

博士論文

ヒトを対象とした神経障害性疼痛の研究

土田 陸平

論文タイトル

- 1) 腰部癒着性くも膜炎を診断するための仰臥位および伏臥位での磁気共鳴画像法を使用する新しい画像所見
- 2) リゾホスファチジン酸受容体 1 の遺伝子多型は化学療法誘発性末梢神経障害の発症と関連している

所属 麻酔科・痛みセンター

指導教員名 内田 寛治

申請者名 土田 陸平

目次

<要旨>	3
<序文>	
全体の序文	4
癒着性くも膜炎	7
化学療法誘発性末梢神経障害	40
<方法>	
癒着性くも膜炎	11
化学療法誘発性末梢神経障害	44
<結果>	
癒着性くも膜炎	16
化学療法誘発性末梢神経障害	52
<考察>	
癒着性くも膜炎	20
化学療法誘発性末梢神経障害	55
全体の考察	66
<謝辞>	69
<参考文献>	71
<図>	
癒着性くも膜炎	25
化学療法誘発性末梢神経障害	60
<表>	
癒着性くも膜炎	32
化学療法誘発性末梢神経障害	62
<付録>	82

要旨

神経障害性疼痛疾患の一つである腰部癒着性くも膜炎は、診断基準や治療方法は確立されていない。本研究では、重力に応じて馬尾神経が髄腔内を移動する事に焦点を当て、仰臥位および伏臥位で磁気共鳴画像法を撮像することで、腰部癒着性くも膜炎のリスクが高い患者において、重力方向への神経根の可動性低下の可視化に成功した。

神経障害性疼痛疾患では **common disease** である化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) は明確な原因と発症時期を持つが、その発症機序は十分に解明されておらず、特に発症個人差の要因は不明である。我々は CIPN の発症には、リゾホスファチジン酸受容体 1 の 2 箇所の変異型が関連している可能性を臨床研究で明らかにした。

全体の序文

国際疼痛学会において、「痛み」は“An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms such damage (組織の実質的ないしは潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的、情動体験)”と 1979 年に定義されて以来、40 年以上を経た 2020 年に“An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage (実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こりうる状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快な体験)”に定義が更新された¹。この定義の変更は、当初の定義が心と身体の多様な相互作用について言及が不十分であるとの問題が共有されていたことが発端となり、痛みの診療に携わる医療者や研究者だけでなく、倫理、哲学の視点からも議論が重ねられた末に決定された。このような定義の変更にあたっては、慢性疼痛が身体的な痛みの訴えだけでなく、睡眠障害や抑うつ傾向、不安、食欲不振、日常生活の活動度の低下など非常に多くの Activities of Daily Living (ADL) や、Quality of Life (QOL) 上の問題の原因となっていることが明らかにされているためである。したがって、痛みは常に身体的苦痛と精神心理的苦痛が混在していることを理解し、その双方を評価すべきであることが改めて注意喚起された。痛みを適切に評価し治療する際は、その痛みの発症メ

カニズムを考える必要がある。身体器質的な原因の発症機序は、大きく2つに区別することができる。がんの内臓浸潤や骨転移による内臓痛や体性痛に代表される侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛である。神経障害性疼痛とは、その伝導経路である体性感覚神経系の損傷や病変によって直接に引き起こされる痛みで、通常では痛みが起らないような触覚や温冷刺激でも痛みが生じるアロディニアや、痛覚に対する感受性が亢進することで痛みを通常よりも強く感じる痛覚過敏の症状が起こる²。神経障害性疼痛の痛みの性質は、「電撃痛」、「ヒリヒリと灼けるような」、「ビリビリと痺れるような」と表現され、侵害受容性疼痛が一般に「ズキズキする」と訴えられることと比較すると特徴的な訴えである。さらに、神経障害性疼痛は、様々な慢性疼痛疾患の中でも重症度が高い³ことが知られ、鎮痛薬に対する医療費も高い⁴。このように、神経障害性疼痛に対する診断法の確立や病態解明は、世界的な健康問題として認識される慢性疼痛⁵の解決のために必須である。

神経障害性疼痛の確定診断には、障害された神経のデルマトームに一致した領域に観察される感覚障害の他覚的所見と、神経障害性疼痛を説明可能な神経病変や神経疾患を診断する検査所見の双方が必要となる⁶。国内で行われた運動器の慢性疼痛に関する疫学調査では、神経障害性疼痛に罹患した患者では、治療全体に対する満足度が低いため医療機関を複数回変わっている患者が約70%いることが報告⁷されており、

この理由として神経障害性疼痛が適切にスクリーニングや診断をされておらず、神経障害性疼痛に対して特異的な治療薬がないことや、薬物以外の治療方法がないため、未だ十分な鎮痛効果を発揮できる統一的な方法が確立していないことが考えられる。したがって、神経障害性疼痛に対する診断法の確立とともに治療法の確立が必要であるが、神経障害性疼痛の診断で求められる検査所見については古典的な電気生理学的検査所見や画像所見しか認識されておらず進歩がない。また、神経障害性疼痛の発症機序が未だに十分に解明されておらず、特に臨床患者を対象とした遺伝学的知見がほとんど無いため、発症機序に基づく治療法が開発されていない現状がある。

今回、神経障害性疼痛を発症する疾患の中で、脊髄～馬尾神経が障害され様々な臨床症状を呈する癒着性くも膜炎と、がん治療に伴い末梢神経系が障害される化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN: Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy）について、前者は画像を用いた新たな診断方法の提案と、後者は発症機序に関わるリゾホスファチジン酸（LPA: Lysophosphatidic Acid）受容体の遺伝子多型について解析を行ったので報告する。

序文<癒着性くも膜炎>

腰部癒着性くも膜炎は、変性性の神経障害性疾患であるが、日本では正式には標準病名として登録はなく、病態および病理学的変化から診断される疾患概念である。世界的に見ても、歴史的には脊髄の腫瘍や脊髄髄膜炎と診断されていたが、1909年に初めて独立した疾患として認識され、いくつかの症例報告が発表された⁸⁻¹⁰。脊髄造影に使用される油性造影剤や、くも膜下脊髄麻酔や硬膜外麻酔に使用される局所麻酔薬に含まれる化学物質、脊柱管の感染症、脳脊髄液（CSF: Cerebrospinal Fluid）中の血液、脊椎手術中の針先やドレーンのくも膜下腔への挿入、硬膜断裂に起因する外傷など、髄腔内の神経組織に対する多くの種類の化学的、機械的損傷が本症の原因となると考えられている¹¹。腰部癒着性くも膜炎に伴う病理学的変化には、馬尾神経や脊髄神経根への炎症性細胞の浸潤とくも膜下腔での線維性組織の伸長が含まれる。これらの変化は、神経組織自体の腫脹に加えて、線維性の絞扼を生じ、腰部神経根と仙骨神経根、および馬尾神経を巻き込み、硬膜に癒着させる事で神経障害性疼痛を引き起こすと考えられている¹⁰⁻¹³。

腰部癒着性くも膜炎の臨床症状は非常に多彩である。通常、腰痛および下肢の疼痛を呈し、時に間欠性跛行、知覚過敏、および筋力低下・運動麻痺、下肢の反射異常、場合によっては膀胱および直腸機能障害などの神経学的障害を伴う。時には、単一の

末梢神経支配領域を超えた下肢の広範囲に症状を呈する事があり、心理的苦痛による痛みや感覚および運動障害として誤診されることがある。腰下肢痛や間欠性跛行は、腰部脊柱管狭窄症や腰椎椎間板ヘルニア、または圧迫性脊髄病変などで観察される症状でもあるため、鑑別診断ではこれらの疾患がまず考えられる。ところが、腰部脊柱管狭窄症などの疾患を確認するために画像検査が実施されても、腰部癒着性くも膜炎は診断基準がないため、画像所見として認識されていない可能性が考えられる。本邦において腰痛の約 20%が非特異的腰痛¹⁴として報告されているが、このような明確な病因が不明とされている患者の中に、腰部癒着性くも膜炎が疑われず経過観察されている可能性もある。世界的に見ても臨床現場のおそらくほとんどの医師が、腰部癒着性くも膜炎を認識していないと考えられている¹⁵。これまでに腰部癒着性くも膜炎であると報告されている症例では、癒着性くも膜炎に特徴的な画像所見として報告されているものがある。例えば、Computed Tomography (CT) による脊髄造影（ミエログラフィ）の体軸断面（axial view）で、馬尾神経・神経根の一つ一つの橢円形の像が観察されなくなり、均一のコントラストの塊として認識される画像パターンや、くも膜下腔の髄液の消失、髄空内の狭窄などに伴い神経根が突出、肥厚、塊状になっているのが観察される¹⁶（図 1）。また、磁気共鳴画像法（MRI: Magnetic Resonance Imaging）では、硬膜嚢の中心部での神経根の凝集、empty sac の出現、くも膜下腔の

軟部組織への置換の所見をもって、神経根の周辺部での癒着などの変化を明らかにすることはできる^{17,18}。しかしながら、このような画像所見は腰部癒着性くも膜炎として特徴的であると認識されているが、その画像所見や多彩な臨床症状と前述した病理学的所見を、関連付けて検証した研究はなく、現在に至っても明確な診断基準は存在しない。したがって、本疾患の臨床診断は依然として困難である。さらに、診断基準がないため、腰部癒着性くも膜炎の発症率も検証されておらず、現在は比較的まれな疾患であると考えられている¹⁹。

神経根は通常、脳脊髄液中で重力により仰臥位では硬膜囊の後半分位置しているが²⁰、腰部癒着性くも膜炎患者では前半分に位置していることが報告されている¹⁶。一般に、神経根は硬膜囊内で重力方向に移動する²⁰（図2）。そこで我々は、腰部癒着性くも膜炎ではくも膜下腔での繊維組織の密な沈着により神経根同士あるいは硬膜への癒着が生じることで、硬膜囊内での神経根の可動性が低下するのに関連しているのではないかと、仮説を立てた。くも膜炎による癒着は一般的に背側に発生することが多いため²¹、仰臥位と伏臥位で硬膜囊内の神経根の位置を比較することで、神経根の可動性を評価するのに役立つ可能性があると考えた。神経根や馬尾神経がくも膜下腔内で重力方向に従い移動できることに着目し、MRIを用いて腰部癒着性くも膜炎の癒着に代わる指標の1つとして馬尾神経の可動性を可視化する方法が、有用である

かを評価した。

方法

対象

本研究では、腰痛と下肢痛を主訴とする患者 35 人を対象とした。参加者は全員、東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンターの外来患者であった。表 1 に患者の背景および臨床的特徴を示す。本研究は東京大学医学部倫理審査会で承認を受けた（認証番号: 3905-(5)）。腰下肢痛の精査のための診療目的（保険診療）で腰部 MRI 検査を受ける際に、ガイドラインに基づき研究の目的と実施計画書（MRI 検査時に仰臥位と伏臥位で 2 回撮影することを含む）はすべての患者に説明し、研究開始前に患者からインフォームドコンセントを得た。MRI 画像撮影に関しては保険診療内の検査として、撮影施設での協力の下、施行された。

腰部癒着性くも膜炎の明確な診断基準は確立されていない。そのため、我々は患者を腰部癒着性くも膜炎で既に知られている明らかな危険因子⁸（腰椎手術、髄腔内油性造影剤への曝露、表 1）の有無によって、High-risk 群と No-risk 群の 2 つの群に分けた。High-risk 群は本疾患の危険因子を有する 17 名の患者で構成され、そのうち 15 名は腰椎手術を過去に 1 回以上受けており、残りの 2 名は油性造影剤を髄腔内投与されていた。No-risk 群は上記の危険因子は有していないが、腰痛や下肢痛、もしくはその双方を伴う腰部脊柱管狭窄症と診断されている 18 名の患者である。なお、

両群の患者でがん（骨転移を含む）と診断されている患者は含まれていない。

MRIによる神経根と馬尾神経の可動性評価

研究に参加した全ての患者は、仰臥位と伏臥位の両方でMRI検査を受け、腰椎と仙椎のT2強調で体軸断面の画像を得た。L2からL5と仙椎間のレベル（L5/S）までの合計11レベルそれぞれで、体位変換に伴う神経根および馬尾神経の髄腔内における可動性を評価した。

Data picker[®]を用いた定量的評価

各レベルでの腰部脊柱管内側を参照して、画像データに座標軸を設定し、長さや面積を測定するソフトウェアData picker[®]を使用して、MRIでの高信号領域（硬膜囊＝腰部くも膜下腔）の輪郭を手動でマッピングした²²。硬膜囊の前後体中線の中点に基づいて、硬膜囊の腹側半分と背側半분을定義した。Data picker[®]を用いて、硬膜囊の腹側半分と背側半分の低信号領域（すなわち、神経根と馬尾神経）の面積を別々に測定した（図3）。そして、L2からL5/Sまでの11段階で、腹側半分と背側半分の低信号領域の合計に対する背側半分の低信号領域の面積割合を算出した。

既知の客観的評価（Narrow grade および Sedimentation sign）との比較

馬尾神経の可動性評価を既知の画像評価の所見を参照し比較検討する目的で、癒着性くも膜炎と症状がよく似ている腰部脊柱管狭窄症において、脊柱管の狭窄に伴う馬尾神経の形態学的特徴を評価する際に用いられ妥当性が検証されている Narrow grade²³ と Sedimentation sign²⁴⁻²⁶ の2つの評価方法を検討した。本研究対象の患者全員に対して Grade や Sign の有無について評価し、馬尾神経の可動性評価との関連について検討した。Narrow grade の評価について、下記に述べる（図6）。Grade は A-D の4つに分類され、脊柱管の狭窄が重度になる程、Grade は A から D へ進行する。Grade A は、CSF が硬膜囊内にはっきりと見えるが、その分布はまばらな神経根と馬尾神経と不均一に見える。Grade B は、神経根と馬尾神経は硬膜囊全体を占めているが、それぞれを個別で認識することができる（いくつかの CSF はまだ存在し、囊に粒状の外観を与えている）。Grade C は、神経根と馬尾神経の個別化をすることができないが、硬膜囊は CSF 信号のない均質なグレー信号（＝硬膜外脂肪が後方に存在）を呈する。Grade D は神経根や馬尾神経は確認できず、硬膜外脂肪は認めない。

一方で Sedimentation sign について（図7）は、脊柱管内の腹側の左右から出てくる2つの神経根を除いた他の神経根が腹側にあるかを見ているもので、脊柱管の狭窄が重度になると陽性率が高くなる。神経根と馬尾神経がくも膜下腔内で背側に留まって

いる場合は、Sedimentation sign は陰性とし、体位変換により神経根と馬尾神経が重力に従い、くも膜下腔内で下降しない場合や、くも膜下腔内の中央部に凝集している場合は陽性と評価した²⁴⁻²⁶。すなわち Narrow grade B-D と評価された患者では、体位変換に応じて、神経根や馬尾神経が移動するのに十分な髄腔内空間がない為、Sedimentation sign は全て陽性となった。そのため、Narrow grade A と評価された患者を対象に Sedimentation sign との比較検討をした。

既知の MRI 画像所見との比較

我々は癒着性くも膜炎の診断を補完する目的で、各群で癒着性くも膜炎になりやすい MRI での典型的な画像所見の有無を調べた。すなわち仰臥位で撮影された MRI 体軸断面像で、以下に示す 3 つの典型的な画像所見 (図 1) を評価した。(1) 髄腔内に中心に癒着した神経根の集塊 (conglomeration) する、(2) 神経根が髄膜の周囲に付着し、まるで empty sac のような外観を呈する、(3) くも膜下腔が軟部組織に置換される¹⁸。これらの特徴の存在を参加者のすべてで、MR 画像で評価し、3 つの典型画像のうち少なくとも 1 つを有する患者の数を各群で数えた。

いくつかの MRI 所見は、典型的な腰部癒着性くも膜炎として説明されている^{15,16,18}。しかしながら、こうした画像所見は腰部癒着性くも膜炎の患者では、多様な形で報告

されているため、画像所見が診断に有用なものとして確立されておらず、その有効性について検討したものはない。本研究では、神経根や馬尾神経の可動性に焦点をあてて、評価した。

