

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590542

研究課題名（和文） モルヒネの薬効・有害反応の個体差の原因となる因子の解明

研究課題名（英文） Factors causing interindividual variability in response to morphine

研究代表者

藤田 健一（FUJITA KEN-ICHI）

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：60281820

研究成果の概要：モルヒネの投与により誘発される薬物有害反応に対する遺伝子多型の影響について調べた。経口モルヒネ製剤（MS コンチン）による疼痛緩和治療を受けた 32 名のがん患者について、モルヒネによる有害反応とモルヒネの代謝や輸送に関連する UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT) 2B7 遺伝子 (*UGT2B7*) および P-糖たんぱく遺伝子 (*ABCB1*)、およびモルヒネの薬効に関連する μ オピオイド受容体遺伝子 (*OPRM1*) の遺伝子多型との関連を調査した。モルヒネを投与した患者における疲労の頻度(グレード 1～3)は、*ABCB1* 遺伝子の 1236 番目の塩基が T/T である遺伝子型を有する場合、または 2677 番目と 3435 番目の塩基のディプロタイプが TT/TT である場合に他の遺伝子型、ディプロタイプを有する場合と比較して有意に低かった。モルヒネによる吐き気の頻度(グレード 1～3)は、*UGT2B7**2 を持たない場合に他の場合と比較して有意に高かった。嘔吐の頻度(グレード 1～3)は *ABCB1* 遺伝子の 2677 または 3435 番目の塩基の遺伝子型が G または C を有する場合に持たない場合と比較して有意に高かった。本研究結果は、薬理遺伝学的なアプローチによりモルヒネの投与によって誘発される有害反応のリスクを予測しうることを示す。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
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：モルヒネ，薬理遺伝学，薬物有害反応，*ABCB1*，*OPRM1*，*UGT2B7*

1. 研究開始当初の背景

モルヒネはがん疼痛緩和医療において広く使用され、もっとも重要な薬物と認識されている。しかしながら、モルヒネの薬効や薬物有害反応には大きな個体差が存在する。例えば、1日に 2000 mg 以上のモルヒネを投与

しても安定した疼痛コントロールが不可能な患者が存在する一方で、1日に 10mg のモルヒネの投与により重篤な傾眠や悪心・嘔吐などモルヒネ不耐性の有害反応を示す患者も存在する。こういった状況の中でモルヒネによるがん疼痛緩和医療には個別化の必要性

が強く求められている。しかし、モルヒネに対する応答の個体差の原因を追及する研究はほとんどなされておらず、臨床の現場においては未だ、モルヒネの投与量や投与スケジュールは、患者の臨床症状の経過を観察しながら医師の経験を頼りに、試行錯誤を繰り返し調整されているのが現状である。

モルヒネに対する応答の個体差の原因としては、薬力学的（ファーマコダイナミクス）な要因と薬物動態学的（ファーマコキネティクス）な要因が考えられる。モルヒネは、生体内で μ オピオイド受容体 (OPR) に結合して薬理作用や有害反応を惹起すると報告されている。OPR にはいくつかのサブタイプが存在し、主として OPRM1 がモルヒネの鎮痛作用に関与する。OPRM1 はまた、モルヒネの有害反応である呼吸抑制、多幸感また消化管運動の低下にも関与すると言われている。これまでに OPRM1 遺伝子にはいくつかの SNP が存在することが報告されている。これらの SNP とモルヒネの薬効や受容体シグナル伝達の関係が調べられつつあるが、モルヒネに対する応答の大きな個体差を説明するには至っていない。

一方、モルヒネは投与後体内においてグルクロン酸抱合を受けて活性化されるため、このグルクロン酸抱合体の体内動態がモルヒネの薬効と深く関係しているとされている。モルヒネのグルクロン酸抱合に関与するグルクロン酸転移酵素は、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B7 (UGT2B7) であることが報告されている。UGT2B7 遺伝子においてもいくつかの SNP の存在が明らかにされ、モルヒネの抱合活性との関連性が調べられつつある。これまでにモルヒネに対する応答性の異なる 2 名の患者について、OPRM1 と UGT2B7 の遺伝子多型が存在するか否かが検討された。しかしながら患者数が少ないことから、結論は導き出されていない。

