

審査の結果の要旨

横島 弥栄子

本研究は、がん性疼痛におけるオピオイド鎮痛薬に対する感受性の個人差に関与する遺伝子多型を解明するために、新規の遺伝子多型の探索と同定を試みた。対象を日本人とし、方法にゲノムワイド関連解析を用い、下記の結果を得ている。

1. ゲノムワイド関連解析を行い、オピオイド鎮痛薬感受性として定義したオピオイド鎮痛薬増量後の疼痛減少率と一塩基多型 SNP の関連性を線形回帰モデルで推定した結果、2 つの SNP が検出された。
2. 2 つの SNP のうちのひとつ rs1641025 は第 16 染色体上の ABAT [4-aminobutyrate aminotransaminase (GABA transaminase)] の遺伝子上に存在し、データベースにより遺伝子座 8777531、ABAT のイントロンに位置することが示された。他の一つ rs12494691 は第 3 染色体に位置し、遺伝子座は 16658827 であったが、既知の遺伝子との関連は示されなかった。
3. 両 SNP における遺伝子型による 3 群間（メジャーアレルホモ接合体、ヘテロ接合体、マイナーアレルホモ接合体）で、疼痛の減少率に有意差が示された。オピオイド鎮痛薬増量前の疼痛の強さ、オピオイド鎮痛薬増量前の使用量、オピオイド鎮痛薬増加量、合併症変化率は有意差を示さなかった。一定用量のオピオイド鎮痛薬投与に対する疼痛の改善効果には遺伝子型による個人差があることが示された。
4. 両 SNP は、これまでに痛覚知覚やオピオイド鎮痛薬感受性に関する遺伝子多型が報告されている遺伝子との関連を示した報告はなく、データベース上でも近傍に存在しないため関連が強いとは考えにくい。
5. ABAT 遺伝子は近傍にある遺伝子との関連を示した報告はなく、ABAT がこれらの遺伝子による影響を受けていることは考えにくい。
6. rs1641025 と GABA transaminase の関連を示した報告はなく、rs1641025 が GABA transaminase に与える影響は不明である。今回 rs1641025 が GABA transaminase の機能に与える影響は明らかにされていない。データベース上では、全血における ABAT 遺伝子発現量に rs1641025 が影響を与える可能性を示している。脊髄・中脳水道周囲灰白質におけるオピオイド鎮痛薬の作用機序からは GABA transaminase の機能の増強／減弱のいずれでもオピオイド鎮痛薬の効果を増強することは説明可能である。

以上、rs1641025 と rs12494691 はオピオイド鎮痛薬感受性に関連する遺伝子多型の有力な候補と考えられ、GABA transaminase はオピオイド鎮痛薬と共に使用する鎮痛補助薬の開発の有力な標的となる可能性が考えられる。また、がん性疼痛患者一人一人の遺伝的特

徴に合わせることでできる個別化医療は将来有望な分野であり、今回rs1641025とrs12494691を同定したことは、疼痛緩和に必要なオピオイド鎮痛薬の量を予測したり、鎮痛必要量まで滴定する時間を最小化したりすることに寄与する可能性が考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。