統計解析

各群における神経根および馬尾神経の髄腔内の可動性を評価するために、仰臥位と伏臥位で、硬膜嚢の低信号領域全体に対する硬膜嚢の背側半分の低信号領域の割合を、Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて比較した。次に、Mann-Whitney 検定を用いて、2つの群間での、両体位の割合を比較した。また、腰部脊柱管狭窄症の重症度（すなわち、両群間の narrow grade および sedimentation sign）を評価するためにカイ二乗検定を用いた。各群内で narrow grade または sedimentation sign を有する背側神経根の割合との関係を分析するために、Spearman's 順位相関検定を用いた。さらに、カイ二乗検定を用いて、腰部癒着性くも膜炎を示す古典的な MRI 所見の有無を評価した。 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。

結果

図 4 は本研究での MRI 画像体軸断面像であるが、a)と b)は No-risk 群 1 名の典型的な画像で、c)と d)が High-risk 群 1 名の典型的画像である。a)と c)の画像が仰臥位、b)と d)の画像が伏臥位になり、白い矢印は重力方向を示している。a)と b)を比較すると、No-risk 群の画像では仰臥位と伏臥位ではくも膜下腔内の馬尾神経は重力方向に移動している事が観察される。一方で c)と d)の比較では、High-risk 群の馬尾神経の移動が低下していることが観察される。

1) 神経根および馬尾神経の可動性

2 つの群間で、患者の臨床的な背景にいずれの項目において有意な差はなかった (表 2)。また、High-risk 群の患者が受けた術式の内容を示す (表 3)。患者によっては複数回手術を受けている為、内訳の人数の総数は、High-risk 群の患者総数と一致しない。表 4 は馬尾神経の可動性を評価した結果を示したもので、両群で仰臥位と伏臥位における背側に残っている神経根の面積割合を腹側と背側の双方で残っている神経根の面積割合で除した面積比率の比較、および同一群内における仰臥位と伏臥位のそれぞれの面積比率の比較をしたものである。表内の数字はそれぞれの群および体位での面積比率を表し、同一群内で体位によって面積比率を Wilcoxon 符号付き順位検定で評価した結果は、 $p < 0.05$ と有意差がついたもののみ「*」で示し特に $p < 0.01$

は「**」と記載している。また、*P* 値は High-risk 群と No-risk 群の同一体位での比較で、面積比率を Mann-Whitney 検定で評価し得られたものである。図 5 は表 4 の結果を Box plot で示し、黒色の box は High-risk 群を表し、灰色の box は No-risk 群を表している。同一群内かつ同一脊椎レベルで体位による比較をした結果について、No-risk 群では、仰臥位での硬膜嚢背側半分の低信号領域の割合が、すべての腰椎レベルで伏臥位での割合と比べて有意に高かった（表 4 の*または**）ことから、神経根と馬尾神経の髄腔内移動は、重力方向に従っていることが示唆された。一方で、High-risk 群では L5 middle と L5/S の 2 つの脊椎高位で有意差が得られず、馬尾神経の可動性が低下していることが示唆された。次に同一脊椎レベル、同体位を 2 群間で比較した結果について、仰臥位では、No-risk 群と比較して High-risk 群でも特に有意な所見はなかったが、伏臥位では L4 upper、L4 middle、L5 middle、L5/S の 4 つの脊椎高位で有意差があった（表 4 の *P* 値）。

2) 腰部脊柱管狭窄症（Narrow grade）との比較

腰部脊柱管狭窄症で観察される画像所見（Narrow grade および Sedimentation sign）について、我々の被験者で観察された結果を表 5 に結果を示す。表 5 の左側は Narrow grade の結果で、A-D は Narrow grade を示しており、*P* 値は High-risk 群と No-risk 群の Grade の比較をカイ二乗検定により得られたものである。High-risk 群と No-risk 群

で狭窄の重症度に、有意な差は認められなかった。また、Grade の分類と今回我々が算出した面積比率との間の関係性を見るため Spearman's 順位検定を用いたが、No-risk 群では仰臥位の L3/4 と L4 upper の脊椎高位で Narrow grade と面積比率との間に強い相関関係 ($r > 0.7$) が観察された。伏臥位では、L5 middle のみ強い相関関係が見られた。一方で High-risk 群では、仰臥位や伏臥位いずれも強い相関関係は認められなかった。

3) 腰部脊柱管狭窄症 (Sedimentation sign) との比較

表 5 の右側は Sedimentation sign の結果で、各群での陽性率をカイ二乗検定したものが、 P 値である。くも膜下腔内の腹側に残る神経根と我々が算出した面積比率との間には、No-risk 群の仰臥位で、L2 middle、L3 middle、L3/4、L4 upper で強い相関関係 ($r > 0.7$) がみられた。High-risk 群の仰臥位では、L4 upper、L3/4、L4 middle、L5 upper で強い相関関係 ($r > 0.7$) がみられた。両群とも伏臥位では、Sedimentation sign と面積比率との関係性は見出せなかった。

4) MRI での既知の典型画像との比較

腰部癒着性くも膜炎の典型的とされる MRI 画像所見 (神経根の塊、empty sac、軟部組織の置換) のうち少なくとも 1 つでも認められれば画像所見をあり、3 つ全ての画像所見が認められなかった場合は画像所見なし、と判定した結果を示す (表 6)。

この際、一人の患者に複数の典型的な所見が認められた場合が含まれているので、総数は群全体の総数に一致しない。古典的な画像所見の有無で **High-risk** 群と **No-risk** 群を比較した結果、有意差はあった ($P = 0.0037$) が、正確度は 74%であり偽陰性が一定数あることが確認された。

考察

本研究では、神経根と馬尾神経の髄腔内の可動性に着目し、MRI を用いて仰臥位と伏臥位での髄腔内の神経根の位置変化を比較し、腰部癒着性くも膜炎の診断が可能かどうかを検討した。No-risk 群の患者では、MRI の T2 強調画像の体軸断面で、仰臥位では神経根と馬尾神経は主にくも膜下腔の背側半分に位置していたが、伏臥位では主に腹側半分位置していた (図 4)。この結果から、神経根と馬尾神経は重力方向に移動することが示唆された。High-risk 群の患者では仰臥位で神経根や馬尾神経はくも膜下腔の背側半分位置しており No-risk 群と同程度であったが、伏臥位になると、特に L4 以下の腰椎レベルでは神経根や馬尾神経がくも膜下腔背側半分位置している患者の割合が多かった (図 4)。これらの所見は、腰部癒着性くも膜炎のリスクが高い患者では、神経根と馬尾神経の髄腔内可動性が低下していることを示唆している。No-risk 群の患者は腰部脊柱管狭窄症であるため、仰臥位における硬膜嚢背側半分の神経根の割合と Narrow grade との間には相関関係が見られた椎体レベルがあり、High-risk 群の患者でも同様であった (表 5)。しかし、伏臥位では仰臥位で観察された相関関係は High-risk 群の患者では確認されなかった (表 5)。また、High-risk 群の患者は癒着が起こる原因としてよく挙げられる腰椎手術や油性造影の既往があるにも関わらず、従来の癒着性くも膜炎に特徴的とされる古典的 MRI 画像所見だけ

では偽陰性の症例も見られ正確度は 74%であった (表 6)。したがって、これらの腰部癒着性くも膜炎に特徴的とされる古典的 MRI 画像は、姿勢の変化に応じた神経根や馬尾神経の髄腔内不動性を示すものではないと考えられる。このような結果から、仰臥位でしか撮影しない従来の MRI 検査方法では、腰部癒着性くも膜炎患者のリスク因子をもつ患者の神経根や馬尾神経の不動性は検出できないことが示唆された。

腰部癒着性くも膜炎は、多彩な臨床症状を呈する。臨床検査や神経生理学的検査だけでは、腰部癒着性くも膜炎の診断に有用なものは乏しい¹⁵。神経根が太く束状になる所見、empty sac の出現、硬膜嚢内での神経根が中心に凝集するなどの MRI 画像所見が提案されているが、有用性は認められていない^{18,27}。そこで本研究では、腰部癒着性くも膜炎を診断するために、新たな画像所見を探ることを目的とした。腰部脊柱管狭窄症で用いられる Narrow grade や Sedimentation sign の特徴的な画像所見では、腰部脊柱管狭窄症と腰部癒着性くも膜炎を区別するのに十分ではないことが示唆された。例えば、Sedimentation sign は腰椎手術によって陰転化することがあり、こうした現象はおそらく硬膜嚢内の神経根と馬尾神経の形態学的な偏位を反映しているに過ぎない事を示している²⁴。実際、我々の High-risk 群の患者では、このような画像所見を呈していなかった。これらの指標は、腰部脊柱管狭窄症の診断のために提案されてきたものであり、腰部癒着性くも膜炎の診断のために提案されたものではない。

今回の研究では、High-risk 患者のほとんどが狭窄の程度が正常であったため、これらの指標は腰部癒着性くも膜炎の診断には十分な感度を有していなかった。

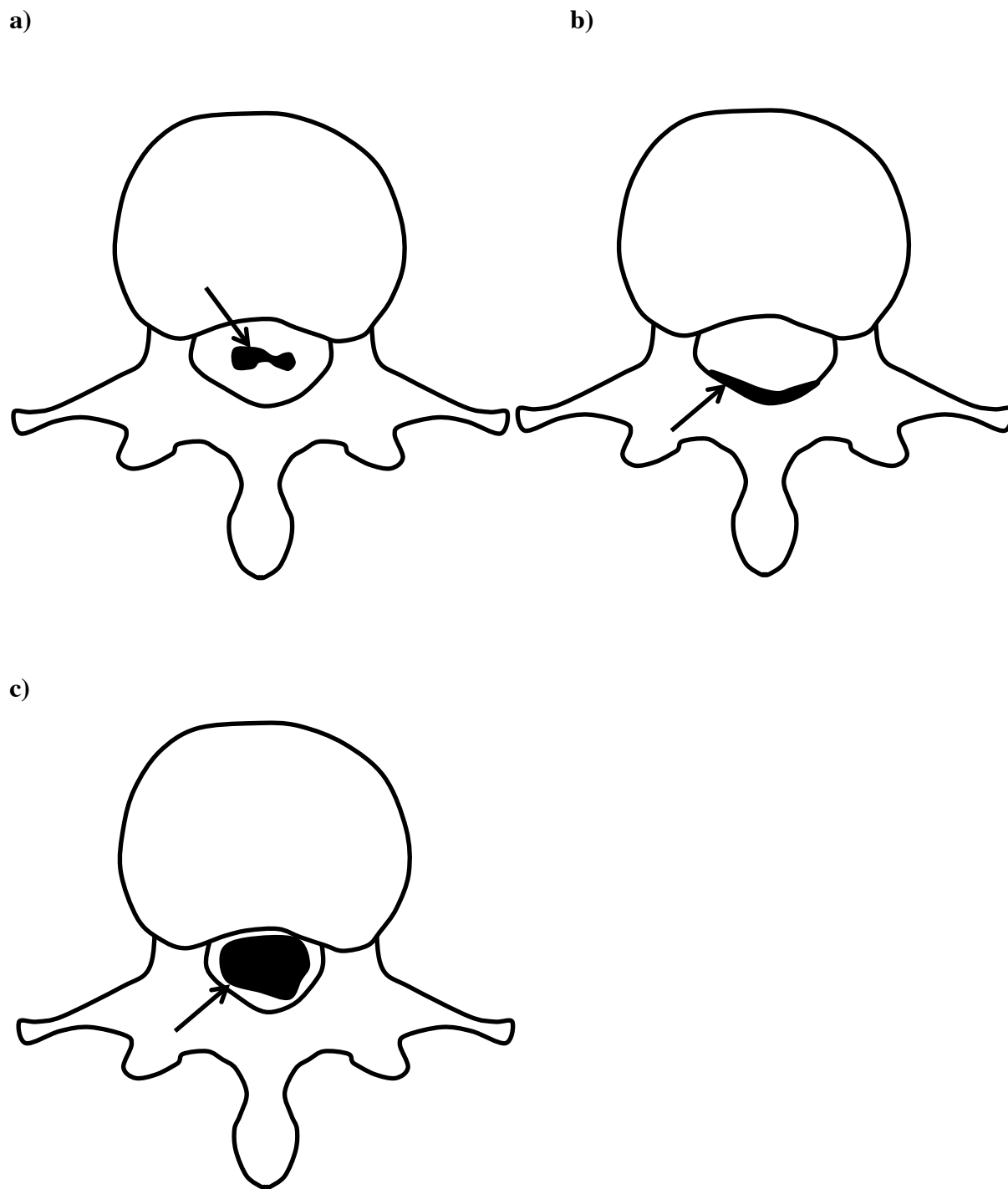
本研究では、腰部癒着性くも膜炎のリスクが高い患者において、硬膜嚢内の神経根と馬尾神経が重力の影響を受けても動かない様子を可視化することに成功した。我々の知見は、硬膜嚢内の神経根と馬尾神経が線維性組織の増殖により、もつれに陥っている状態である病理学的特徴が表現されている可能性が考えられ、神経障害性疾患であることが明らかになった。序文に記載したように神経障害性疼痛の確定診断には、体性感覚神経系の病変の検査所見とそれに伴う支配領域の感覚障害の身体所見の確認が必要である⁶。そのため、硬膜嚢内で馬尾神経の可動性が低下していることを異常所見として判定すれば、腰部癒着性くも膜炎を神経障害性疼痛として診断できることになる。前述のように、腰部癒着性くも膜炎を診断するための有効な検査が確立していないため、これまでの一般診療で実施されている検査では、ほとんどの臨床医師にとって本疾患が神経障害性疼痛疾患であると判断しておらず、偽陰性となっていた可能性が考えられるかもしれない。仰臥位と伏臥位で腰部 MRI 画像所見を比較し、神経根や馬尾神経の不動性を視覚化することは、本疾患のスクリーニングや診断に役立つであろう。しかし本研究の患者数が少ないことを考慮すると、結論は慎重に導かれなければならない。

腰部癒着性くも膜炎に特徴的とされる 3 つの古典的な MRI 画像所見^{10,20}は、腰部癒着性くも膜炎の診断マーカーとしてはまだ検証されていない。一方、本研究で得られた画像評価では馬尾神経の可動性低下が示唆され、組織学的検証は行っていないが馬尾神経同士あるいは馬尾神経と硬膜の間に癒着が形成されている可能性が考えられる。したがって、これらの画像所見は、麻酔科ペインクリニックや脊椎外科（整形外科、脳神経外科）など分野横断的な専門医間で妥当性と信頼性が確立されれば、腰部癒着性くも膜炎の診断の補助として有用となる可能性がある。しかし High-risk 群の中にも、このような画像所見を呈さない患者が存在するため、今回の我々の研究結果である馬尾神経の可動性低下の評価だけでは診断基準とはできないことに注意が必要である。我々の画像研究では伏臥位で重力の影響に抗して、神経根や馬尾神経が動かない状態が観察されている点で新規性があり、既知の古典的な画像所見よりも腰部癒着性くも膜炎の診断に有用な可能性はあるが、さらに多くの患者を対象に両者を直接比較する必要がある。

腰部癒着性くも膜炎は一般的に多彩な臨床症状を呈するが、その症状は確立されていない。また、画像所見を用いた診断基準も確立されていない。本研究では、腰痛や下肢痛またはその双方を主訴とする患者を対象に、腰部癒着性くも膜炎の既知の危険因子の有無に基づいて 2 群に分けた。この研究には、外科的な目視および病理学的に

腰部癒着性くも膜炎と確定診断された患者は含まれていない。神経根と馬尾神経の可動性不良の可視化は、結果的に腰椎レベルでいくつか有意になったが、患者数は少なかった。また本研究には、腰椎症と確定診断された患者は含まれていない。したがって、本研究は予備的な研究と考えるべきであり、今後、腰痛や下肢痛がないが腰部癒着性くも膜炎の危険因子がある患者を対照群として、より多くの患者で体位変換を用いた MRI 検査を行い、腰痛や下肢痛が癒着性くも膜炎に特異的な症状であるか確認する必要がある。

