

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 8 月 27 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591747

研究課題名（和文） 遺伝子多型が麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果と副作用に及ぼす影響に関する臨床的研究

研究課題名（英文） A clinical study to investigate effects of various genomic single nucleotide polymorphisms (SNPs) on analgesic and adverse effects of opioid analgesics

研究代表者

林田 眞和 (HAYASHIDA MASAKAZU)

順天堂大学・医学部・臨床教授

研究者番号：80251289

研究成果の概要（和文）：今回の研究において、ヒト μ -オピオイド受容体遺伝子 *OPRM1* における 118A/G 多型が、麻薬感受性を低下させ、術後鎮痛に必要な麻薬の量を増加させることが再確認された。また、第 2 染色体上 (2q33.3-2q34) の遺伝子多型が麻薬感受性や薬物依存と強く相関することが示された。すなわち同部の rs2952768 の多型 (T/C) において、C アレル保有者では、手術後の鎮痛に要する麻薬の量が多い一方で、薬物依存には陥りにくい傾向がみられた。今回の成果は、個人化された疼痛および薬物依存の治療に結びつくこと期待された。

研究成果の概要（英文）：In the current study, we reconfirmed that a single nucleotide polymorphism (SNP), 118A/G of the human μ -opioid receptor gene decreased opioid sensitivity and increased postoperative opioid requirements. We also found that genetic polymorphisms within a linkage disequilibrium block that spans 2q33.3-2q34 were strongly associated with postoperative opioid requirements. The C allele of the SNP, rs2952768, was associated with more analgesic requirements. In addition, carriers of the C allele in this SNP exhibited less vulnerability to severe drug dependence. Our findings provide valuable information for the personalized treatment of pain and drug dependence.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：遺伝子多型, 麻薬, オピオイド, 術後痛, 神経障害性疼痛, 疼痛管理, 麻薬感受性, 麻薬必要量, 麻薬副作用

1. 研究開始当初の背景

近年、疼痛治療の重要性が認識され、中等度～高度の疼痛は麻薬などの強力な鎮痛薬を使用して積極的に鎮痛を図るべきとされている。ただし、鎮痛効果と副作用の両面にお

いて、麻薬の感受性に大きな個人差があることが効率的かつ安全な疼痛治療を阻んでいる。例えば、麻薬で一定の鎮痛効果を得るには、麻薬の血中濃度が最小有効鎮痛濃度 (minimal effective analgesic concentration:

MEAC)を上回る必要があるが、同じ手術の後でも、MEACは患者間で数倍の開きがあり、この結果、鎮痛に必要な麻薬の量は患者間で数倍異なる。このため、手術後一律の麻薬処方では、十分な鎮痛が得られる患者もいる一方で、MEACの高い患者では鎮痛不十分、MEACの低い患者では過量投与に陥る恐れがある。最近、このような麻薬感受性の個人差には、遺伝子多型で規定される患者の体質も大きく関与することが判明してきた。

2. 研究の目的

均一の手術を受ける患者において、術後の麻薬必要量と関連する遺伝子多型を見出し、麻薬感受性に影響を与える遺伝背景をできるだけ網羅的に明らかにすることを本研究の目的とする。

ヒトμ-オピオイド受容体遺伝子(*OPRM1*)における118A/G多型が、麻薬感受性を低下させ、術後鎮痛に必要な麻薬の量を増加させることはいくつかの研究で明らかにされている。われわれも腹部開腹術を受けた患者の研究において、同様の知見を既に報告した(Hayashida et al. Pharmacogenomics 2008; 9:1605-16)。

今回の研究においては、別の手術(下顎骨切り術)を受ける患者においても、*OPRM1*のA118G多型が術後の麻薬必要量を増加させるか否かを追試するとともに、*OPRM1*の118A/G以外の遺伝子多型で術後の麻薬の必要量に影響を及ぼすものの有無を、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)の手法も交えて明らかにする。術後の麻薬必要量と有意に関連する遺伝子多型をできるだけ網羅的に見出すことによって、簡単な遺伝子解析キットを開発し、それによる検査で患者の麻薬感受性を術前に把握した上で、個々人の麻薬感受性に応じた麻薬処方を行う事ができるようにすることを最終目標とする。