P 糖タンパク質として知られる ABCB1 は血液脳関門や消化管などに発現し薬物の排出に関与している。モルヒネは ABCB1 の基質であるため、モルヒネの動態は ABCB1 遺伝子の SNP の影響を受けると考えられる。これまでに ABCB1 遺伝子の多型やハプロタイプに関しては様々な研究がなされている。Sai らは、日本人における ABCB1 遺伝子のハプロタイプを網羅的に解析した。現状では、これらの多型、ハプロタイプがモルヒネの体内動態ひいては薬効や毒性にどのように関与するのかについては解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、がん患者におけるモルヒネの薬効および薬物有害反応と、薬力および薬物動態関連遺伝子の多型および表現型の関係

を科学的に包括的に検討することを目的とした。本研究においては、前述の OPRM1、UGT2B7 および ABCB1 遺伝子の多型とモルヒネとその代謝物の体内動態、および特にモルヒネの投与により誘発される薬物有害反応の関連を解析した。

3. 研究の方法

本臨床研究のプロトコルを作成し、埼玉医科大学倫理委員会の承認を受け、研究を開始した。がんによる疼痛の緩和の目的で経口のモルヒネ製剤である MS コンチン錠を投与中である患者を対象とした。32 名の対象患者に対してインフォームドコンセントを取得した。対象症例は、登録用紙を用いて情報管理者へ登録を行った。情報管理者による登録の確認後、研究担当者は連結可能匿名化のための番号割付の連絡を受け、研究を開始した。遺伝子多型を解析するための全血を 5 ml 採血し、一部を血漿分離 (3,000g、10 分、4℃) 後、マイナス 20℃ にて凍結保存した。採血ポイントは任意とした。モルヒネの服用時間および採血時間を記録した。連結可能匿名化により割り当てられた番号をラベルに記入し、検体に貼り付けた。

採取した全血検体の一部よりゲノム DNA を抽出した。

OPRM1、UGT2B7 および ABCB1 遺伝子の多型の判定は、血液から抽出したゲノム DNA を用いて、ダイレクトシーケンシング法により行った。SNP 解析の結果を基に日本人がん患者における OPRM1、UGT2B7 および ABCB1 遺伝子のハプロタイプを解析した。

採取した血漿検体のモルヒネ、および代謝物である 6 位グルクロン酸抱合体および 3 位グルクロン酸抱合体の濃度を HPLC にて測定した。薬物動態パラメータは、ポピュレーションファーマコキネティクスモデルを作成し、算出した。

モルヒネにより誘発された毒性を NCI-CTC ver3.0 により評価した。毒性の発現しなかったグループと、グレード 1～3 の毒性が発生したグループに分け、その頻度に対する遺伝子多型の影響を Fisher の正確確率検定により評価した。

4. 研究成果

本研究にエントリーした 32 名の患者の背景を表 1 に示す。最も頻度の高いがん腫は乳がんであった。29 名の患者において種々の臓器への転移が認められた。クレアチニンのレベルで評価した腎機能はすべての患者において正常であった。ビリルビンのレベルは 1 名の患者 (14.4 mg/dl) を除いて正常であった。

表1. 患者背景

		患者数
年齢 ^a	64.5 (38-77)	32
性 (男性/女性)		15/17
クレアチニン (mg/dl) ^a	0.7 (0.5-1.2)	32
ビリルビン (mg/dl) ^a	0.4 (0.2-14.4)	32
腫瘍		
	乳房	8
	結腸	7
	膵臓	4
	胃	3
	食道	3
	その他	7
投与量(mg/day)	20/30/40/60/80	21/3/3/ 4/1
転移	有/無	29/3

^a メディアン(範囲)

モルヒネの投与により誘発された薬物有害反応を表2に示した。モルヒネの投与量と薬物有害反応には相関が認められなかった (Spearmanの順位相関係数)。

表2. モルヒネによる薬物有害反応.