腰部癒着性くも膜炎の High-risk 患者では、腰椎レベルで硬膜囊内の神経根や馬尾神経の可動性が低下していることが観察された。可動性低下を可視化できたことは、癒着している所見を侵襲的な外科的目視もしくは病理学的に判断せずとも、非侵襲的な画像検査の体位変換を用いることで示せることを示唆し、本疾患を疑った際の診断的補助として有用である可能性が考えられる。今後被験者数を増やし画像研究を積み重ねることで、本疾患が神経障害性疼痛疾患であると明確に位置付けることが求められる。さらに腰部癒着性くも膜炎の診断が確立できれば、その罹患率の調査が進むと共に患者像が明確化され、診断を見落とされた患者が減ることが期待される。また診断基準の確立からは病態解明にも繋がり、疼痛管理においてもより効果的な治療法が開発されることが期待される。



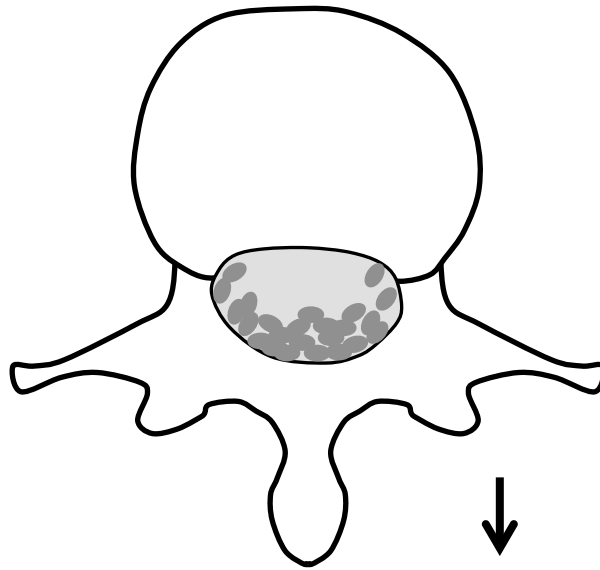
Am J Roentgenol 1987; 149: 1025-32.より改変して引用

図 1 CT ミエログラフィ画像所見

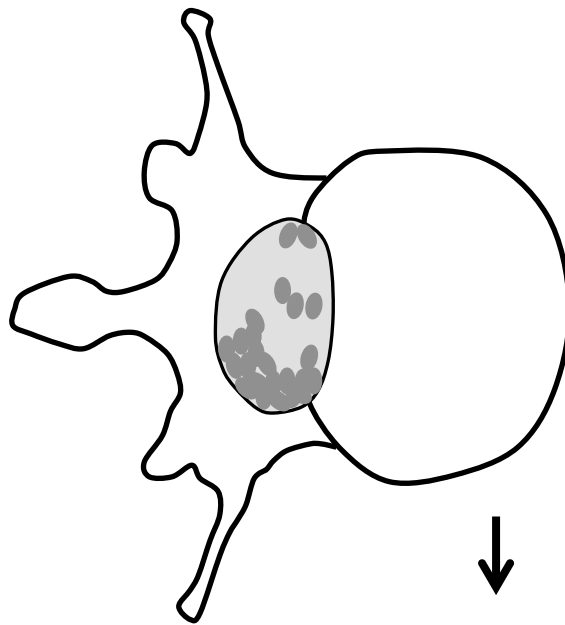
- a) Conglomeration: 神経根の塊 (黒矢印)
- b) Empty sac: 神経根が硬膜嚢に癒着 (黒矢印)、くも膜下腔が空洞のように見える
- c) Mass replacement subarachnoid space: くも膜下腔の軟部組織 (黒矢印) への置換とくも膜下腔の髄液の消失

※CT ミエログラフィでは髄液が高吸収域 (白)、神経根等は低吸収域 (黒) となる。

a)



b)



Anesthesiology 2004; 101: 1250.より改変して引用

図 2 馬尾神経のくも膜下腔内での可動性

第 3-4 腰椎 MRI を体軸断面にて T2 強調画像で撮影した図を模式的に示す。

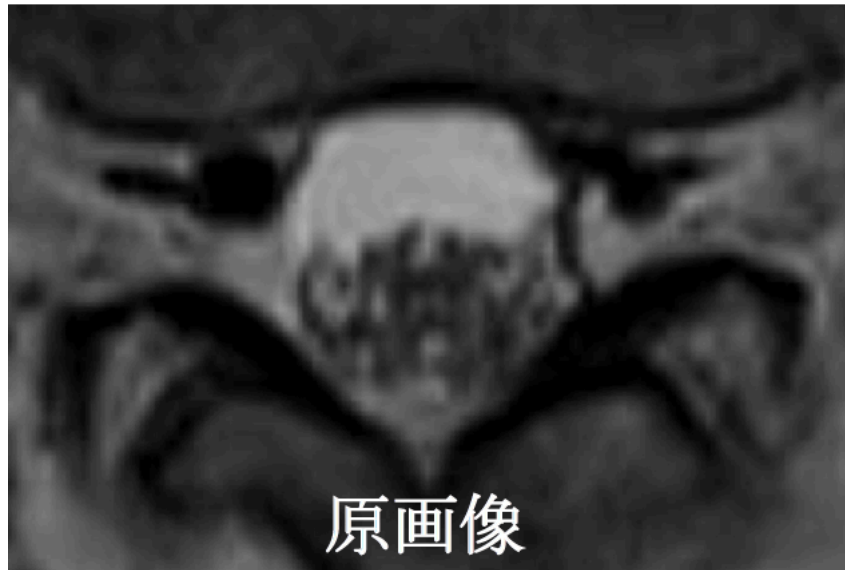
くも膜下腔の馬尾神経が姿勢によって移動していることが示されている。

a) 仰臥位

b) 側臥位

※黒矢印は重力方向を示す

a)



b)

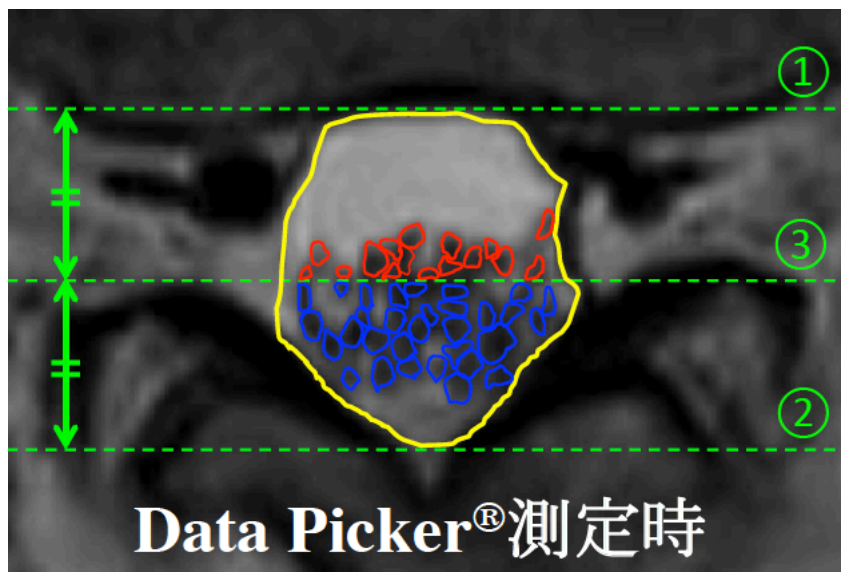


図 3 硬膜嚢の腹側半分と背側半分の低信号領域の Data Picker[®]による測定方法

a) MRI T2 強調画像 体軸方向

b) フリーソフト Data Picker[®]を用いて硬膜嚢内にある低信号域の測定

※黄色の実線：硬膜嚢の輪郭、緑の点線：硬膜嚢の前後径と中点、赤線：硬膜嚢の腹側にある低信号域、青線：硬膜嚢の背側にある低信号域

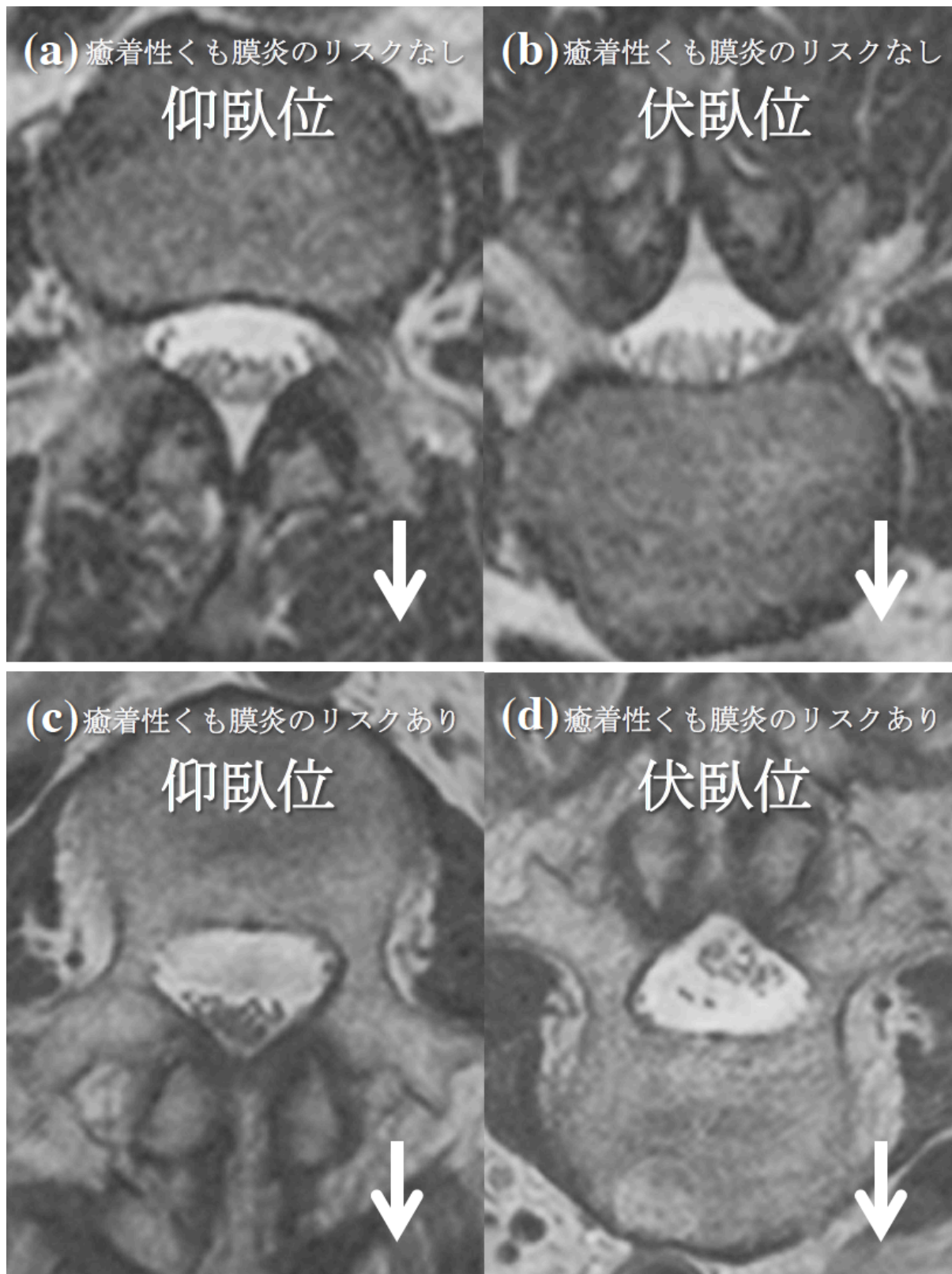


図4 腰部癒着性くも膜炎の有無での体位変換によるMRI T2強調画像の比較
 (a)、(b) 癒着性くも膜炎のリスクがない患者の仰臥位と伏臥位の腰椎MRI
 (c)、(d) 癒着性くも膜炎のリスクがある患者の仰臥位と伏臥位の腰椎MRI
 ※白矢印は重力方向を示す

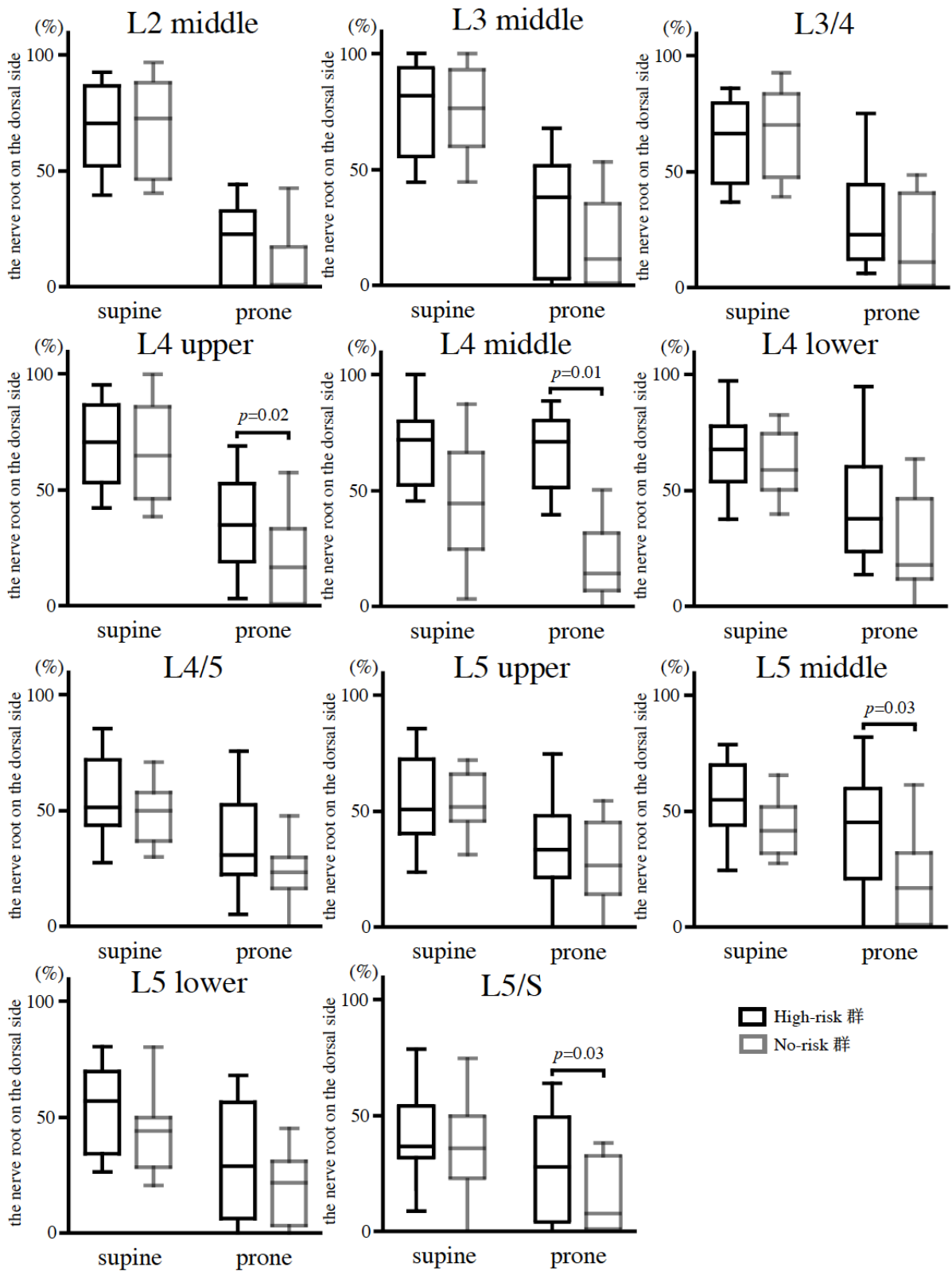
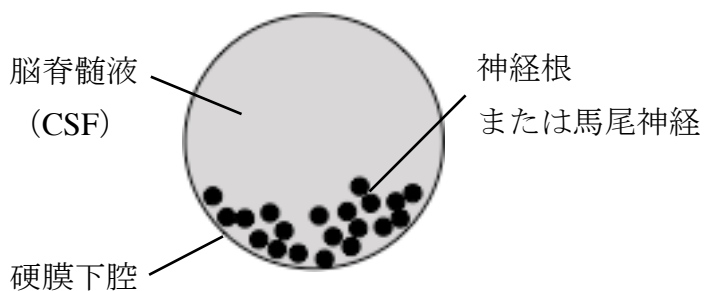