3. 研究の方法

均一の手術を受け、かつ術後に麻薬を使用した患者自己調節鎮痛法(Patient-controlled analgesia: PCA)による術後痛管理を受けた患者において、麻薬感受性(術後24時間の麻薬の必要量が代表的指標)に有意な影響を及ぼす遺伝子他型を探索した。

研究の初期には、麻薬感受性に影響を及ぼす可能性の考えられる遺伝子の単一遺伝子多型解析用チップを用いた解析を行った。

研究の後半では、GWAS解析用チップを用いた解析も実施した。

下記の3種類の手術を受けた患者を検討対象とした。

- ①腹部開腹手術を受けた症例
- ②下顎骨切り術を受けた症例

③腹腔鏡下大腸切除術を受けた症例

以上の3群のそれぞれにおいて、術後24時間の麻薬必要量などの麻薬感受性の指標となる臨床データと、末梢血から精製したゲノム遺伝子試料をサンプルした。しかる後に、臨床データと、遺伝子解析した候補遺伝子多型の関連解析を行うことで、候補多型のうち臨床データと有意に関連する遺伝子多型を検出した。

なお、麻薬感受性に影響を及ぼす遺伝子多型を検出する研究の手法の詳細(polymerase chain reaction: PCR法による遺伝子多型解析と、臨床的表現系との関連解析)は、下記の雑誌論文11で発表した。

4. 研究成果

平成22年度から平成24年度の研究期間内に、対象①では120症例、対象②では355症例、対象③では351症例、

のデータ(臨床データとゲノム遺伝子試料)をサンプルすることができた。このうち対象①と対象②において、遺伝子多型と麻薬感受性指標の関連解析を行い、一定の成果を挙げることができた。

なお、対象③については、平成25年5月に遺伝子多型解析に着手し、関連解析は現在進行中である。

対象①の120症例においては、セロトニン(5-HT)2A受容体遺伝子の102T/C多型が術後鎮痛薬必要量に影響を及ぼすことを見出した。すなわち、女性において、ホモ型Tアレル(T/T)を有する患者はそれ以外のアレル(T/CまたはC/C)を有する患者よりも術後の鎮痛薬必要量が多いことを見出されたため、これを発表した(雑誌論文10)。

また、対象②の、研究期間中早期の108例においては、*OPRM1*におけるA118G多型が、麻薬感受性を低下させ、術後鎮痛に必要な麻薬の量を増加させることが再確認され、これを発表した(雑誌論文9:下記の図1と2)。