有害反応	グレード	患者数
便秘	0/1/2/3	15/12/4/1
吐き気	0/1/2/3	21/7/3/1
嘔吐	0/1/2/3	25/3/1/1
傾眠	0/1/2/3	22/1/9/0
疲労	0/1/2/3	18/7/6/1

UGT2B7 (*UGT2B7*2* および *A71S*) および *ABCB1* (1236C>T, 2677G>A,T および 3435C>T) における遺伝子多型のアリル頻度は報告された値とおおよそ一致した。*OPRM1* における 118A>G のアリル頻度と遺伝子型頻度は日本人における HapMap データとほぼ一致した (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799971)。調査したすべての多型は Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$) にあった。モルヒネによる吐き気の頻度 (グレード 1~3) は、*UGT2B7*2* を持たない遺伝子型において他の遺伝子型と比較して有意に高かった ($P=0.023$) (図1)。

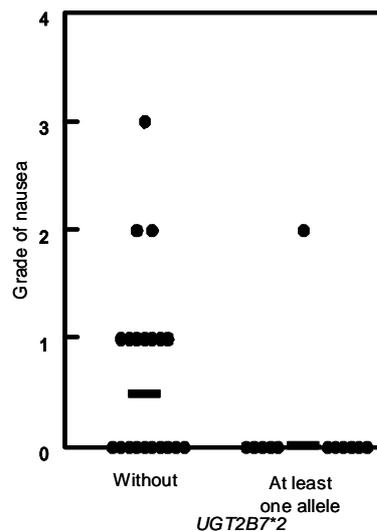


図1. *UGT2B7*2* の遺伝子型とモルヒネにより誘発される吐き気の関係
横棒はメディアンを示す。

しかしながら、モルヒネの経口全身クリアランスには2つの群で有意な差は認められなかった。モルヒネによるその他の有害反応の頻度も *UGT2B7*2* を持たない患者においてわずかに高い傾向が認められた。*A71S* はモルヒネの薬物有害反応やクリアランスと相関しなかった。

モルヒネを投与した患者における疲労の頻度 (グレード 1~3) は、*ABCB1* 遺伝子の 1236番目の塩基が T/T である遺伝子型を有する場合 ($P=0.012$) (図2) または 2677番目と 3435番目の塩基のディプロタイプが TT/TT である場合に他の遺伝子型、ディプロタイプを有する場合と比較して有意に低かった ($P=0.011$) (図3)。