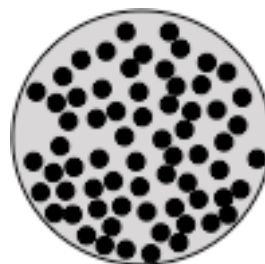
図5 各腰椎レベルで背側に残る神経根と馬尾神経の割合を示す

Box plot は、硬膜嚢の腹側および背側半分の低信号領域の合計に対する硬膜嚢の背側半分の低信号領域の比率で第1および第3四分位との中央値を示し、横棒は10%と90%を示す。p値は2群間の有意差を示す。

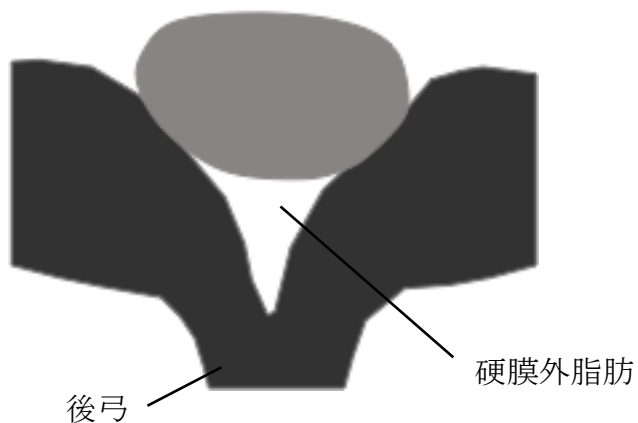
Grade A



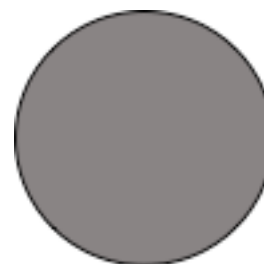
Grade B



Grade C



Grade D



Spine 2010; 35(8): 1919-24.より改変して引用

図 6 Narrow grade の形態学的分類と MRI 例

仰臥位にて腰椎 MRI を体軸方向にて T2 強調画像で撮影した。

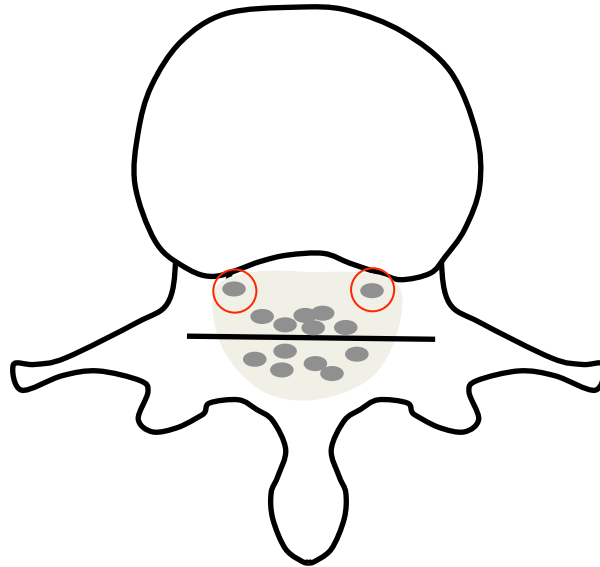
Grade A : 硬膜下腔内に CSF がはっきりと見えるが、その分布は不均一

Grade B : 神経根が硬膜囊内の全体を占め個々の識別は可能

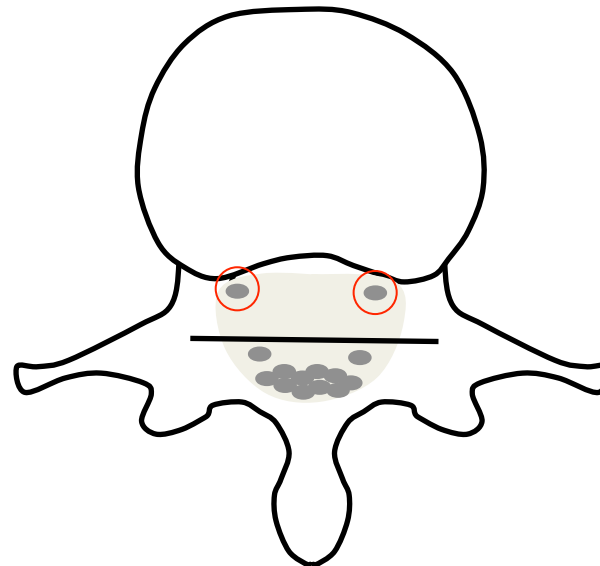
Grade C : 神経根の識別は困難、CSF がなく硬膜外脂肪への置換

Grade D : 神経根はなく、硬膜外脂肪もない

a)



b)



Spine 2010; 35(8): 827-31.より改変して引用

図 7 MRI での Sedimentation sign 陽性と陰性の比較

仰臥位にて腰椎 MRI を体軸方向にて T2 強調画像で撮影した。

a) Sedimentation sign 陽性：腹側から出る 2 つの神経根を除く、神経根が腹側にある

b) Sedimentation sign 陰性：神経根が腹側にない

※赤丸は腹側から出てくる神経根を示す

表 1 癒着性くも膜炎の危険因子

化学的損傷	機械的損傷
油性造影剤 局所麻酔薬に含まれる化学物質 脳脊髄液中への血液の流入 脊柱管内での感染	脊椎手術中の針先の誤挿入 手術時のドレーン挿入による損傷 硬膜破裂などの外傷

Arachnoiditis: the silent epidemic. Denver: Future Medical Publishers; 2000.より改変して引用

表 2 High-risk group および No-risk group の患者背景

	High-risk group (N = 17)	No-risk group (N = 18)	P 値
男性 (%)	7 (41)	5 (28)	0.40
年齢	72	72	0.95
BMI ± SD (最大値, 最小値)	23.4 ± 3.1 (27.6, 16.9)	22.4 ± 5.0 (36.6, 15.5)	0.21
NRS	5.9	6.2	0.67
CRP (mg/dL)	0.07	0.13	0.45
MMT	2	1	0.53
BBD	1	1	0.86

P 値は、カイ二乗検定および t 検定により得られた。

SD = standard deviation 標準偏差

BMI = body mass index: NRS = Numerical rating scale 痛みを評価するための 11 段階の数値評価尺度: CRP = 血清 C-reactive protein 炎症反応値: MMT = Manual Muscle Testing 徒手筋力テスト: BBD = Bladder and Bowel Dysfunction 膀胱直腸障害

MMT の人数は筋力低下 (MMT < 5) を認めた人数である。

BBD の人数は症状を呈していた患者の数である。

表 3 High-risk 患者の手術内容の内訳

術式	人数
椎体間固定術	5
後方または後側方固定術	5
後方除圧術	7
ヘルニア摘出術	2

後方除圧術には、椎弓形成術や開窓術が含まれる。

術式が一人の患者で複数行われている場合があり、High-risk 群の総数と一致しない。

複数回の手術を受けた患者のうち、2回が2人、3回が3人である。

表 4 High-risk group および No-risk group の各脊椎レベルでの MRI 所見の比較

Level	Position	High-risk group	No-risk group	<i>P</i> 値†
L2 middle	Supine	70.5 [52.6,84.7]**	72.8 [46.9,88.3]**	0.99
	Prone	22.7 [0.0,33.1]	0.9 [0.0,13.6]	0.12
L3 middle	Supine	81.6 [54.3,92.4]**	76.1 [59.4,91.8]**	0.81
	Prone	38.1 [2.3,50.4]	11.2 [0.0,32.5]	0.10
L3/4	Supine	66.4 [44.3,79.6]**	70.1 [47.8,84.1]**	0.32
	Prone	22.7 [12.7,44.3]	11.1 [0.0,39.0]	0.06
L4 upper	Supine	70.9 [54.4,86.4]**	65.0 [47.3,83.4]**	0.56
	Prone	34.8 [18.7,51.8]	16.8 [2.4,32.8]	0.02
L4 middle	Supine	71.9 [54.1,79.3]**	71.0 [54.9,78.7]**	0.68
	Prone	44.4 [26.2,64.8]	14.0 [7.0,29.9]	0.01
L4 lower	Supine	67.7 [56.8,77.9]**	59.1 [50.5,72.4]**	0.49
	Prone	37.7 [23.4,60.4]	17.7 [11.3,42.8]	0.05
L4/5	Supine	51.2 [42.7,69.7]*	49.8 [36.6,57.2]**	0.40
	Prone	30.5 [21.8,47.8]	23.0 [16.4,28.5]	0.08
L5 upper	Supine	50.6 [40.4,71.8]**	51.7 [46.7,64.6]**	0.99
	Prone	33.3 [22.0,44.4]	26.6 [15.6,43.2]	0.33
L5 middle	Supine	54.8 [43.3,70.1]	41.5 [32.4,51.2]**	0.07
	Prone	45.1 [30.0,58.5]	16.9 [2.0,28.7]	0.03
L5 lower	Supine	58.7 [37.1,70.3]**	45.9 [30.8,52.1]**	0.13
	Prone	30.7 [8.9,56.7]	23.5 [7.0,32.1]	0.28
L5/S	Supine	36.7 [32.9,47.7]	35.9 [23.8,47.4]**	0.69
	Prone	27.9 [6.6,49.7]	7.8 [0.0,29.1]	0.03

数字は、硬膜嚢内（腹側と背側）の低信号領域の合計に対する硬膜嚢の背側半分の低信号領域の割合を示す。データは中央値を、括弧内に示されている数値は第一四分位、第三四分位を示す。

P 値は 2 つの group 間では†Mann-Whitney 検定より得られた；太字の数字は有意差がついた ($p < 0.05$) ものである。また、group 内では*Wilcoxon 符号付き順位検定より得られた：* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 5 各椎体レベルでの Narrow grade と Sedimentation sign を有する患者の割合

Level	Group	Narrow grade				Sedimentation sign			
		A/B/C/D	<i>P</i> 値†	Supine	Prone	+/-	<i>P</i> 値†	Supine	Prone
L2 middle	High-risk	14/3/0/0	0.06	<i>p</i> = 0.02* r = -0.57	<i>p</i> = 0.59 <i>r</i> = 0.16	6/8	0.69	<i>p</i> = 0.35 <i>r</i> = -0.29	<i>p</i> = 0.49 <i>r</i> = 0.22
	No-risk	18/0/0/0		-	-	9/9		<i>p</i> < 0.01* r = -0.87	<i>p</i> = 0.78 <i>r</i> = 0.07
L3 middle	High-risk	14/3/0/0	0.26	<i>p</i> = 0.44 <i>r</i> = -0.21	<i>p</i> = 0.58 <i>r</i> = 0.16	6/8	0.57	<i>p</i> = 0.04* r = -0.57	<i>p</i> = 0.47 <i>r</i> = -0.22
	No-risk	17/1/0/0		<i>p</i> = 0.22 <i>r</i> = -0.30	<i>p</i> = 0.92 <i>r</i> = 0.02	9/8		<i>p</i> < 0.01* r = -0.87	<i>p</i> = 0.88 <i>r</i> = 0.50
L3/4	High-risk	13/3/1/0	0.86	<i>p</i> < 0.01* r = -0.66	<i>p</i> = 0.60 <i>r</i> = 0.14	4/9	0.23	<i>p</i> = 0.01* r = -0.72	<i>p</i> = 0.44 <i>r</i> = -0.25
	No-risk	13/3/2/0		<i>p</i> < 0.01* r = 0.71	<i>p</i> = 0.01* r = 0.60	7/6		<i>p</i> < 0.01* r = -0.86	<i>p</i> = 0.71 <i>r</i> = -0.10
L4 upper	High-risk	15/1/1/0	0.15	<i>p</i> = 0.04* r = -0.49	<i>p</i> = 0.86 <i>r</i> = 0.05	7/8	0.66	<i>p</i> < 0.01* r = -0.74	<i>p</i> = 0.46 <i>r</i> = -0.22
	No-risk	13/5/0/0		<i>p</i> < 0.01* r = -0.75	<i>p</i> < 0.01* r = 0.69	5/8		<i>p</i> = 0.01* r = -0.76	<i>p</i> = 0.64 <i>r</i> = 0.15
L4 middle	High-risk	15/2/0/0	0.41	<i>p</i> = 0.08 <i>r</i> = -0.45	<i>p</i> = 0.94 <i>r</i> = -0.04	7/8	0.84	<i>p</i> = 0.01* r = -0.71	<i>p</i> = 0.61 <i>r</i> = -0.16
	No-risk	14/4/0/0		<i>p</i> = 0.01* r = -0.59	<i>p</i> = 0.54 <i>r</i> = 0.16	6/8		<i>p</i> = 0.06 <i>r</i> = -0.54	<i>p</i> = 0.08 <i>r</i> = 0.50
L4 lower	High-risk	15/4/0/0	0.41	<i>p</i> = 0.13 <i>r</i> = -0.41	<i>p</i> = 0.82 <i>r</i> = -0.07	9/6	0.88	<i>p</i> = 0.01* r = -0.66	<i>p</i> = 0.27 <i>r</i> = -0.32
	No-risk	14/4/0/0		<i>p</i> < 0.01* r = -0.67	<i>p</i> = 0.05 <i>r</i> = 0.46	8/6		<i>p</i> < 0.01* r = -0.82	<i>p</i> = 0.10 <i>r</i> = 0.47
L4/5	High-risk	15/2/0/0	0.19	<i>p</i> = 0.06 <i>r</i> = -0.49	<i>p</i> = 0.60 <i>r</i> = -0.16	12/3	0.12	<i>p</i> = 0.04* r = -0.54	<i>p</i> = 0.54 <i>r</i> = -0.19
	No-risk	11/3/3/1		<i>p</i> < 0.01* r = -0.66	<i>p</i> = 0.85 <i>r</i> = 0.06	11/0		-	-
L5 upper	High-risk	14/3/0/0	0.76	<i>p</i> = 0.03* r = -0.54	<i>p</i> = 0.61 <i>r</i> = -0.16	8/6	0.03	<i>p</i> = 0.01* r = -0.72	<i>p</i> = 0.95 <i>r</i> = -0.04

	No-risk	14/3/0/1		$p = 0.03^*$ r = -0.52	$p = 0.59$ r = 0.16	13/1		$p = 0.29$ r = -0.38	$p = 0.71$ r = -0.17
L5 middle	High-risk	14/3/0/0	0.29	$p = 0.12$ r = -0.41	$p = 0.44$ r = -0.21	10/4	0.19	$p = 0.07$ r = -0.51	$p > 0.99$ r = 0
	No-risk	12/6/0/0		$p = 0.14$ r = -0.36	$p < 0.01^*$ r = 0.74	11/1		$p = 0.17$ r = -0.48	$p > 0.99$ r = 0.05
L5 lower	High-risk	13/4/0/0	0.21	$p = 0.25$ r = -0.31	$p = 0.64$ r = -0.13	12/1	0.90	$p = 0.46$ r = -0.31	$p = 0.31$ r = -0.39
	No-risk	11/4/3/0		$p < 0.01^*$ r = -0.66	$p = 0.67$ r = 0.11	10/1		$p = 0.17$ r = -0.48	$p = 0.83$ r = 0.13
L5/S	High-risk	12/3/0/0	0.31	$p = 0.92$ r = 0.05	$p = 0.67$ r = 0.13	11/1	0.83	$p = 0.33$ r = -0.39	$p = 0.50$ r = -0.31
	No-risk	16/1/1/0		$p = 0.73$ r = -0.09	$p = 0.92$ r = 0.03	15/1		-	-

数値は、各 group の Narrow grade と Sedimentation sign の患者数を示す。

P 値は 2 つの患者群間で†カイ二乗検定より得られた。

仰臥位および伏臥位の P 値と相関係数 (r) は、Narrow grade または Sedimentation sign とそれぞれの group における背側神経根の割合との Spearman's 順位検定により得られた: * $p < 0.05$ 。太字の r は有意差がついたものである。