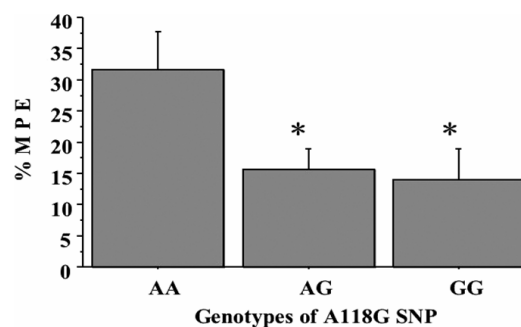


図1 *OPRM1*の118A/G多型の遺伝子型とフェンタニル鎮痛効果(%MPE)の関係

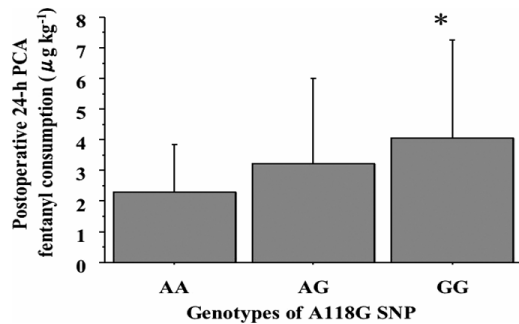


図2 OPRM1の118A/G多型の遺伝子型と術後24時間フェンタニル必要量の関係

研究期間の後半においては、対象①の患者120症例、および対象②の患者355症例において、GWASを施行し、両対象に共通して、第2染色体上の2q33.3-2q34にわたる連鎖不均衡(LD)ブロック上の遺伝子多型が術後の麻薬必要量と強く相関することが見出された。すなわち、同部のrs2952768における多型(T/C)において、ホモ型のCアレル(C/C)保有者では、他の遺伝子型(T/CまたはT/T)保有者よりも、術後麻薬の必要量が多かった(雑誌論文2: 下記の図3)。また、薬物依存症患者における検討では、同多型保有者は薬物依存症になりにくい傾向がみられた。

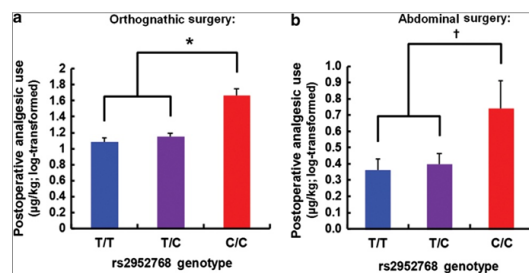


図3 術後24時間のフェンタニル必要量(log変換)とrs2952768多型の関係

(a) 下顎骨切り術後、(b) 外科開腹術後

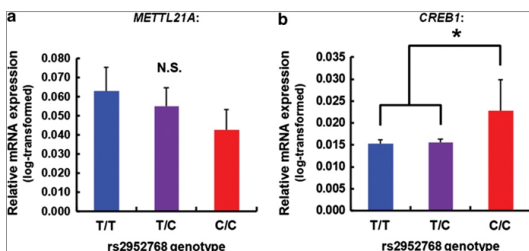


図4 死体脳における、rs2952768の遺伝子型と候補遺伝子 mRNA発現レベルの関係

(a) METTL21A 遺伝子、(b) CREB1 遺伝子

また、rs2952768の近傍にはMETTL21A遺伝子とCREB1遺伝子があるが、rs2952768多型のホモ型のCアレル保有者(C/C)では、CREB1の発現が増していた一方、METTL21A遺伝子発現はrs2952768多型の影響を受けなかった(雑誌論文2: 上記の図4)。

このようにrs2952768のT/C多型がCREB1遺伝子の発現増加を通して、鎮痛における麻薬必要量増加や薬物依存へのなりにくさに関与する可能性が考えられるが、現時点でCREB1遺伝子の詳細な機能は不明であるため、rs2952768のT/C多型の麻薬鎮痛や薬物依存への影響の背景にある正確な機序は不明であり、現在なお検討中である。CREB1遺伝子の機能と動作機序の解明により、本研究のさらなる成果が期待される。また、今回のGWASの結果、臨床的麻薬感受性指標と関連の見られた遺伝子多型は、rs2952768のT/C多型以外にも多数に上っており、今後その中で臨床データと比較的相関が強い有望な候補多型を個別に検討することにより、本研究の更なる成果が期待される。さらに対象③の351症例の遺伝子解析と臨床データとの関連解析も現在進行中であり、その点でも今後、本研究の更なる成果が期待できる。

本研究のこれまでの成果および今後見込まれる成果により、近い将来、患者の麻薬感受性を簡便な遺伝子解析キットを使用して事前に把握し、その感受性に応じた麻薬処方を行うテーラーメイド鎮痛法が確立されると期待される。