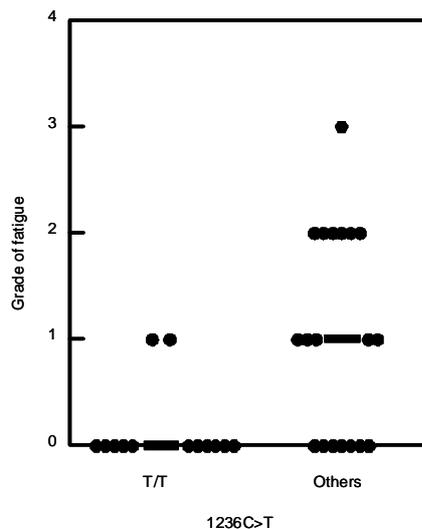


図2. *ABCB1* の遺伝子型とモルヒネにより誘発される疲労の関係

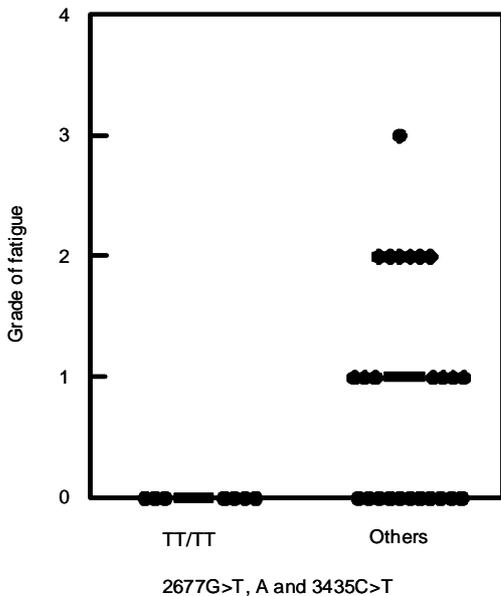


図3. *ABCB1* の遺伝子型とモルヒネにより誘発される疲労の関係

モルヒネの経口クリアランスは、*ABCB1* 遺伝子の 1236 番目の塩基が T/T である遺伝子型を有する場合または 2677 番目と 3435 番目の塩基のディプロタイプが TT/TT である場合に他の患者と比較してやや高い傾向が認められた ($P=0.103$ and 0.116 , Mann-Whitney U test)。

嘔吐の頻度(グレード 1~3)は *ABCB1* 遺伝子の 2677 または 3435 番目の塩基の遺伝子型が G または C を有する場合に持たない場合と比較して有意に高かった ($P=0.011$) (図 4)。

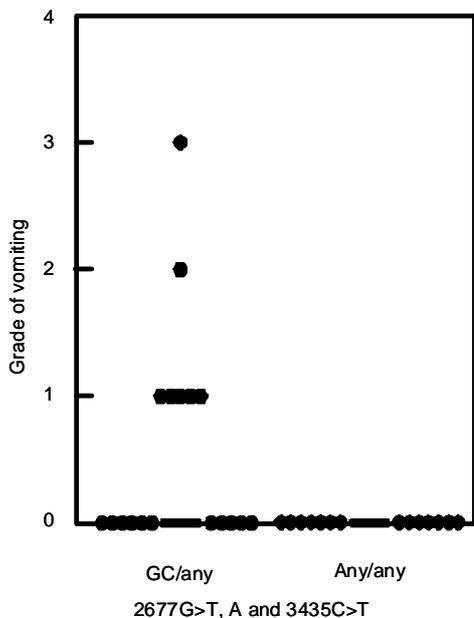


図4. *ABCB1* 遺伝子型とモルヒネにより誘発される嘔吐の関係

吐き気の頻度(グレード 1~3)は *ABCB1*

遺伝子の 2677 または 3435 番目の塩基の遺伝子型が G または C を有する場合に持たない場合と比較して高い傾向が認められた ($P=0.061$)。モルヒネの経口クリアランスは 2 群間で有意な差を示さなかった。

OPRM1 遺伝子の 118A>G の多型は、モルヒネにより誘発される薬物有害反応と関連しなかった。

モルヒネの投与量は、有害反応と関連したそれぞれの遺伝子型またはディプロタイプの間で有意な差を示さなかった。

本研究結果は、薬理遺伝学的なアプローチによりモルヒネの投与によって誘発される有害反応のリスクを予測しうることを示す極めて画期的なものである。

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)

Fujita Ken-ichi, Ando Yuichi, Yamamoto Wataru, Miya Toshimichi, Endo Hisashi, Sunakawa Yu, Araki Kazuhiro, Kodama Keiji, Nagashima Fumio, Ichikawa Wataru, Narabayashi Masaru, Akiyama Yuko, Kawara Kaori, Shiomi Mari, Ogata Hiroyasu, Iwasa Hiroyasu, Okazaki Yasushi, Hirose Takashi, Sasaki Yasutsuna, Association of UGT2B7 and *ABCB1* genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, in press, (2009)、査読有り

藤田 健一、モルヒネの薬効・有害反応を規定する因子を解明するための臨床研究、*臨床薬理の進歩*、29、168-173、(2008)、査読無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 健一 (FUJITA KEN-ICHI)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号：60281820

(2) 研究分担者

緒方 宏泰 (OGATA HIROYASU)
明治薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：70133626

(3) 連携研究者

佐々木 康綱 (SASAKI YASUTSUNA)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号：20235279

岡崎 康司 (OKAZAKI YASUSHI)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号：80280733