

論文の内容の要旨

論文題目

Adiponectin receptor 1 遺伝子多型の開腹術後痛とがん性疼痛の重症度への影響

氏名 蛭川 純

背景) アディポネクチンは脂肪細胞から分泌される抗炎症性サイトカインであり、受容体として ADIPOR1 と ADIPOR2 の 2 つが同定されている。アディポネクチンは ADIPOR1、ADIPOR2 を介して adenosine monophosphate protein kinase (AMPK) や peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR- α)を活性化させることで抗炎症作用を発揮し、更に、これらの経路の活性化により、tumor necrosis factor α (TNF α) やインターロイキン (IL) -6 などの炎症性サイトカインの産生を抑制することで抗炎症効果を発揮することが示されている。

一方、疼痛強度に関連する様々な遺伝子一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNPs) が、これまでに報告されている。例えば、IL-1 に関連する遺伝子の SNPs は、炎症性サイトカインの産生促進による局所炎症の増強や、侵害受容体の閾値低下に影響を及ぼし、疼痛閾値の個人差に影響すると考えられる。そこで我々はアディポネクチンの抗炎症作用に着目し、アディポネクチン受容体の遺伝子多型が炎症性疼痛強度の個人差に関連しているとの仮定を立て、術後痛とがん性疼痛でその仮定を検討した。

実験 1 方法と結果) ADIPOR1 遺伝子上の 17SNPs と ADIPOR2 遺伝子上の 27SNPs と、開腹手術を受けた患者 56 名の術後痛強度との関連を調査したところ、ADIPOR1 の SNP である rs12045862 のマイナーアレルホモ接合体群 (minor) は、メジャーアレルホモ接合体群 (major)、ヘテロ接合体群 (hetero) のどちらと比較しても術後痛が有意に強かった。また、minor 群と「major 群+hetero 群」の 2 群に分けたところ、術後痛の強度は minor 群で有意に強かった。

実験 2 方法と結果) rs12045862 の SNP が、がん性疼痛を有する患者 88 名の疼痛強度と関連するかどうかを調査したところ、がん性疼痛の強度は各群間で有意差を認めなかった。また、major+hetero 群と minor 群で比較したところ、疼痛強度に有意差を認めなかった。

考察) ADIPOR1 遺伝子上の rs12045862SNP は何らかのメカニズムで術後痛の悪化に寄与していることが示唆された。そのメカニズムの一つとして、rs12045862 のマイナーアレルホモを持つ患者では、ADIPOR1 の細胞内シグナル伝達が減弱しており、それにより増加した TNF α や IL-6 などの炎症性サイトカインが末梢神経終末において侵害受容ニューロンを感作し、炎症性疼痛の疼痛閾値を下げ、術後痛の悪化に寄与した可能性がある。一方で、ADIPOR1 によって活性化されるシグナル伝達として、AMPK 経路の他に p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)経路が知られているが、炎症性疼痛モデルや術後痛モデルのラットにおいては、p38MAPK の活性化が脊髄ミクログリアで観察され、痛覚過敏と

関連すると報告されている。また、ADIPOR1はマウスにおいて脊髄のミクログリアに高度に発現していると報告されている。これらの知見より、ADIPOR1の遺伝子多型はp38MAPK経路を介して炎症性疼痛の悪化に関与している可能性も考えられる。

本研究では、アディポネクチン受容体のシグナル伝達を介した機能に関する詳細の検討ができていないため、今後、アディポネクチンの血中濃度や、アディポネクチン受容体を介したシグナル伝達により修飾を受ける炎症性サイトカインの血中濃度を含めた検討をしていきたい。