表 6 両患者群における腰椎 MRI 上での癒着性くも膜炎の古典的な典型所見

Group	High-risk group			No-risk group		
典型所見	神経根の 凝塊	Empty sac	軟部組織の 置換	神経根の 凝塊	Empty sac	軟部組織の 置換
あり	12†			4†		
	6*	4*	4*	4*	0*	1*
なし	5†			14†		
合計	17			18		

*一人の患者に複数の所見があるため、総数は患者の総数には一致しない。

† $P = 0.0037$: P 値は 2 つの患者群間のカイ二乗検定から求めたものである。

表 7 癒着性くも膜炎と腰部脊柱管狭窄症との比較

	癒着性くも膜炎	腰部脊柱管狭窄症
症状	腰痛、下肢痛 下肢筋力低下、間欠性跛行、痺れ 時に膀胱直腸障害 座位で疼痛増悪	腰痛、下肢痛 下肢筋力低下、間欠性跛行、痺れ 時に膀胱直腸障害 歩行や立位で疼痛増悪 座位や前屈で疼痛軽減
治療	保存療法：薬物療法 (時に麻薬性鎮痛薬) 運動療法 手術療法：脊髄電気刺激療法	保存療法：薬物療法 (NSAIDs) 神経ブロック 運動療法 手術療法：除圧術、固定術
画像所見	MRI：神経根の集簇 Empty sac 軟部組織への置換	MRI：脊柱管狭窄 Narrow Grade Sedimentation sign
病理学的 所見	馬尾神経や脊髄神経根への 炎症性細胞の浸潤 くも膜下腔での線維性組織の伸長	靭帯細胞の増殖 黄色靭帯の肥厚 弾性線維の減少

NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs 非ステロイド性抗炎症薬

序文<化学療法誘発性末梢神経障害>

化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN :Chemotherapy-induced peripheral neuropathy）は神経障害性疼痛を呈する末梢神経疾患の一つであり、痛みだけでなく感覚や運動機能の低下、さらに長期間にわたって持続することも少なくなく、QOL (Quality of Life) の低下の原因となる²⁸。CIPN の全発症率は、化学療法を受けているがん患者の 40% と推定されている。CIPN は用量制限毒性として知られ、化学療法の減量や中止、薬剤の変更を余儀なくさせる原因となり、がん治療の不成功につながることもある²⁹。CIPN の発症メカニズムが未だに十分解明されていないため、現在のところ CIPN に特化した治療薬や予防薬は存在しない。CIPN についての前向き観察研究では、化学療法の規定のレジメンを終了後にも CIPN が遷延し、最終投与から 3 年間経過後にも約 41% の患者に CIPN が継続していたとする報告がある³⁰。

CIPN の病理学的所見として、げっ歯類動物モデルでは神経線維の脱髄が特徴的である^{31,32}。このような脱髄に関与し、神経障害性疼痛を引き起こす重要な分子の 1 つにリゾホスファチジン酸（LPA）がある。LPA は生理活性リン脂質の 1 つで、オートタキシン（ATX）によってリゾホスファチジルコリン（LPC）から細胞外で、またはホスホリパーゼ A2 によってホスファチジン酸（PA）から細胞内で合成される^{33,34}。LPA の細胞内へのシグナル伝達は、LPA 受容体 1~6 (LPAR1-6) を介して行われる。

基礎研究では、LPA を神経の後根線維に投与すると、ミエリン関連糖蛋白質（MAG: myelin-associated glycoprotein）の発現量が低下し、神経を覆っているミエリンが消失することで著しい脱髄を起こすことが報告されている³⁵。また、マウスの髄腔内に LPA を投与すると、脱髄と軸索損傷を引き起こし、神経障害性疼痛の行動を誘発されることが行動実験によって明らかにされている^{36,37}。坐骨神経部分結紮モデルおよびパクリタキセル誘発性神経障害性疼痛モデルにおいても、脊髄後角および後根における LPA 濃度の増加が観察されている^{34,38}。つまり、野生型マウスに体外から LPA を投与することで神経障害性疼痛は誘発される。神経障害性疼痛モデルマウスでは、持続的な強い痛みの信号によって脊髄で LPA の産生が行われ、LPA 濃度が増加する。そのほかにも、LPA は神経細胞膜に存在する電圧依存性カルシウムチャンネル alpha (2) delta サブユニットの活性化やエフリン B1 の発現量を増やすことで、感覚神経の A 線維を介した疼痛の伝達亢進や興奮性グルタミン酸 N-メチル-D-アスパラギン酸受容体を介した疼痛の伝達を亢進させる。このように、LPA が末梢神経や脊髄神経で神経障害性疼痛を引き起こし、それに伴い脊髄で LPA が産生され、産生された LPA は末梢神経をさらに障害していく "feed-forward" 機構により神経障害性疼痛の発症・重症化・慢性化へと悪循環を形成する³²。臨床研究では、我々が最近、CIPN や脊柱管狭窄症を含む神経障害性疼痛患者において、脳脊髄液に含まれる LPA 濃度が増加し、

その疼痛強度と濃度が相関関係にあることを示した^{39,40}。このように、神経障害性疼痛における疼痛強度と LPA 濃度が関連することは臨床研究で示されているが、LPA 受容体との関連についてはヒトでは未だに報告されていない。一方で、一連の基礎研究によって、LPAR1 と LPAR3 の関与は指摘されている。LPAR1 または LPAR3 のいずれかの遺伝子をノックアウト (KO) したマウスでは、パクリタキセルや他の神経傷害を引き起こす薬剤を腹腔内投与しても神経障害性疼痛は発症しなかった^{41,42}。他にも、髄腔内に投与された LPA は、LPAR1 を介して神経障害性疼痛をまず誘導し、LPAR3 を介して産生された LPA は、神経障害性疼痛の維持に関与していることが知られている^{43,44}。

臨床患者における CIPN には個人差が大きく、さらに神経障害性疼痛の症状は、遺伝的な差異によって異なる²⁸ ことから、CIPN の重症度も、遺伝子多型 (SNP: Single-nucleotide polymorphisms) に起因する可能性が考えられている⁴⁵。例えば、神経細胞の軸索が伸長するのに関与する遺伝子 (*FZD3*, *EPHA5*, *FGD4*) が、CIPN の際に部分的に駆動されていたことから、発症には遺伝性素因があるとする研究報告⁴⁶ や、パクリタキセル排出トランスポーターの遺伝子多型 (*SLCO1B3*) および他の遺伝的バイオマーカーが、タキサン系化学療法によって誘発される末梢神経障害と関連していることが報告されている^{47,48}。このように、CIPN 患者の遺伝子解析が進むにつ

れて、神経の修復や損傷に関与する遺伝子が CIPN の発症に重要で、抗がん剤ごとに異なる経路で神経損傷を起こしていることが示めされているが、薬剤間でその経路が共有されている可能性が示唆され⁴⁹、今後も遺伝子解析によるアプローチは CIPN の病態生理の理解に必須である。そこで今回我々は、CIPN 発症に関与する LPA 受容体のサブタイプの存在の有無やその遺伝子多型を明らかにすることを目的に、LPAR1-6 の遺伝子多型と CIPN の発症との関連について検討した。

方法

解析 1

患者

BioBank Japan (<https://biobankjp.org>) は、日本全国の乳がんや卵巣がんをはじめとする 38 種類の疾患を対象に、約 6 万人の患者から末梢血白血球の DNA や血清を収集し、文部科学省委託事業オーダーメイド医療実現化プロジェクト (2018 年 3 月末で終了) として立ち上がり、プロジェクト終了後の現在も、日本医療研究開発機構ゲノム研究バイオバンク事業として運営されている研究事業である⁵⁰。このプロジェクトの一つとして、BioBank Japan に登録されている術前化学療法と術後補助化学療法の併用あるいは一方でタキサン系化学療法を受療した乳がんまたは卵巣がんの女性患者を対象に、CIPN の重症度について研究が行われた^{51,52}。BioBank Japan への研究登録にあたり、除外基準として今回の化学療法以外の化学療法の受療既往歴があること、糖尿病の既往歴があること、Grade 1 以上の神経障害の既往歴があることが設定されていた。BioBank Japan 研究事業に参加している日本国内の病院での倫理審査委員会で承認され、患者全員に対して書面による説明および同意が行われた。BioBank Japan より集積されたデータを入手し、当院でも同研究データ使用についてヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認 (G2804-(4)) を得た後、解析を行った。我々

が解析対象とした患者は、乳がん (N = 429) と卵巣がん (N = 192) の患者 621 人で、タキサン系抗がん剤を投与した患者が発症する CIPN と LPAR1-6 の遺伝子多型との関連を分析した。

登録されたすべての患者にタキサン系抗がん剤を投与した後、CIPN の重症度を評価するために、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0 を用いた。CTCAE は神経障害を、運動神経と感覚神経に分け、症状を Grade 1~4 の尺度で評価する。評価の尺度は以下の通りである。

- Grade 1 は無症状であるが、臨床所見または検査所見は認める
- Grade 2 は、症状は中等度で身の回り以外の ADL (Activities of Daily Living) の制限がある
- Grade 3 は、症状は重度で、身の回りの ADL が制限される
- Grade 4 は生命を脅かすほどで、緊急で治療介入が必要な状態である

本研究では、CIPN の発症と LPAR1₆ 遺伝子の SNPs との関連を探索することを目的とした。ただし、BioBank Japan からのデータ提供のうち、年齢などの患者背景や CIPN の評価時期などの臨床情報については、開示が制限されているため、今回我々では報告できない情報があった。

SNP ジェノタイピング解析：遺伝子型決定方法

遺伝子解析のために全ての患者の末梢血からサンプルを採取した。ゲノム DNA は、標準的な塩析法を用いて末梢血リンパ球から単離した。採取された DNA に全ゲノム増幅を行い断片化した後、730,525 個の SNP マーカーを DNA プローブ (Illumina 社製 HumanOmniExpress-12 v1.0 BeadChip) とハイブリダイゼーションした。BeadChip にはコピー数多型 (copy number variation) に特異的なプローブがいくつか含まれていたが、ほとんどのプローブはヒト常染色体や性染色体上の SNP マーカーを対象としたものであった。遺伝子解析は、対象患者 621 人全員に行われた。データの品質管理 (quality control) として、サンプルコール率が 0.95 未満のサンプルはさらなる解析から除外された。またマーカーに対して、SNP コール率が 0.95 未満または、"Cluster sep" (遺伝子型クラスタ分離の指標) が 0.1 未満のマーカーは除外された (図 8)。LPA の受容体にはサブタイプが 6 つあり (LPAR1-6)、全ゲノムジェノタイピングの結果、LPAR1 が 95 個、LPAR2 が 17 個、LPAR3 が 67 個、LPAR4 が 13 個、LPAR5 が 17 個、LPAR6 が 12 個で合計 219 個の SNPs を解析対象とした。

統計解析

遺伝子解析は、PLINK software v.1.07 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/index.shtml>;

2020年8月25日最終アクセス)を用いて行った。Hardy-Weinberg 平衡検定

(Hardy-Weinberg equilibrium : HWE) は、カイ二乗適合度検定を用いて評価した。また CIPN の有無で、遺伝子型や対立遺伝子頻度の分布を比較するためにカイ二乗検定を使用した。臨床患者を対象とした疾患と LPA 受容体の SNP を解析した文献報告^{53,54}は存在するが、報告で採用されている遺伝モデルや、比較する際に用いる群分け等に共通したものがなく、それらを裏付ける根拠等が示されていないのが現状である⁵⁵。

遺伝子関連解析を行った観察研究では、対立遺伝子モデル (ALLELIC model) と言われる遺伝モデルを採用している事が多く、次の3つの基準を満たすか否かが対立遺伝子モデルを採用する基準となっている⁵⁶: 1) 観察集団が HWE を満たす、2) その疾患の有病率が10%未満である、3) 疾患リスクが相乗的である。ところが我々の研究では、2) と 3) が満たされないため、このモデルは採用しなかった。そこで、我々は以下の遺伝モデルを検討し、遺伝型モデル (GENO; Genotypic model) を採用した。

その際、前述したソフト (PLINK) を用いて遺伝子関連解析を行う際に遺伝型を数値へコーディングする必要があり、各モデルに基づいて遺伝継承様式を考慮してコーディングした。ここで遺伝型 AA、Aa、aa として、アレル a をマイナーアレルとする。

1) 優性モデル (DOM; Dominant model)

マイナーアレル a について優性様式を仮定する場合、AA、Aa、aa を 0、1、1 とし

てコーディングし、モデルへ導入する。このとき推定される係数は1つで、AAにおける形質への寄与を0としたとき、マイナーアレル a を1つでも保有する個体(Aa または aa) の形質への寄与を表す。ここで線形モデルの場合の寄与は加法的寄与である。

2) 劣性モデル (REC; Recessive model)

マイナーアレル a について劣性様式を仮定する場合、AA、Aa、aa を 0、0、1 としてコーディングし、モデルへ導入する。このとき推定される係数は1つで、AA または Aa における形質への寄与を0としたとき、aa の形質への加法的寄与を表す。

3) 遺伝型モデル (GENO; Genotypic model)

3つの遺伝型 AA、Aa、aa を (0, 0)、(1, 0)、(0, 1) とコーディングする。これは遺伝型3水準について自由度が2であることから、2次元の値でコーディングする必要がある。2次元でコーディングするため、推定される係数は2つある。推定される係数の1つは遺伝型 Aa に対する加法的寄与、もう1つは aa に対する加法的寄与である。

4) 傾向性モデル (TREND model)

3つの遺伝型 AA、Aa、aa をマイナーアレル a の個数 0、1、2 とコーディングする。推定される係数は1つで、マイナーアレル a が1つ増加することに対する加法的寄与

を表す。つまり aa の寄与は Aa の 2 倍となる。

我々はこの実験 1 では CIPN 発症と LPA 受容体の SNPs との関連性を探索する目的において、どの遺伝子型が高めの関連性を示す傾向にあるか、あるいは低めの関連性を示す傾向にあるのかを確認するため、情報量をより多く得られる遺伝モデル GENO を採用した。また本研究のような pilot 的な遺伝子関連研究では、多重性を考慮した検定を行わないことが許容^{55,56}され、この探索研究においては、 $P < 0.05$ を満たした SNPs を、実験 2 での解析候補 SNPs として選定した。

解析 2

患者

我々は検証的研究として実験 2 を行なった。実験 2 は国立がん研究センター中央病院にて受療する乳がん (N = 139) と卵巣がん (N = 52、腹膜がん 14 人、卵管がん 4 人を含む) の女性患者 191 人を抽出した。実験 1 と同様に、組織学的に乳がんまたは卵巣がんが確認され、術前化学療法と術後補助化学療法を併用あるいはいずれか一方でタキサン系抗がん剤を使用した化学療法を受けており⁴⁹、タキサン系抗がん剤に関連した神経毒性を評価し、CIPN と関連する遺伝子変異を検証するため、研究に登録された。除外基準は実験 1 と同様である。同院による倫理審査委員会が研究計画書を

適切に承認し、患者全員に対して書面による説明および文書同意が得られた。上記で集積されたデータについて、当院でも研究データ使用についてヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認（G2804-(4)）を得た後、解析を行った。実験 1 と実験 2 とでは研究に参加している病院が異なるため、両方で患者が重なっている可能性は非常に低い。実験 2 の抽出データには患者の年齢や人種などの臨床情報は含まれていないため、完全な除外はできていない。神経毒性の評価は、パクリタキセル治療前をベースラインとし、7 週目と最終投与後 3 週間以内、最終投与から 1 年後の 3 回で行い、神経障害の程度を CTCAE v.4.0 に基づいて評価した。複数の評価のうち、CTCAE の値が最大となったものを解析対象とした。実験 2 では、CIPN をより厳格に評価するため、CTCAE Grade 2 以上として、Grade 0 もしくは 1 の場合は対照患者として評価したが、実験 1 では、CIPN の患者を網羅的に収集するため、探索群では包括基準を Grade 1 以上とした。

SNP ジェノタイピング解析：遺伝子型決定方法

ゲノム DNA を実験 1 と同様に末梢血リンパ球から単離した。遺伝子型決定には、約 958,178 個のマーカを含む Illumina 社製 HumanOmniExpressExome-8 v1.1 BeadChip を用いて、191 人の患者全員について実施したが、実験 1 に用いた BeadChip とは異

