

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590540
 研究課題名 (和文) オピオイド鎮痛薬関連遺伝子多型情報の個別化疼痛緩和治療への有用性
 研究課題名 (英文) The usefulness for pharmacogenetic informations of opioid analgesics in the individualized pain therapy
 研究代表者
 大橋 京一 (OHASHI KYOICHI)
 大分大学・医学部・教授
 研究者番号：20137714

研究成果の概要：オピオイド鎮痛薬の薬効には大きな個人差があり、オピオイド鎮痛薬の関連遺伝子多型が関与している可能性がある。オピオイド鎮痛薬を使用している癌患者において、鎮痛効果ならびに眠気、嘔気・嘔吐、便秘の副作用に及ぼす μ オピオイド受容体 (OPRM1) 遺伝子多型 (17C>T, 118G>A)、MDR1 (3435C>T) の影響について検討した。オピオイド鎮痛薬投与により VAS は有意に減少したが、VAS の減少率は OPRM1 遺伝子型間に差異を認めなかった。一方、眠気、嘔気・嘔吐の出現率は 118G/G 群において認められなかった。OPRM1 遺伝子型の G アレル群の頻度は白人 (2～3%) に比し高く、日本人においてはオピオイド鎮痛薬の薬効、副作用の発現に関与する重要な遺伝子であると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：ゲノム、薬物反応性、オピオイド

1. 研究開始当初の背景

WHO方式癌疼痛療法の普及に伴い、モルヒネ等のオピオイド鎮痛薬の使用頻度が増してきた。さらに、最近になりモルヒネに加え、複数のオピオイド鎮痛薬が臨床使用可能となった。しかしながら、オピオイド鎮痛薬の鎮痛効果と副作用の出現には大きな個人差が存在しているため、経験的な匙加減で投与量を決定しているのが現状である。

モルヒネは、肝の UDP-glucuronyl transferase (UGT) の isoform である 2B7 に

よりグルクロン酸抱合され、活性代謝物である morphine-3-glucuronic acid (M3G) と morphine-6-glucuronic acid (M6G) となる。UGT2B7 には 802 番目の塩基が C から T へ変異する UGT2B7*2 が認められ、アミノ酸変異を生じる (Carrier et al, Biochem Biophys Res Commun, 2000)。少数例のヒト肝ミクロゾームを用いたモルヒネ代謝実験ではこの変異に起因する表現型の差を認めていない (Bhasker et al, Pharmacogenetics, 2000)。しかし、我々は癌患者において血中 M3G/モル

ヒネ濃度比を UGT2B7 活性の指標として検討したところ、経口投与時、点滴静注時ともに10倍以上の個人差を認めた (Tateishi et al, Int J Clin Pharmacol Res, 2003)。さらにUGT2B7*2 のホモ型変異で M3G/モルヒネ濃度比が有意に低くなることが明らかになった (Furuta et al, Clin Pharmacol Ther, 2003)。しかし、その差は極めて僅かであり、UGT2B7 のみでモルヒネの個人差は説明がつかないが、さらに我々は UGT2B7 のプロモーター領域に新しい遺伝子変異を見だし、M3G/モルヒネ濃度比の相関を報告している (Tateishi et al, 2003)。

モルヒネ疼痛治療上問題となる副作用の悪心・嘔吐および眠気は頻度が高い。モルヒネの中枢作用は、脳内オピオイド受容体 (μ 受容体) を介し、オピオイド鎮痛薬の鎮痛、依存形成に重要な役割を果たしている (Ikeda et al. Tr Pharmacol Sci, 2005)。この μ 受容体遺伝子である OPRM1 には 20 以上の SNP が報告されている (Lotsch et al, Mol Med 2005)。我々は OPRM1 の 118A/G 変異群において、モルヒネ血中濃度が低いにも関わらず副作用の出現頻度が高いことを報告している (立石ら, 臨床薬理 2005)。しかし、オピオイド鎮痛薬の薬物体内動態や薬力学に関する臨床薬理的検討は充分なされていないために、科学的根拠に基づいた癌疼痛緩和療法が行われていないのが現状である。また、オピオイド鎮痛薬の作用発現には脳内移行が必要であり、P-糖蛋白を含む薬物トランスポーターが関与している。MDR1 knockout マウスではモルヒネの脳内濃度が上昇することが認められている (Lotsch et al., J Neurochem 2002) が、ヒトにおける MDR1 の関与については不明である。本研究の研究目的の一つである。今後、個別化薬物治療に向けて遺伝子多型の機能解析並びに薬物動態と臨床薬理試験を結びつけたエビデンスを集積してゆくことが重要である。

