別紙①

東邦大学

プレスリリース　Press Release

がん性腹膜炎や骨転移、肺転移等、がんの進行に伴う終末期のがん患者に出現するがん性疼痛や手術後の急性疼痛は激烈で、患者のＱＯＬを低下させ、身体的、精神的な苦痛をもたらします。モルヒネやフェンタニルなどの強オピオイド（医療用麻薬）は、強力な鎮痛効果を発揮し、がん性疼痛や術後急性疼痛に対して広く実地臨床の現場で用いられています。しかし、日本においては患者１人あたりのモルヒネの使用量が、欧米諸国の５分の１から１０分の１とまだまだ少なく、適切で有効な疼痛・緩和医療が実現していないのが現状です。さらに、オピオイドの鎮痛効果の発揮や、身体依存、精神依存、便秘、悪心、呼吸抑制などの副作用の発現には個人差が大きく、鎮痛効果を発揮し始める最低有効血中濃度は個人間で４倍の開きがあることが指摘されています。

２００７年４月にがん対策基本法が施行され、その基本的施策の１つとして「がん患者の療養生活の質の向上・維持」が示されました。さらに、２００７年６月には、がん対策推進基本計画が公示され、治療の初期段階から緩和ケアを実施することが重点的に取り組むべき課題とされました。鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムを解明し、個々の患者に対して適切で有効な疼痛緩和治療を迅速・効率的に行うための基盤技術の確立は、極めて重要な課題です。

遺伝子多型とは、遺伝子を構成しているＤＮＡ配列の個体差です。ゲノムＤＮＡ上には多くの遺伝子多型が存在し、その一部はタンパク質の機能や発現に影響を与えることが明らかになっています。モルヒネやフェンタニルといった強オピオイド（医療用麻薬）は、直接、ミューオピオイド受容体に結合することによって強力な鎮痛効果を発揮すると同時に、様々な副作用が出現します。ミューオピオイド受容体遺伝子に存在する遺伝子多型を解析することによって、ミューオピオイド受容体を介した鎮痛作用や依存などの副作用における個人差のメカニズムを解明できることが期待されます。

そこで、我々は外科開腹手術を受け、術後に医療用麻薬を用いた持続硬膜外麻酔によって疼痛管理を行った患者を対象に、鎮痛効果の個人差について検討を行いました。１００ヶ所を超えるミューオピオイド受容体の遺伝子多型から、４つの連鎖ブロックを代表する５つのタグＳＮＰ（Ａ１１８Ｇ、ＩＶＳ２＋Ｇ６９１Ｃ、ＩＶＳ３＋Ｇ５９５３Ａ、ＩＶＳ３＋Ａ８４４９Ｇ、ＴＡＡ＋Ａ２１０９Ｇ）[図1]を選定し、患者情報より収集した術後の鎮痛・痛覚データと、５つのタグＳＮＰとの関連性について統計学的に解析を行いました。その結果、エクソン１に位置しアミノ酸置換を伴うＡ１１８Ｇ遺伝子多型に関して、Ｇ／Ｇ型の患者群は、Ａ／Ｇ型およびＡ／Ａ型の患者群と比較して有意に術後２４時間以内の鎮痛薬投与回数、投与量が多いことが見出されました[図2]。

ミューオピオイド受容体の遺伝子多型を解析することによって、オピオイド鎮痛薬（医療用麻薬）感受性の個人差を予測できる可能性が示唆されました。今後、複数の鎮痛に関連する遺伝子の多型を迅速・簡便に解析することができる遺伝子診断システムを確立し、鎮痛薬投与前に個々人に合った遺伝子多型情報を基盤とした適切な処方を設定することによって、効果的で副作用の少ないテーラーメイド疼痛緩和治療法が実現されることが期待されます。