なるものであった。データの品質管理 (quality control) は HWE やコール率は実験 1 と同様で、SNP コール率の基準も実験 1 と同様とした。

統計解析

実験 1 の探索研究により得られた候補 SNPs の中から、実験 2 の解析対象群に対して用いられた BeadChip に割り当てられた SNPs を選択した。統計ソフトは実験 1 で使用したものと同様である (PLINK v.1.07)。実験 2 の検証群では、候補 SNPs と CIPN の関与を調べるため、遺伝子関連の研究において多重比較検定で一般的に使用される Bonferroni 補正を用いて、偽陽性のリスクと偽陰性のリスクを比較することに重点を置いた。多重性を考慮して、実験 1 から得られた *LPAR1-6* の候補 SNPs すべてを対象に有意の基準を設定した (Bonferroni 補正を用いた)。また、関連する SNPs の連鎖不平衡 (LD : Linkage Disequilibrium) パターン (すなわち r^2) を、Haploview によってプロットした⁵⁷。LD パターンには、我々が解析対象にした候補 SNP が、既知の *LPAR1* の SNP との間の範囲に含まれており、そのペアワイズ相関分析を行った。

結果

1) 解析 1 (探索群)

探索群では、183 人の患者が Grade 1 以上の CIPN を示し、438 人の患者は CIPN を示さなかった。*LPAR1-6* の合計 219 個の SNPs について、CIPN の有無と関連しているかどうかを比較検討した結果、*LPAR1* の 5 つの SNPs、および *LPAR3* の 3 つの SNPs (表 8 および 9) が、CIPN の発症との有意な関連を示した ($P < 0.05$)。*LPAR2*、*LPAR4*、*LPAR5*、*LPAR6* には CIPN の発症との有意な関連を示す候補 SNPs はなかった。

表は左から遺伝子、SNP、染色体上での位置を示す location、対立遺伝子 allele として左が major allele、右が minor allele になる。Genotypic model を採用しているため、major allele、hetero、minor allele の 3 群から構成され、マイナー対立遺伝子頻度 minor allele frequency: MAF は、0.05 から 0.5 の間の値となる。case は CIPN 発症で、control は CIPN が発症していない患者群である。表 8 および 9 に挙げた SNPs を対象に Hardy-Weinberg 平衡検定 (有意差は $P < 0.05$) を行い、いずれも有意差がないため帰無仮説は棄却されなかった。ここで示している P 値は、major allele、minor allele、hetero、および case (CIPN Grade 1 以上) または control (CIPN 発症なし) について自由度 2 でカイ二乗検定を行って算出したものである (有意差は $P < 0.05$)。オッズ比は minor allele 対 major allele について求めた結果であり、表 8 に示す *LPAR1* の 5 つの SNPs に

ついてカイ二乗検定（自由度 2）では有意な違いが示されたが、いずれの 95%信頼区間は 1 をまたいでいた。同様に LPAR3 と CIPN の解析結果を表 2 に示し、カイ二乗検定（自由度 2）で有意な違いが示された 3 つの SNPs について、オッズ比の 95%信頼区間は 1 をまたいでいた。

2) 解析 2（検証群）

検証群では、108 人の患者が Grade 2 以上の CIPN を呈し、83 人の患者は CIPN の Grade 0 もしくは 1 を呈した。探索群より得られた 8 つの候補 SNPs に焦点を当て、検証群においても CIPN 発症に関連しているか解析した。

表 10 および 11 に挙げた SNPs を対象に Hardy-Weinberg 平衡検定（有意差は $P < 0.05$ ）を行い、いずれも有意差がないため帰無仮説は棄却されなかった。解析 1 と同様に、 P 値は、major allele、minor allele、hetero、および case または control について自由度 2 でカイ二乗検定を行って算出したものである。有意基準については、LPA 受容体サブタイプのすべて（LPAR1-6）の SNPs に多重性考慮を適用した結果（表 10 および 11、Bonferroni 補正: LPAR1 および LPAR3 遺伝子の関連 SNPs のうち、 $P < 0.00625 = 0.05/8$ ）、LPAR1 の 2 つの SNPs、すなわち rs10980665 ($P = 0.0037$) および rs2418124 ($P = 0.0060$) が CIPN の発症と有意な関連を示した。ただし、解析 1 と同様に、こ

れら SNPs のオッズ比の 95%信頼区間は 1 をまたいでいた。

LPARI 遺伝子およびその周辺の SNPs の LD パターンを図 9 に示す。rs10980665 と rs2418124 の SNP のペア間には、比較的高い LD があり、隣接する SNP (rs10817124) が 1 つだけで存在した。全体を見ると、*LPARI* 遺伝子には小～中規模の LD ブロックがいくつか存在し、有意な SNPs を含む LD ブロックは、そのうちの 1 つであった。

今回有意差がつかなかった *LPARI-6* の SNPs 211 個は、解析 1 と 2 の両方ともに巻末の付録に載せている。

考察

LPA は、CIPN を含む神経障害性疼痛を引き起こす原因分子の一つとして基礎研究により報告されている^{43,58}。LPA のシグナル伝達は、*LPAR1* から *LPAR6* によってコードされる LPA 受容体 1~6 (*LPAR1-6*) を介して行われる。本研究では *LPAR1-6* と CIPN 発症との関連を明らかにするために、化学療法を受けている患者の *LPAR1-6* の遺伝子多型を調べた。その結果、*LPAR1* 遺伝子多型が CIPN と密接に関連していたが、*LPAR2-6* の遺伝子多型は CIPN との関連が存在しなかった。さらに、LD パターンによって *LPAR1* 遺伝子で有意な SNPs は隣接する 1 つの SNP (rs10817124) と比較的に強い相関を示すことを明らかにした。

CIPN の発症の個人差に着目し、直接的もしくは間接的な遺伝的影響が考慮され、近年の遺伝子に関連した研究アプローチの進歩によって、新たな関連遺伝子の特定や、病態生理を捉えることができるようになった。CIPN の臨床症状は、化学療法で使用される薬剤の間で比較的一貫しているが、最近の遺伝学的知見では、神経の修復や損傷に関与する遺伝子が CIPN の発症に重要で、抗がん剤ごとに異なる経路で神経損傷を起こしていることが示めされているが⁴⁹、遺伝子関連の研究手法を導入する目的の 1 つには、このような神経毒性の根底にある病態生理の解明や重要な遺伝子を臨床患者において同定することにある。実際、CIPN に関連する遺伝子研究から同定された

遺伝子は、末梢神経の損傷や修復に関与する遺伝子（例えば、神経の発生や神経細胞の伸長に関連する遺伝子：*FOXC1*、*ITGA1*、*EPHA5*、*FZD3*、*FGD4*、痛みを伝達する神経伝達物質：*TAC1*）を示唆している⁴⁹。神経毒性の根底にある病態生理を考慮すると、今回我々が得た SNPs が CIPN の発症に関わる LPAR1 の潜在的な機能特性に影響を与えている可能性はあるが、今のところ、このような機能特性に関連する報告はなく、先行研究もないため、今後の検証が必要である。

LPA は、メチレン鎖の長さとは不飽和結合の数から、パルミトイル (16:0)、ステアロイル (18:0)、オレオイル (18:1)、リノレオイル (18:2)、アラキドノイル (20:4) などのいくつかの分子種から構成される。CIPN を含む様々な病因を持った神経障害性疼痛を有する患者を対象とした我々の研究では、脳脊髄液中の 18:1 LPA 濃度の増加が、神経障害性疼痛の重症度に関与していた⁴⁰。また、LPAR1 と LPAR3 は、以下の3つの基礎研究から CIPN に関与していることが示唆されている^{41,60}：1) パクリタキセルを腹腔内投与した CIPN 動物モデルにおいて、18:1 LPA のレベルが上昇した、2) 18:1 LPA は LPAR1 と LPAR3 に対して、比較的高い親和性を持って結合するリガンドである、3) LPAR1 欠損のマウス (*Lpar1^{-/-}*) または LPAR3 欠損マウス (*Lpar3^{-/-}*) では CIPN を発症しなかった。我々の研究結果では、LPAR3 の遺伝子多型は CIPN との発症に関連がなかったため、ヒトでは LPAR3 ではなく、LPAR1 を介した LPA シ

グナル伝達が CIPN の発症に関与しているのかもしれない。

LPAR1 と LPAR3 では、活性化後の細胞内シグナル伝達に明らかな違いがある。それぞれの LPA 受容体 (LPAR1-6) は、4 種類のヘテロ三量体 G タンパク質 ($G_{12/13}$ 、 $G_{q/11}$ 、 $G_{i/o}$ 、 G_s) のうち少なくとも 1 種類以上と結合し、様々な生理学的活性を有する。LPAR1 と LPAR3 は、2 種類の G タンパク質 (G_{ai0} 、 $G_{aq/11}$) と結合して活性化し、これらのシグナル伝達経路を共有している。しかし、LPAR1 シグナル伝達は、LPAR3 とは独立した G タンパク質 ($G_{\alpha12/13}$) を介して行われる。この LPAR1- $G_{\alpha12/13}$ 経路には、Rho シグナル伝達が含まれており、これは化学療法による神経毒性の鍵となる経路とされている⁶¹。これまでにいくつかのげっ歯類動物モデルでの基礎研究によって、神経障害性疼痛の発症には LPA の有無に関わらず、神経障害性疼痛の発症には Rho 経路のシグナル伝達が必須であることが示されている^{31,62,63}。また、神経系 (主に脳) での発現が LPAR1 の方が LPAR3 よりも密に発現していることも、今回の知見を裏付ける理論となるかもしれない⁶⁴。このような知見を考慮すると、LPAR1 は LPAR3 よりも CIPN の発症に大きく関与している可能性を示す我々の研究結果は、過去の基礎的知見に合致すると考えられる。

本研究にはいくつかの限界を考慮する必要がある。本研究のデータには、研究に参加している患者の臨床的背景に関する情報や CIPN を評価した正確な時期が欠けてお

り、データ収集後に CIPN が発症した場合や症状が悪化する患者がいたことが考慮されていない。CIPN の包含基準は、まず解析 1 では探索的に CIPN の患者を網羅的に登録（すなわち Grade 1 以上）することとし、続いて解析 2 では CIPN の偽陽性患者を減少させる（すなわち Grade 2 以上）こととしたため、解析 1 と 2 とで Grade 分類が一致していないことも限界点の一つに挙げられる。また、解析 1 および 2 の両方で major allele homozygosity、heterogeneous、minor allele homozygosity の 3 群について、case と control を比較するカイ二乗検定（自由度 2）を行い統計学的に有意な差が得られた。これら当該 SNPs の minor allele 対 major allele についての CIPN 発症のオッズ比が比較的小さいことに加えて、その 95%信頼区間がいずれも 1 をまたいでおり、CIPN の有無によるマイナー対立遺伝子の頻度（minor allele frequency）の差が小さかった。したがって、対立遺伝子の表現型に対する CIPN への寄与は不明かつ小さい可能性を考慮すべきである。これらを総合すると、LPAR1 に対する特異的拮抗薬が、化学療法による神経毒性を抑制する可能性や、LPAR1 に高い親和性を示す LPA 分子種の産生を抑制する ATX 阻害薬の可能性など、臨床への貢献を明確にするには、より多くのサンプルを用いた研究を、今後検討していく必要がある。

我々の遺伝子多型の解析研究によって、LPAR1 遺伝子多型が CIPN の発症と関連していることが示唆された。これらの知見を検証することにより、CIPN の発症予測や

重症化予測に繋がり、化学療法を使用する際に CIPN の発症リスクが低い薬剤を選択するか否かの判断に役立つ可能性がある。LPAR1 と CIPN 発症との関与をより明確にする必要はあるが、LPAR1 が CIPN の予防や治療の際に、薬剤ターゲットとして一つの候補と考えられた。

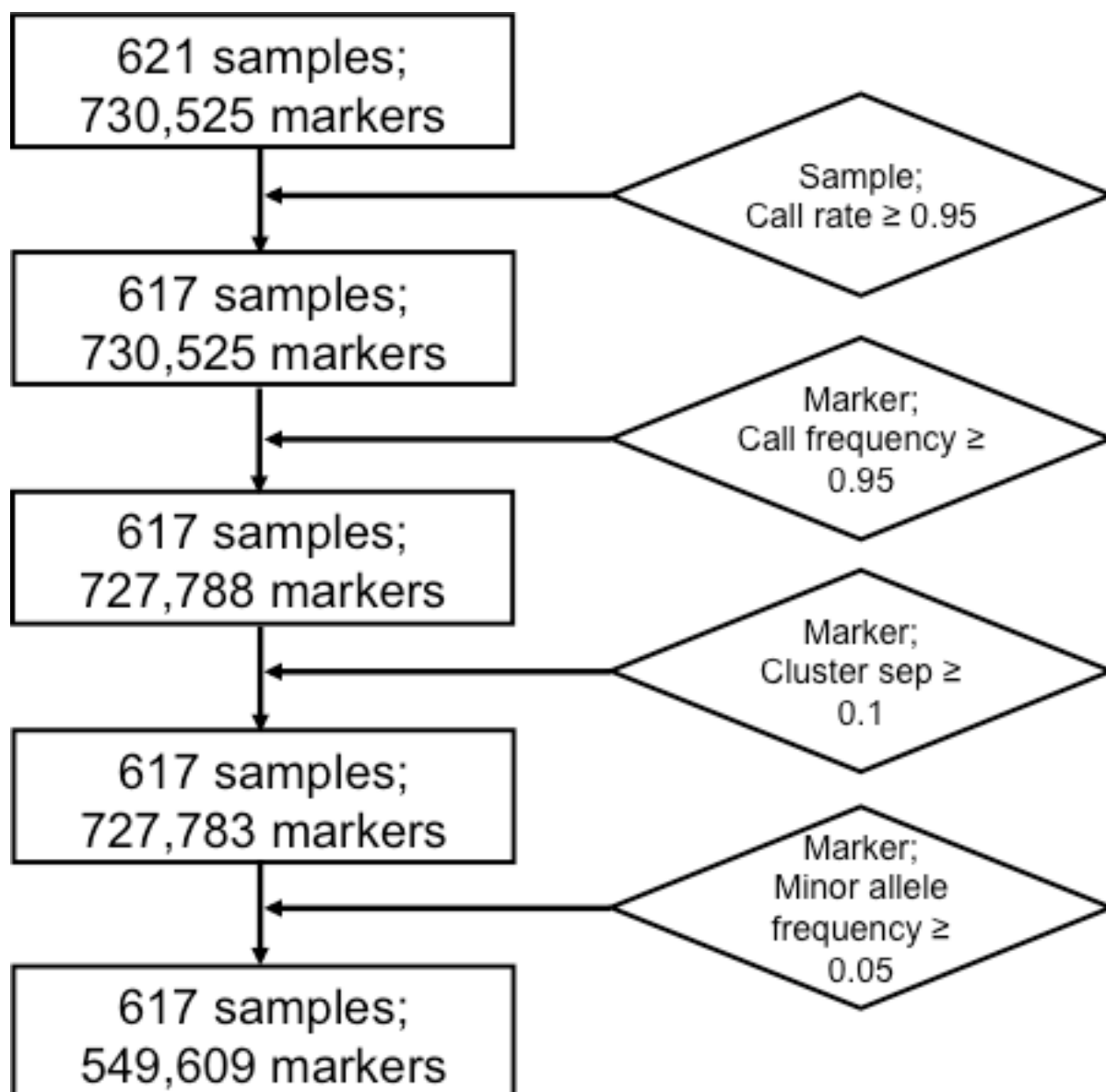
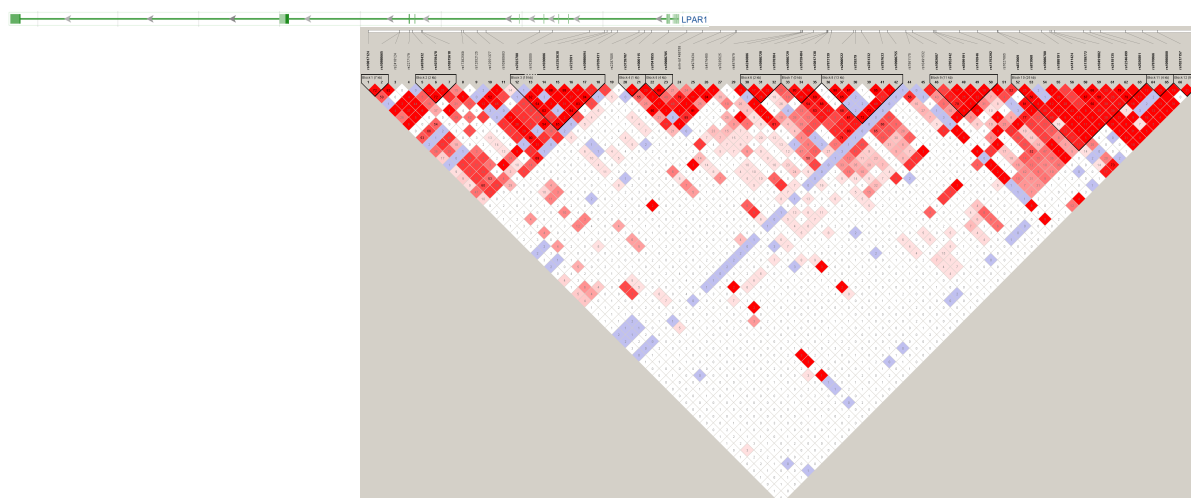