2. 研究の目的

癌疼痛療法においてオピオイド鎮痛薬の重要性が増しているが、薬効には大きな個人差が認められている。今後、個別化薬物治療に向けて遺伝子多型の機能解析並びに薬物動態と臨床薬理試験を結びつけたエビデンスを集積してゆくことが重要である。申請者はモルヒネの薬物代謝酵素 UGT2B7 活性に大きな個人差を認め、UGT2B7 の遺伝子多型の関与を明らかにした。しかし、オピオイド鎮痛薬の脳内移行に関与する P-糖蛋白を含む薬物トランスポーター、並びに脳内オピオイド μ 受容体遺伝子 OPRM1 の臨床的有用性については充分明らかになっていない。本研究では、ヒトにおけるオピオイド鎮痛薬の薬効、有害反応について薬物動態-薬力学 (PK-PD)

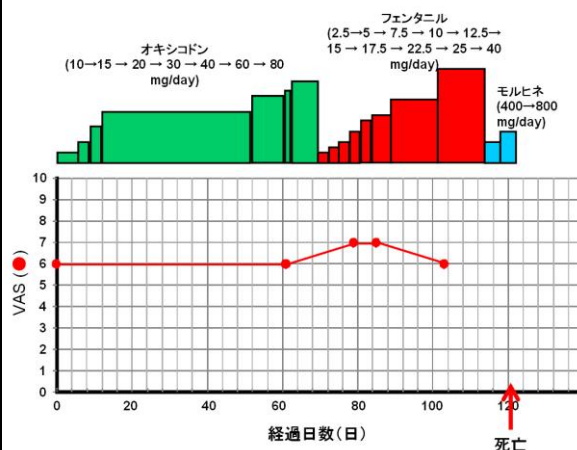
解析並びにモルヒネ関連遺伝子多型情報をもとに、オピオイド鎮痛薬投与の個別化をはかる科学的根拠を与えることであり、この目的に向かって検証試験を行う予定である。本研究は疼痛緩和療法に新たな視点を組み込み、社会的に大きな貢献を果たすものである。さらに、本研究の結果を発展させることにより新たなオピオイド鎮痛薬の創薬に発展させることが可能である。

3. 研究の方法

本研究は3省の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題に対応するための指針」に則った遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を受けてから実施した。また、本研究の臨床試験は、臨床試験実施施設における臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。本研究は期間中に下記の3試験を実施した。

- (1)OPRM1 遺伝子多型 (-172G/T, 118G>A) の PCR-RFLP 法による測定系を確立し、確認のために Direct Sequencing 法を用いた。日本人の OPRM1 遺伝子多型 (-172G/T, 118G>A) 頻度を求めるため、248 名の健康者の DNA を測定し、白人の Allele 頻度と比較した。
- (2)静岡県立総合病院に入院中でオキシコドン徐放錠ないしフェンタニル経皮吸収剤の投与を受けている肺癌患者 (43 症例) から文書による同意を取得した。両薬剤投与開始前と投与後 (投与期間: 42.2±59.0 日、平均値±標準偏差) において visual analog scale (VAS) により評価した疼痛の程度、ならびに眠気、嘔気・嘔吐と便秘の有無を調査した。
- (3)オピオイド鎮痛薬を多量に使用し、鎮痛効果が無効であった肺癌患者 (57 歳、男性) について同意取得の後、OPRM1 の全塩基配列を Direct Sequencing 法により解析を行った。本患者のオピオイド鎮痛薬の使用経緯は Fig. 1 のごとくである。

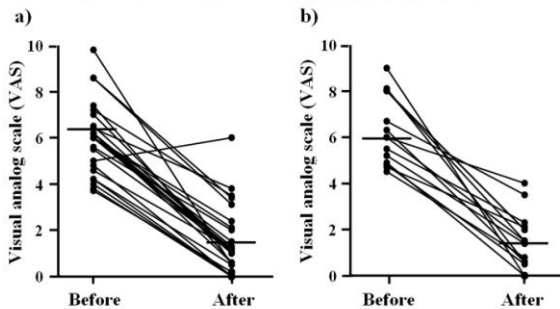
Fig.1 本症例におけるオピオイド鎮痛薬の投与量とVASの推移



4. 研究成果

(1)日本人における OPRM1 遺伝子多型頻度は、118A>G における A/A 群は 34%, A/G 群は 49%, G/G 群は 16%であった。また、G の Allele 頻度は 41%であった。-172G/T においては G/G 群は 80%, G/T 群は 19%, T/T 群は 1%であった。T の Allele 頻度は 10%であった。日本人の 118 G Allele 頻度は白人(約 15%)に比し高頻度であり、人種差を認めることが示唆される。-172 T Allele 頻度についての日本人の報告は初めてであり、白人(4%)より若干高値であった (Fig. 2)。