図１　ミューオピオイド受容体遺伝子構造と５ヶ所のタグＳＮＰ

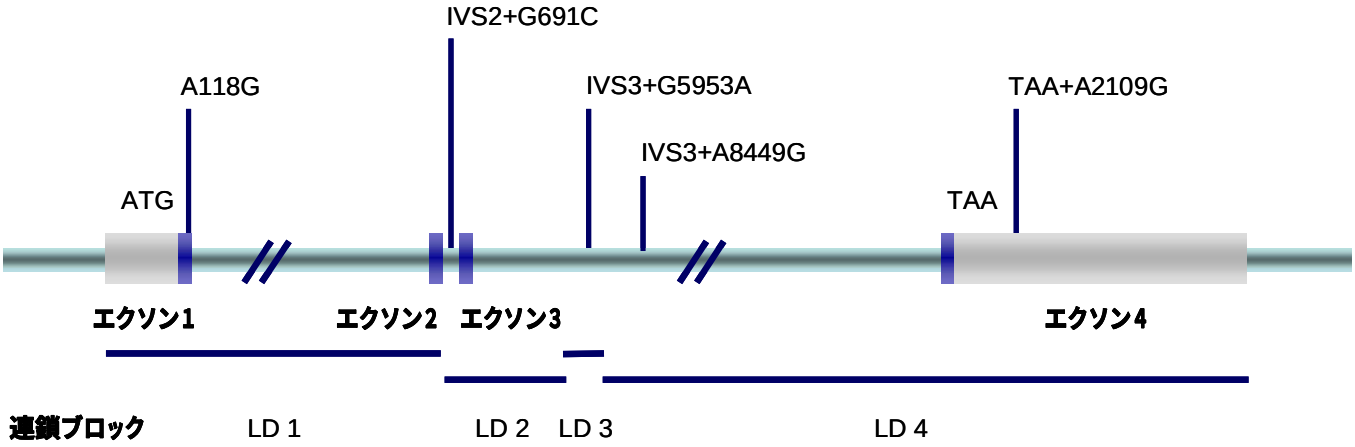
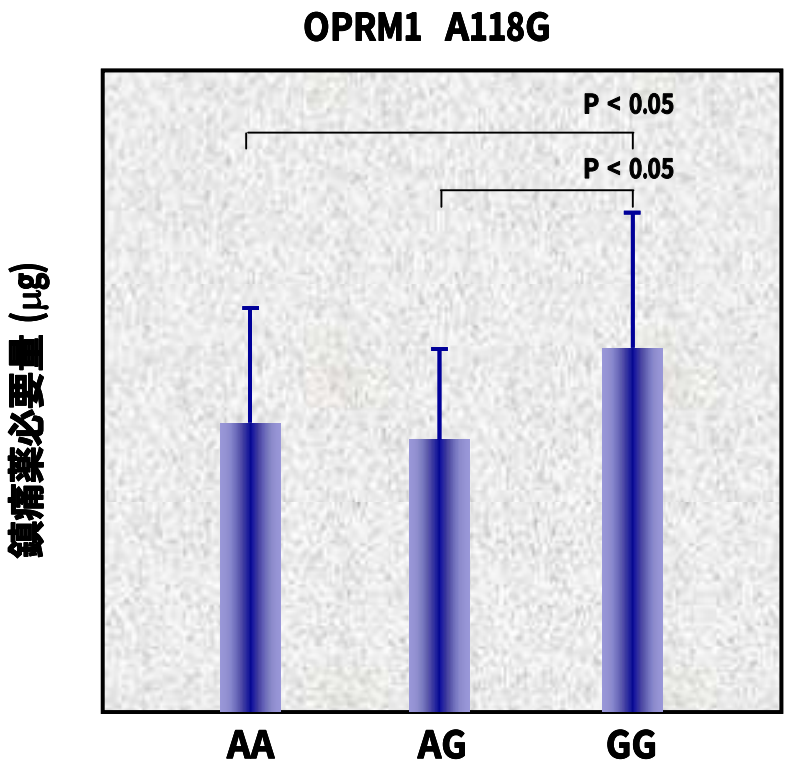
図２　ミューオピオイド受容体遺伝子のエクソン１、Ａ１１８Ｇ遺伝子多型と開腹手術後２４時間以内の強オピオイド鎮痛薬必要量との相関