図 8 quality control のシェーマ

LPAR1-6 遺伝子領域の遺伝子型データを抽出し、関連付け解析を行った。

a)



b)

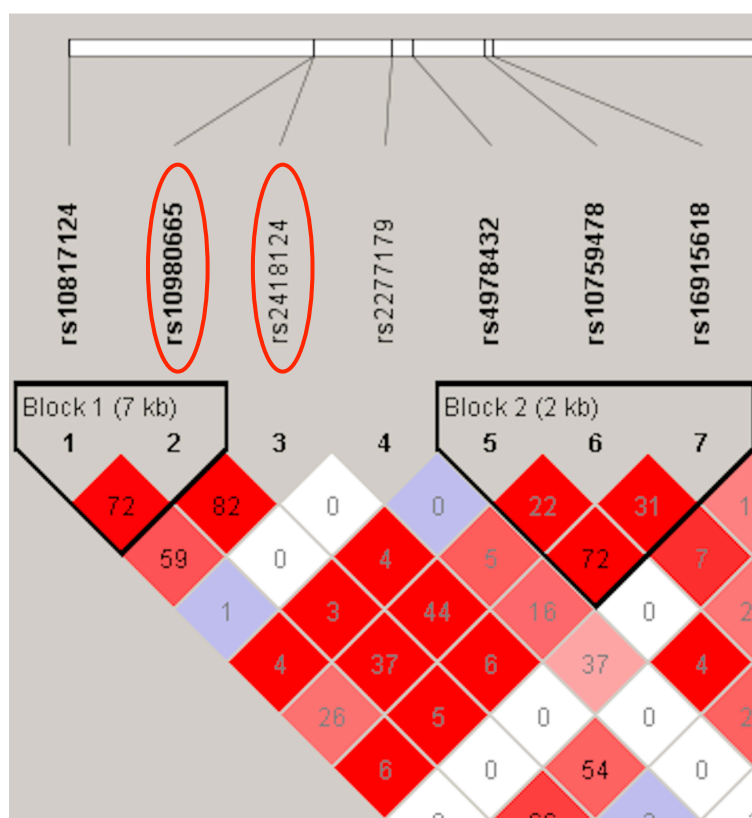


図 9 化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) コホートで有意な関連を示した 9 番染色体上の *LPARI* の一塩基多型 (SNP) の連鎖不平衡プロットと遺伝子座

a) ダイヤモンド内の数字はすべて、隣同士 2 つの SNP ペアの R^2 を表し、ジェノタイプングデータから計算されたものである。CIPN に関連する有意な SNPs (rs10980665 と rs2418124) は、小さな連鎖不平衡を示す。

b) 2 つの候補 SNPs 周辺の拡大図

表 8 化学療法誘発性末梢神経障害の発症に関連するリゾホスファチジン酸受容体 1 の 5 つの一塩基多型の遺伝子型モデル (解析 1)

Gene	SNP	Location (GRCh38)	Allele (Major /Minor)	Genotype (Case/Control)	MAF (Case/Control) (East Asia)	HWE P^{\ddagger} (χ^2)	P^{\dagger} (χ^2)	オッズ比 [95% CI]
LPAR1	rs10759484	9: 111075628	A/G	AA (100/202) AG (70/175) GG (12/58)	0.26/0.33 (0.63)*	0.062 (3.476)	0.028 (7.137)	0.69 [0.527-0.91]
	rs10980665	9: 110969846	A/G	AA (129/298) AG (44/130) GG (9/7)	0.17/0.17 (0.16)	0.730 (0.120)	0.029 (7.094)	1.04 [0.747-1.434]
	rs10980729	9: 111075525	A/G	AA (87/169) AG (77/193) GG (18/73)	0.31/0.39 (0.58)*	0.154 (2.032)	0.034 (6.734)	1.06 [0.789-1.424]
	rs10980755	9: 111075525	G/A	GG (103/207) GA (68/174) AA (11/54)	0.25/0.32 (0.46)	0.088 (2.914)	0.027 (7.242)	0.69 [0.519-0.903]
	rs2418124	9: 110969887	T/C	TT (117/271) TC (52/151) CC (13/13)	0.21/0.20 (0.19)	0.932 (0.007)	0.033 (6.807)	1.07 [0.792-1.44]

SNP, single nucleotide polymorphism: MAF, minor allele frequency: HWE, Hardy-Weinberg equilibrium: CI, confidence interval

MAF の East Asia は gnomAD および ALFRED(The Allele Frequency Database)を用いた。East Asia のみのデータでは 0.5 (表中*) を上回るが、全人種の平均では 0.5 を下回る。
 \ddagger Hardy-Weinberg 平衡検定は、case と control を合わせた総数について行い、有意差は $P < 0.05$ とした。

\dagger Major 群、Minor 群、Hetero 群、および case または control についてカイ二乗検定を行い、有意差は $P < 0.05$ とした。

オッズ比は Minor allele 対 Major allele を示す。

表 9 化学療法誘発性末梢神経障害の発症に関連するリゾホスファチジン酸受容体 3 の 3 つの一塩基多型の遺伝子型モデル (解析 1)

Gene	SNP	Location (GRCh38)	Allele (Major /Minor)	Genotype (Case/Control)	MAF (Case/Control) (East Asia)	HWE P^{\ddagger} (χ^2)	P^{\dagger} (χ^2)	オッズ比 [95% CI]
LPAR3	rs1325278	1: 84934499	T/C	TT (77/186) TC (74/209) CC (30/39)	0.37/0.33 (0.72)*	0.585 (0.298)	0.018 (8.027)	1.19 [0.921-1.536]
	rs4907093	1:84755154	G/A	GG (76/174) GA (76/219) AA (30/42)	0.37/0.35 (0.60)*	0.285 (1.144)	0.028 (7.204)	1.12 [0.866-1.439]
	rs607345	1: 84930475	C/T	CC (78/189) CT (73/202) TT (31/44)	0.37/0.33 (0.28)	0.746 (0.105)	0.045 (6.215)	1.18 [0.914-1.521]

SNP, single nucleotide polymorphism: MAF, minor allele frequency: HWE, Hardy-Weinberg equilibrium: CI, confidence interval

MAF の East Asia は gnomAD および ALFRED(The Allele Frequency Database)を用いた。ただし、表中の*は 0.5 を上回るが East Asia のみのデータで、全人種の平均では 0.5 を下回る。

‡Hardy-Weinberg 平衡検定は、case と control を合わせた総数について行い、有意差は $P < 0.05$ とした。

†Major 群、Minor 群、Hetero 群、および case または control についてカイ二乗検定を行い、有意差は $P < 0.05$ とした。

オッズ比は Minor allele 対 Major allele を示す。

表 10 化学療法誘発性末梢神経障害の発症に関連するリゾホスファチジン酸受容体 1 の 5 つの一塩基多型の遺伝子型モデル (解析 2)

Gene	SNP	Location (GRCh38)	Allele (Major /Minor)	Genotype (Case/Control)	MAF (Case/Control) (East Asia)	HWE P^{\ddagger} (χ^2)	P^{\dagger} (χ^2)	オッズ比 [95% CI]
LPAR1	rs10759484	9: 111075628	A/G	AA (47/43) AG (50/31) GG (11/9)	0.33/0.30 (0.63)*	0.780 (0.078)	0.452 (1.590)	1.19 [0.722-1.846]
	rs10980665	9: 110969846	A/G	AA (66/61) AG (39/14) GG (3/8)	0.21/0.18 (0.16)	0.095 (2.782)	0.0037 (11.180)	1.19 [0.716-1.988]
	rs10980729	9: 111075525	A/G	AA (39/39) AG (56/34) GG (13/10)	0.38/0.33 (0.58)*	0.703 (0.146)	0.281 (2.540)	1.27 [0.83-1.94]
	rs10980755	9: 111075525	G/A	GG (46/45) GA (49/29) AA (12/9)	0.34/0.28 (0.46)	0.491 (0.475)	0.276 (2.577)	1.31 [0.845-2.033]
	rs2418124	9: 110969887	T/C	TT (61/57) TC (43/17) CC (4/9)	0.24/0.21 (0.19)	0.169 (1.896)	0.0060 (10.230)	1.16 [0.712-1.879]

SNP, single nucleotide polymorphism: MAF, minor allele frequency: HWE, Hardy-Weinberg equilibrium: CI, confidence interval

MAF の East Asia は gnomAD および ALFRED(The Allele Frequency Database)を用いた。East Asia のみのデータでは 0.5 (表中*) を上回るが、全人種の平均では 0.5 を下回る。

‡Hardy-Weinberg 平衡検定は、case と control を合わせた総数について行い、有意差は $P < 0.05$ とした。

†Bonferroni 補正; 多重性の考慮をするために有意性は $P < 0.00625 = 0.05/8$ とした。多重性の考慮を満たした P 値は太字で示されている。

オッズ比は Minor allele 対 Major allele を示す。

表 11 化学療法誘発性末梢神経障害の発症に関連するリゾホスファチジン酸受容体 3 の 3 つの一塩基多型の遺伝子型モデル (解析 2)

Gene	SNP	Location (GRCh38)	Allele (Major /Minor)	Genotype (Case/Control)	MAF (Case/Control) (East Asia)	HWE P^{\ddagger} (χ^2)	P^{\dagger} (χ^2)	オッズ比 [95% CI]
LPAR3	rs1325278	1: 84934499	T/C	TT (48/33) TC (49/43) CC (11/6)	0.33/0.34 (0.72)*	0.203 (1.621)	0.576 (1.102)	0.88 [0.574-1.334]
	rs4907093	1:84755154	G/A	GG (41/32) GA (53/32) AA (14/17)	0.38/0.40 (0.60)*	0.406 (0.689)	0.234 (2.909)	0.91 [0.601-1.376]
	rs607345	1: 84930475	C/T	CC (47/32) CT (49/46) TT (12/5)	0.34/0.34 (0.28)	0.122 (2.393)	0.273 (2.597)	1.00 [0.654-1.536]

SNP, single nucleotide polymorphism: MAF, minor allele frequency: HWE, Hardy-Weinberg equilibrium: CI, confidence interval

MAF の East Asia は gnomAD および ALFRED(The Allele Frequency Database)を用いた。ただし、表中の*は 0.5 を上回るが East Asia のみのデータで、全人種の平均では 0.5 を下回る。

‡Hardy-Weinberg 平衡検定は、case と control を合わせた総数について行い、有意差は $P < 0.05$ とした。

†Bonferroni 補正; 多重性の考慮をするために有意性は $P < 0.00625 = 0.05/8$ とした。多重性の考慮を満たした P 値は太字で示されている。

オッズ比は Minor allele 対 Major allele を示す。

全体の考察

神経障害性疼痛は、慢性疼痛疾患の中でも最も重症度が高く QOL 障害が著しいため、国際的にもその診断法の標準化と早期診断スクリーニングの開発が進んでいる。その目的は神経障害性疼痛に対する治療方針の決定であるが、神経障害性疼痛の発症機序が十分に解明されておらず、その原因療法はまだ無い。

本研究では、このような臨床的問題意識から、神経障害性疼痛の診断やスクリーニングの向上を目的に、癒着性くも膜炎を非侵襲的な MRI を用いた観察研究によって、馬尾神経の癒着を示唆する可動性の低下所見の可視化に成功した。また、化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）については、基礎研究で発症原因分子の 1 つとして特定されているリゾホスファチジン酸（LPA）受容体の一塩基多型（SNP）を明らかにし、CIPN の発症や重症化が予測される患者の抽出と LPA 受容体に基づく発症機序の可能性を臨床患者で初めて明らかにした。

神経障害性疼痛の診断では、他覚的な検査所見の存在が必要となるが、すでに画像診断として確立している MRI 検査によって、癒着性くも膜炎の画像所見として馬尾神経の可動性低下を確立することにより、これまでに典型的な画像所見を呈する患者以外にも、癒着性くも膜炎の存在を疑うべき患者がいることを示し、癒着性くも膜炎が慢性疼痛疾患の中で、鑑別診断に挙がる機会を増やすとともに、その診断の確立に

向けて前進できたと考えられる。

CIPN は化学療法後に発症する特徴的な *glove & stocking* パターンの痛み・しびれの訴えから、その存在は十分に認識されているものの発症の個人差が大きく、全ての患者に対する診断スクリーニングは十分に行われていなかった。今回の研究から得られた候補 SNPs そのものが、*LPAR1* の機能的変化と関連しているかは現在のところ既知の知見はないが、CIPN による用量制限毒性の予測マーカーとなる可能性がある。

テーラーメイド医療が提供される中で腫瘍専門医や患者が、副作用を含めた治療を選択決定する際に、判断材料の1つとして活用することが可能か、さらには診断スクリーニングを重点的に実施するべき患者の絞り込みに利用可能か、今後の検証課題である。将来的に、化学療法を受ける前に *LPAR1* 遺伝子多型をスクリーニングすることで、CIPN 発症リスクの推定、CIPN ハイリスク患者をより丁寧に集めることができ、集中的に CIPN に対する治療ができるのが理想的である。さらに、*LPAR1* が CIPN 発症に関連する新規の遺伝子座であることを示唆しており、*LPAR1* を標的とした CIPN 発症予防薬や治療薬、CIPN 以外の神経障害性疼痛に対する鎮痛薬の開発を将来的に検討していく上で、基礎的知見の一つになると期待される。

神経障害性疼痛は、痛みだけでなく時に難治性で薬剤抵抗性であり特異的な治療薬が無い上、特異的な鎮痛薬の選択肢も少ない。また症状自体が持続的かつ不快であ

り、QOLの低下につながりやすく、うつ病などの精神疾患さえも引き起こす。こうした身体的不調から生じた精神心理的不安は、神経障害性疼痛を慢性化し、疼痛の重症化へと誘導する。疼痛を1つの疾患として捉え、これから益々の発展をしていく遺伝学的アプローチを用いた高精度医療（Precision Medicine）によって、個々にあった医療を提供できるきっかけとして、本研究が貢献できれば幸いである。

謝辞

本研究にあたり、東京大学大学院医学系研究科麻酔科学 山田芳嗣 前教授、内田寛治 教授には指導教官としてご指導ご鞭撻をいただきました。ここに深謝申し上げます。

本研究の機会を与えてくださり、臨床研究における指導や日々の議論を通じて多くの知識や示唆をいただきました、東京大学大学院医学系研究科緩和ケア診療部 准教授 住谷昌彦 先生に厚く御礼申し上げます。

また、共同研究者として、東賢志 先生、阿部博昭 先生、穂積淳 先生、井上玲央 先生、整形外科としての見解やご指導を頂きました准教授 大島寧 先生、臨床検査部としての見解やご指導を頂きました教授 矢富裕 先生、准教授 蔵野信 先生に心より感謝の意を表明致します。

MRI 撮影で多大なるご協力をいただきました医療法人社団爽和会 お茶の水駿河台クリニック副院長 片野修一 先生に心より深く御礼申し上げます。

遺伝解析で多大なるご協力をいただきました公益財団法人東京都医学総合研究所 池田和隆 様、西澤大輔 様に心より深く御礼申し上げます。

他施設での患者収集にご協力いただきました、虎の門病院 臨床腫瘍科 田辺裕子 先生、がん研有明病院 乳腺内科部長 高野利実 先生、島根大学医学部附属病院が

んゲノム医療センター 先進がん治療センター教授 田村研治 先生、国立国際医療
研究センター病院 乳腺・腫瘍内科 診療科長 清水千佳子 先生に心より深く御礼
申し上げます。

参考文献

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromise. *Pain* 2020; 161(9): 1976-82.
2. Loeser JD, Treed RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; 137(3): 473-7.
3. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136(3): 380-7.
4. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(2): 95-112.
5. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156(6): 1003-7.
6. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for

clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70(18): 1630-5.

