeutics inhibiting GIRK channels in drug and alcohol dependence. [招待講演] Symposium53, New perspectives on the pharmacotherapy of substance dependence: Translating methods and medications from other therapeutic areas, 2012 ISBRA World Congress, 札幌 [2012/09/11]
 5. *Ikeda K (2012) Attention deficit/hyperactivity disorder like behaviors in mice lacking dopamine

- transporter. [招待講演] 2012 International Congress of Korean Federation of Pharmaceutical Societies, Jeju, Korea [2012/04/20]
6. *Ikeda K (2011) GIRK channels as candidate targets for pharmacotherapy of drug and alcohol dependence. [招待講演] The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd), Seoul, Korea [2011/09/23]

〔図書〕(計6件より抜粋)

1. Ogai Y, Chin F, Ikeda K (2012) Assessment of craving to predict relapse in patients with substance abuse/dependence. In: Advances in Psychology Research. Vol. 88 (Alexandra M. Columbus, ed), pp225-234. New York: Nova Science Publishers.
2. 池田和隆 (2012) 幻覚剤あれこれ. In: TEXT 精神医学: 14 精神作用物質による精神および行動の障害, COLUMN (加藤進昌, 神庭重信, 笠井清登), pp211. 東京: 株式会社南山堂.

〔産業財産権〕

出願状況 (計3件)

名称: 各種鎮痛関連遺伝子解析による薬物感受性の評価方法
発明者: 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一
権利者: (公財)東京都医学総合研究所
種類: 特許
番号: 特願 2011-288940
出願年月日: 平成 23 年 12 月 28 日
国内外の別: 国内

名称: サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価方法
発明者: 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一
権利者: (公財)東京都医学総合研究所
種類: 特許
番号: 特願 2011-217104
出願年月日: 平成 23 年 9 月 30 日
国内外の別: 国内

名称: アドレナリン受容体遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価
発明者: 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一
権利者: (公財)東京都医学総合研究所
種類: 特許
番号: 特願 2011-191861
出願年月日: 平成 23 年 9 月 2 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
公益財団法人東京都医学総合研究所ホームページ
<http://www.igakuken.or.jp/>
依存性薬物プロジェクトホームページ
<http://www.igakuken.or.jp/abuse/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 和隆 (IKEDA, Kazutaka)
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・参事研究員
研究者番号: 60281656

(2) 研究分担者

有田 英子 (ARITA, Hideko)
日本大学・医学部・兼任講師
研究者番号: 10114357

笠井 慎也 (KASAI, Shinya)
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員
研究者番号: 20399471

井関 雅子 (ISEKI, Masako)
順天堂大学・医学部・臨床教授
研究者番号: 80221076

福田 謙一 (FUKUDA, Kenichi)
東京歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号: 80228907

西澤 大輔 (NISHIZAWA, Daisuke)
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主任研究員
研究者番号: 80450584

(3) 連携研究者

有波 忠雄 (ARINAMI, Tadao)
筑波大学・人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 10212648