Figure 2 オキシコドン(a), フェンタニル(b) 投与前後の疼痛(vas)の比較

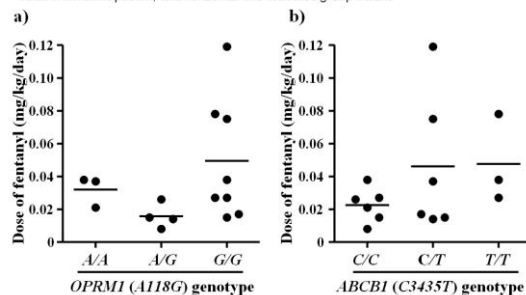


(2)対象患者における OPRM1 遺伝子型 (118 A/A, G/A, G/G) の出現頻度は、それぞれ 35%, 44%および 28%であった。また OPRM1 17C>T については全症例が C/C であった。オピオイド鎮痛薬投与により VAS は 6.46 ± 1.54 から 1.62 ± 1.42 に有意に減少した。

VAS の減少率は A/A が $75.4 \pm 18.1\%$ 、A/G が $66.8 \pm 32.1\%$ 、G/G が $81.6 \pm 8.7\%$ と遺伝子型間に差異を認めなかった。一方、眠気の出現率は A/A と A/G でそれぞれ 31 および 32%であったのに対し G/G では 0%であった。また嘔気・嘔吐の出現率は A/A と A/G でそれぞれ 31 および 21%に対し G/G では 0%であり、G/G におけるそれらの副作用出現率は低値を示す傾向が認められた。また便秘の出現率には遺伝子型間に差異は認められなかった。

(3)OPRM1 の遺伝子解析を Direct Sequencing 法により行った (Fig. 3)。

Figure 3 Dose of fentanyl in the patients according to OPRM1 118A/A, A/G and G/G genotype (a), and to ABCB1 3435C/C, C/T and T/T genotype. Each point represents the value from each patient, and horizontal line indicates group mean.



その結果、5'flanking region に 2 か所の欠

損 (-2028 "C" del, -488 "G" del) および Exon 1 の-172G>T および 118A>G においてヘテロ型の変異を見出した。さらに Intron 2 において 2 か所のヘテロ型変異 (IVS2 134A>G, IVS2 691G>C) を有することが明らかとなった。本症例においても、118A>G の変異を有していた。一方、本研究により見いだされた Exon 1 の-172G>T の変異については、特発性てんかんに関連するとの報告がなされている。本症例においてオピオイド鎮痛薬の投与によっても十分な徐痛が得られなかった要因に OPRM1 の遺伝子多型が一部関与する可能性が示唆された。

本研究の成果をまとめると、OPRM1 遺伝子多型 (118G>A) はアミノ酸変異 (N40D) を伴う SNP であり、このミスセンス変異により受容体のリガンドに対する親和性が変化すると考えられ、オピオイド鎮痛薬の鎮痛効果並びに副作用発現頻度に影響を及ぼす可能性が認められた。日本人の G Allele 頻度は白人に比して高く、オピオイド鎮痛薬の使用にあたって考慮すべき一因になるであろう。今後さらに症例を追加することにより、遺伝子多型情報に基づくオピオイド鎮痛薬の個別化投与指針の設定が可能になると期待される。

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 2 件)

- ① 大橋京一、立石正登、内田信也、モルヒネの Pharmacogenetics - 癌疼痛緩和療法の個別化に向けて -、「臨床薬理の進歩」、28 巻、35-41、2007、有
- ② 大橋京一、今井浩光、ファーマコゲノミクスの臨床薬理学からみた最前線、19-1、13-17、2008、無

[学会発表] (計 4 件)

- ① 内田信也、オピオイド鎮痛薬の鎮痛効果および副作用発現に及ぼす μ オピオイド受容体遺伝子多型の影響、第 28 回日本臨床薬理学会、2008.11.28、栃木県宇都宮市
- ② Shinya Uchida、Influence of μ -opioid receptor polymorphism on adverse drug effect of oxycodone and fentanyl in Japanese lung cancer patients、The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics、July. 27-Aug. 1, 2008、Canada
- ③ 内田信也、オキシコドンとフェンタニルの μ オピオイド受容体結合、鎮痛効果および体内動態、第 118 回日本薬理学会関東部会、

2008. 6. 7、東京

- ④ 武田孝平、オキシコドンおよびフェンタニルの体内動態、オピオイド受容体結合と鎮痛効果、第54回日本薬学会東海支部大会、2008. 7. 5、名古屋

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大橋 京一 (OHASHI KYOICHI)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：20137714

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

野口 隆之 (NOGUCHI TAKAYUKI)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：90156183

伊藤 寛晃 (ITO HIROAKI)

静岡県立静岡がんセンター・がん研究所・

副医長

研究者番号：7443447

内田 信也 (UCHIDA SHINYA)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：80372522

今井 浩光 (IMAI HIROMITSU)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：30398250

立石 正登 (TATEISHI MASATO)

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：20446123