その他、難治性の神経障害性疼痛の治療に関する実験的および臨床的研究を実施し、結果を発表した(雑誌論文7, 8, 12)。また、術後痛治療の麻薬の最も多い副作用である嘔気・嘔吐を安価かつ効率的に予防する薬物の組み合わせ(ドロペリドール+デキサメサゾン+ナロキソン)を見出し、その結果を発表した(雑誌論文1)。最後に、本研究の結果も踏まえて、麻薬感受性に影響を与えることが判明している遺伝子多型につき、最近の知見を総説にまとめて発表した(雑誌論文3, 5, 図書1, 2)。

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12件)

1. Kasagi Y, Hayashida M, Sugasawa Y, Kikuchi I, Yamaguchi K, Okutani R, Takeda S, Inada E. Antiemetic effect of naloxone in combination with dexamethasone and droperidol in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. J Anesth. 2013 May 11. [Epub ahead of print] (査読有)

2. 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-Aoyama K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry*. 2012 Nov 27.[Epub ahead of print] (査読有)
 3. 林田眞和, 福田謙一, 西澤大輔, 池田和隆. 遺伝子多型とオピオイド感受性— μ -オピオイド受容体遺伝子の A118G 多型を中心に—. *臨床麻酔*. 2012; 36: 1591-1508 (査読無)
 4. 川越いづみ, 林田眞和. 呼吸器外科・心臓外科の周術期疼痛管理. *ペインクリニック*. 2012;33: 39-48 (査読無)
 5. 林田眞和, 福田謙一, 西澤大輔, 池田和隆. 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— μ -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*. 2012; 3: 28-31 (査読無)
 6. Shu H, Hayashida M, Arita H, Huang W, Zhang H, An K, Wu G, Hanaoka K. Pentazocine-induced antinociception is mediated mainly by μ -opioid receptors and compromised by κ -opioid receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 338: 579-87 (査読有)
 7. Hanaoka K, Hayashida M, Arita H, Ide Y, Tagami M, Nagase M. Drug challenge tests for diagnosis and treatments of intractable chronic pain. *ScienceMED*. 2011; 2: 279-282 (査読無)
 8. Chinzei m, Kitamura T, Oshima N, Hayashida M, Komori C, Kin N, Sekiyama H, Suzuki M, Yamada Y. Simultaneous monitoring of consciousness and hemodynamics during therapeutic total spinal anesthesia. *Jpn J Clin Physiol*. 2011; 41: 209-214 (査読有)
 9. Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery—is it affected by polymorphism of the μ -opioid receptor? *Anesth Prog*. 2010; 57: 145-9. (査読有)
 10. Aoki J, Hayashida M, Tagami M, Nagashima M, Fukuda K, Nishizawa D, Ogai Y, Kasai S, Ikeda K, Iwahashi K. Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett*. 2010;479:40-3 (査読有)
 11. Nishizawa D, Hayashida M, Nagashima M, Koga H, Ikeda K. Genetic polymorphisms and human sensitivity to opioid analgesics. *Methods Mol Biol*. 2010;617:395-420 (査読有)
 12. Shu H, Arita H, Hayashida M, Zhang L, An K, Huang W, Hanaoka K. Anti-hypersensitivity effects of Shu-jing-huo-xue-tang, a Chinese herbal medicine, in CCI-neuropathic rats. *J Ethnopharmacol*. 2010; 131: 464-70 (査読有)
- [学会発表] (計 9 件)
1. 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. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *European Society of Human Genetics 2013*, June, 2013, Paris
 2. 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆. テーラーメイド疼痛治療を開始して, 第 33 回日本臨床薬理学会, 2012 年 12 月, 沖縄
 3. 青木謙典, 西澤大輔, 笠井慎也, 長谷川準子, 林田眞和, 吉田香織, 齋田菜緒子, 高北義彦, 福田謙一, 池田和隆. 顎顔面審美手術後における術後鎮痛とドーパミン D4 受容体 VNTR 多型との関連, 第 42 回日本神経精神薬理学会, 2012 年 10 月, 宇都宮
 4. Ide S, Fukuda K, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, Ikeda K. Association between P2RX7 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in male patients undergoing painful cosmetic surgery. *Purine 2012*, June, 2012, Fukuoka
 5. 池田和隆, 西澤大輔, 林田眞和. 疼痛と不快情動における個人差の遺伝子メカニズム (In: シンポジウム: 感覚から不快情動を生成する神経経路) 第 34 回日本神経科学大会—こころの脳科学, 2011 年 9 月 17 日, 横浜
 6. 笠井慎也, 西澤大輔, 井手聡一郎, 長島誠, 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆. オピオイド感受性に及ぼすミューオピオイド受容体遺伝子配列の影響. 第 31 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 2010 年 8 月, 名古屋
 7. Nishizawa D, Nagashima M, Kato R, Sato Y,

- Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Hayashida M, Ikeda K. Association between GIRK3 gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting, November 2 - 6, 2010; Washington, DC
- 西澤大輔, 長島誠, 加藤良二, 佐藤泰雄, 田上恵, 笠井慎也, 大谷保和, 長谷川順子, 林田眞和, 池田和隆. GIRK チャネルサブユニット GIRK3 の遺伝子多型と開腹術後鎮痛との関連. 2010年9月, 仙台
 - 池田和隆. 西澤大輔, 福田謙一, 林田眞和. オピオイド感受性個人差と遺伝子多型. 第40回日本神経精神薬理学会, 2010年9月, 仙台

〔図書〕(計10件)

- 林田眞和. オピオイドの効果に影響する遺伝子多型. 痛みの Science & Practice シリーズ第4巻: 病態・疾患別がん性痛の治療, 井関雅子(編集). 文光堂, 東京, 2013, 印刷中
- 林田眞和. 鎮痛薬の効果の個人差, 痛みの薬物治療痛みの Science & Practice シリーズ第3巻: 痛みの薬物治療, 山本達郎(編集). 文光堂, 東京, 2013, 印刷中
- 林田眞和. 麻薬および類似薬. 今日の治療薬(2013年版)(浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一編集) 南江堂, 東京, 2013, 939-955.
- 林田眞和. 麻酔薬. 今日の治療薬(2013年版)(浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一編集) 南江堂, 東京, 2013, 956-969.
- 林田眞和. 带状疱疹の注意すべき合併症—総論. 带状疱疹 Up-to-Date. 稲田英一. 林田眞和, 井関雅子(編集). 診断と治療社, 東京, 2012, 24-25
- 林田眞和. 带状疱疹後神経痛の治療—薬物療法—総論. 带状疱疹 Up-to-Date. 稲田英一. 林田眞和, 井関雅子(編集). 診断と治療社, 東京, 2012, 108-114
- 林田眞和. 麻薬および類似薬. 今日の治療薬(2012年版)(浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一編集) 南江堂, 東京, 2012, 933-948.
- 林田眞和. 麻酔薬. 今日の治療薬(2012年版)(浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一編集) 南江堂, 東京, 2012, 949-962.
- 林田眞和. 麻薬および類似薬. 今日の治療薬(2011年版)(浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一編集) 南江堂, 東京, 2011, 945-960.
- 林田眞和. 麻酔薬. 今日の治療薬(2011年版)(浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一編

集) 南江堂, 東京, 2011, 961-973.

〔産業財産権〕

○取得状況(計1件)

名称: POMC 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, 笠井慎也, 林田眞和, 樋口進

権利者: 池田和隆, 笠井慎也, 林田眞和, 樋口進, 財団法人東京都医学研究機構

種類: 特願

番号: 特願 2009-511918

取得年月日: 2010/07/29 (再公表)

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林田 眞和 (HAYASHIDA MASAKAZU)

研順天堂大学・医学部・臨床教授

研究者番号: 80251289

(2) 連携研究者

山口 茂樹 (YAMAGUCHI SHIGEKI)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号: 30254220

池田 一隆 (IKEDA KAZUTAKA)

東京都医学総合研究所・参事研究員

研究者番号: 60281656