7. Nakamura M, Nishiwaki Y, Sumitani M, Ushida T, Yamashita T, Konno S, Taguchi T, Toyama Y. Investigation of chronic musculoskeletal pain (third report): with special reference to the importance of neuropathic pain and psychogenic pain. *J Orthop Sci* 2014; 19(4): 667-75.

8. Aldrete JA. *Arachnoiditis: the silent epidemic*. Denver: Future Medical Publishers; 2000.

9. Horsley V. A Clinical Lecture ON CHRONIC SPINAL MENINGITIS: ITS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT. *Br Med J*. 1909; 1: 513-7.

10. Reynolds F. Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2001; 56(3): 238-47.

11. Long DM. Chronic adhesive spinal arachnoiditis. *Neurosurg Q* 1992; 2(4): 296-319.

12. Quiles M, Marchisello PJ, Tsairis P. Lumbar adhesive arachnoiditis. Etiologic and pathologic aspects. *Spine (Phila Pa 1976)* 1978; 3(1): 45-50.

13. Burton CV. Lumbosacral arachnoiditis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1978; 3(1): 24-30.

14. 日本整形外科学会/日本腰痛学会監修, 腰痛診療ガイドライン 2019 改訂第 2 版. 南江堂. 2019.

15. Rice I, Wee MY, Thomson K. Obstetric epidurals and chronic adhesive arachnoiditis. *Br*

J Anaesth 2004; 92(1): 109-20.

16. Aldrete JA. Chronic adhesive arachnoiditis. Br J Anaesth 2004; 93(2): 301; author reply 301-3.

17. Delamarter RB, Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Bohlman HH. Diagnosis of lumbar arachnoiditis by magnetic resonance imaging. Spine (Phila Pa 1976) 1990; 15(4): 304-10.

18. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Modic MT, Delamater R, Bohlman H, Wilbur G, Kaufman B. MR imaging of lumbar arachnoiditis. AJR Am J Roentgenol 1987; 149(5): 1025-32.

19. Khan MU, Devlin JAJ, Fraser A. Adhesive arachnoiditis in mixed connective tissue disease: a rare neurological manifestation. BMJ Case Rep 2016; 2016: bcr2016217418.

20. Takiguchi T, Yamaguchi S, Hashizume Y, Kitajima T. Movement of the Cauda Equina during the lateral decubitus position with fully flexed leg. Anesthesiology. 2004; 101: 1250.

21. LOMBARDI G, PASSERINI A, MIGLIAVACCA F. Spinal arachnoiditis. Br J Radiol 1962; 35: 314-20.

22. Factory BM. Data Picker(R). <http://hp.vector.co.jp/authors/VA019223/> (accessed August 28, 2020)

23. Schizas C, Theumann N, Burn A, Tansey R, Wardlaw D, Smith FW, Kulik G. Qualitative

grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(21): 1919-24.

24. Barz C, Melloh M, Staub LP, Lord SJ, Merk HR, Barz T. Reversibility of nerve root sedimentation sign in lumbar spinal stenosis patients after decompression surgery. *Eur Spine J* 2017; 26(10): 2573-80.

25. Barz T, Staub LP, Melloh M, Hamann G, Lord SJ, Chatfield MD, Bossuyt PM, Lange J, Merk HR. Clinical validity of the nerve root sedimentation sign in patients with suspected lumbar spinal stenosis. *Spine J* 2014; 14(4): 667-74.

26. Barz T, Melloh M, Staub LP, Lord SJ, Lange J, Röder CP, Theis JC, Merk HR. Nerve root sedimentation sign: evaluation of a new radiological sign in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(8): 892-7.

27. Aldrete JA. Nerve root "irritation" or inflammation diagnosed by magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2003; 98(5): 1294; author reply 1294.

28. Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015; 23(2): 513-24.

29. Bhatnagar B, Gilmore S, Golubeva O, Pelsler C, Medeiros M, Chumsri S, Tkaczuk K,

Edelman M, Bao T. Chemotherapy dose reduction due to chemotherapy induced peripheral neuropathy in breast cancer patients receiving chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant settings: a single-center experience. Springerplus 2014; 3: 366.

30. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, Yonemori K, Katsumata N, Tamura K, Ando M, Kinoshita T, Fujiwara Y. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(1): 132-8.

31. Inoue M, Rashid MH, Fujita R, Contos JJ, Chun J, Ueda H. Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. *Nat Med* 2004; 10(7): 712-8.

32. Ueda H, Matsunaga H, Olaposi OI, Nagai J. Lysophosphatidic acid: chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831(1): 61-73.

33. Inoue A, Arima N, Ishiguro J, Prestwich GD, Arai H, Aoki J. LPA-producing enzyme PA-PLA₂α regulates hair follicle development by modulating EGFR signalling. *EMBO J* 2011; 30(20): 4248-60.

34. Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Aoki J, Ueda H: Evidence for de novo synthesis of lysophosphatidic acid in the spinal cord through phospholipase A2 and autotaxin in nerve injury-induced neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333(2): 540-6.

35. Fujita R, Kiguchi N, Ueda H. LPA-mediated demyelination in ex vivo culture of dorsal root. *Neurochem Int* 2007; 50(2): 351-5.
36. Xie W, Matsumoto M, Chun J, Ueda H. Involvement of LPAR1 receptor signaling in the reorganization of spinal input through Abeta-fibers in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol Pain* 2008; 4: 46.
37. Xie W, Uchida H, Nagai J, Ueda M, Chun J, Ueda H. Calpain-mediated down-regulation of myelin-associated glycoprotein in lysophosphatidic acid-induced neuropathic pain. *J Neurochem* 2010; 113(4): 1002-11.
38. Ueda H. Lysophosphatidic acid signaling is the definitive mechanism underlying neuropathic pain. *Pain* 2017; 158 Suppl 1: S55-65.
39. Hayakawa K, Kurano M, Ohya J, Oichi T, Kano K, Nishikawa M, Uranbileg B, Kuwajima K, Sumitani M, Tanaka S, Aoki J, Yatomi Y, Chikuda H. Lysophosphatidic acids and their substrate lysophospholipids in cerebrospinal fluid as objective biomarkers for evaluating the severity of lumbar spinal stenosis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 9144.
40. Kuwajima K, Sumitani M, Kurano M, Kano K, Nishikawa M, Uranbileg B, Tsuchida R, Ogata T, Aoki J, Yatomi Y, Yamada Y. Lysophosphatidic acid is associated with neuropathic pain intensity in humans: An exploratory study. *PLoS One* 2018; 13(11): e0207310.

41. Uchida H, Nagai J, Ueda H. Lysophosphatidic acid and its receptors LPAR1 and LPAR3 mediate paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. *Mol Pain* 2014; 10: 71.
42. Ueda H, Neyama H, Sasaki K, Miyama C, Iwamoto R. Lysophosphatidic acid LPA₁ and LPA₃ receptors play roles in the maintenance of late tissue plasminogen activator-induced Central poststroke pain in mice. *Neurobiol Pain* 2018; 5: 100020.
43. Inoue M, Ma L, Aoki J, Chun J, Ueda H. Autotaxin, a synthetic enzyme of lysophosphatidic acid (LPA), mediates the induction of nerve-injured neuropathic pain. *Mol Pain* 2008; 4: 6.
44. Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Chun J, Aoki J, Ueda H. Lysophosphatidic acid-3 receptor-mediated feed-forward production of lysophosphatidic acid: an initiator of nerve injury-induced neuropathic pain. *Mol pain* 2009; 5: 64.
45. Mahmoudpour SH, Bandapalli OR, Silva Filho MI, Campo C, Hemminki K, Goldschmidt H, Merz M, Försti A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from genome-wide association studies and replication within multiple myeloma patients. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 820.
46. Chhibber A, Mefford J, Stahl EA, Pendergrass SA, Baldwin RM, Owzar K, Li M, Winer EP, Hudis CA, Zembutsu H, Kubo M, Nakamura Y, McLeod HL, Ratain MJ, Shulman LN,

Ritchie MD, Plenge RM, Witte JS, Kroetz DL. Polygenic Inheritance of Paclitaxel-Induced Sensory Peripheral Neuropathy Driven by Axon Outgrowth Gene Sets in CALGB 40101 (Alliance). *Pharmacogenomics J* 2014; 14(4): 336-42.

47. Tanabe Y, Shimizu C, Hamada A, Hashimoto K, Ikeda K, Nishizawa D, Hasegawa J, Shimomura A, Ozaki Y, Tamura N, Yamamoto H, Yunokawa M, Yonemori K, Takano T, Kawabata H, Tamura K, Fujiwara Y. Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an ABCB1 single nucleotide polymorphism and older age in Japanese. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79(6): 1179-86.

48. Diaz PL, Furfari A, Wan BA, Lam H, Charames G, Drost L, Fefekos A, Ohearn S, Blake A, Asthana R, Chow E, DeAngelis C. Predictive biomarkers of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review. *Biomark Med* 2018; 12(8): 907-16.

49. Chua KC, Kroetz DL. Genetic Advances Uncover Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(4): 450-2.

50. Nakamura K, Okada Y, Ukawa S, Hirata M, Nagai A, Yamagata Z, Kiyohara Y, Muto K, Kamatani Y, Ninomiya T, Matsuda K, Kubo M, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group; Tamakoshi A. Characteristics and prognosis of Japanese female breast cancer patients: the BioBank Japan project. *J Epidemiol* 2017; 27(3S): S58-64.

51. Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Kubo M, Muto K, Kiyohara Y, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa Y, Zembutsu H, Tanaka T, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group; Matsuda K. Overview of the BioBank Japan Project: study design and profile. *J Epidemiol* 2017; 27(3S): S22-8.

52. Hirata M, Kamatani Y, Nagai A, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Kubo M, Muto K, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa Y, Zembutsu H, Tanaka T, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group; Matsuda K. Cross-sectional analysis of BioBank Japan clinical data: a large cohort of 200,000 patients with 47 common diseases. *J Epidemiol* 2017; 27(3S): S9-21.

53. Sanjay R. Patel, Robert Goodloe, Gourab De, Matthew Kowgier, Jia Weng, Sarah G. Buxbaum, Brian Cade, Tibor Fulop, Sina A. Gharib, Daniel J. Gottlieb, David Hillman, Emma K. Larkin, Diane S. Lauderdale, Li Li, Sutapa Mukherjee, Lyle Palmer, Phyllis Zee, Xiaofeng Zhu, and Susan Redline. Association of Genetic Loci with Sleep Apnea in European Americans and African-Americans: The Candidate Gene Association Resource (CARE). *PLoS One* 2012; 7(11): e48836.

54. Ke Xu, Lu Ma, Yang Li, Fang Wang, Gu-Yan Zheng, Zhijun Sun, Feng Jiang, Yundai Chen, Huirong Liu, Aimin Dang, Xi Chen, Jerold Chun, Xiao-Li Tian. Genetic and

Functional Evidence Supports LPAR1 as a Susceptibility Gene for Hypertension.
Hypertension 2015; 66(3): 641-6.

55. Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. Nat Rev Genet 2006; 7(10): 781-91.

56. Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. Nat Protoc 2011; 6(2): 121-33.

57. Greenland S, Robins JM. Empirical-Bayes adjustments for multiple comparisons are sometimes useful. Epidemiology 1991; 2(4): 244-51.

58. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. Epidemiology 1990; 1(1): 43-6.

59. Barrett JC, Fry b, Maller J, Daly MJ. Haploview. Analysis and visualization of LD and haplotype maps. Bioinformatics 2005; 21(2): 263-5.

60. Ma L, Nagai J, Chun J, Ueda H. An LPA species (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model. Mol Pain 2013; 9: 29.

61. James SE, Burden H, Burgess R, Xie Y, Yang T, Massa SM, Longo FM, Lu O. Anti-cancer drug induced neurotoxicity and identification of Rho pathway signaling

modulators as potential neuroprotectants. *Neurotoxicology* 2008; 29(4): 605-12.

62. Ohsawa M, Ishikura K, Mutoh J, Hisa H. Involvement of inhibition of RhoA/Rho kinase signaling in simvastatin-induced amelioration of neuropathic pain. *Neuroscience* 2016; 333: 204-13.

63. Tatsumi S, Mabuchi T, Katano T, Matsumura S, Abe T, Hidaka H, Suzuki M, Sasaki Y, Minami T, Ito S. Involvement of Rho-kinase in inflammatory and neuropathic pain through phosphorylation of myristoylated alanine-rich C-kinase substrate (MARCKS). *Neuroscience* 2005; 131(2): 491-8.

64. Choi JW, Herr DR, Noguchi K, Yung YC, Lee CW, Mutoh T, Lin ME, Teo ST, Park KE, Mosley AN, Chun J. LPA receptors: subtypes and biological actions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 157-86.

付録

解析 1 における *LPAR1* の SNPs 90 個

<i>LPAR1</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
9	rs1000115	C	T	456	150	10	0.138	0.343	0.558	0.7905	0.6735	0.977	0.249	3.835
9	rs1002607	C	T	208	295	114	0.424	0.273	0.601	3.873	0.1442	1.364	0.821	2.267
9	rs1007000	C	T	396	194	27	0.201	0.272	0.602	1.479	0.4774	1.123	0.491	2.570
9	rs1030006	A	G	212	284	121	0.426	2.144	0.143	0.3435	0.8422	0.967	0.589	1.588
9	rs1043128	T	C	409	184	22	0.185	0.054	0.817	0.8895	0.641	1.179	0.469	2.965
9	rs10491532	T	G	365	206	46	0.241	4.848	0.028	3.428	0.1801	0.522	0.244	1.118
9	rs10759478	T	C	246	283	88	0.372	0.206	0.650	0.09432	0.9539	0.922	0.539	1.579
9	rs10817107	C	A	395	195	27	0.202	0.220	0.639	1.606	0.4481	1.119	0.489	2.561
9	rs10817108	G	A	396	194	27	0.201	0.272	0.602	1.479	0.4774	1.123	0.491	2.570
9	rs10817114	C	A	391	197	29	0.207	0.424	0.515	2.493	0.2875	1.380	0.632	3.011
9	rs10817115	T	C	438	161	18	0.160	0.466	0.495	3.121	0.21	0.296	0.067	1.306
9	rs10817118	T	C	355	215	43	0.246	1.740	0.187	0.8122	0.6662	0.965	0.485	1.922
9	rs10817124	T	C	391	197	29	0.207	0.424	0.515	2.068	0.3555	1.397	0.640	3.048
9	rs10817138	A	G	501	113	2	0.095	2.778	0.096	1.166	0.5583	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs10980575	G	A	454	152	9	0.138	0.865	0.352	0.4154	0.8125	0.697	0.143	3.399
9	rs10980578	T	C	289	261	66	0.319	0.379	0.538	0.8533	0.6527	0.961	0.538	1.719

9	rs10980596	C	A	362	228	26	0.227	1.782	0.182	4.554	0.1026	0.470	0.158	1.397
9	rs10980633	A	C	243	270	98	0.381	2.460	0.117	0.6291	0.7301	0.809	0.479	1.367
9	rs10980642	G	T	254	266	97	0.373	3.761	0.052	0.9654	0.6171	0.769	0.454	1.303
9	rs10980683	T	C	301	261	55	0.301	0.022	0.883	1.986	0.3705	1.319	0.722	2.407
9	rs10980694	T	C	426	166	25	0.175	2.888	0.089	2.985	0.2248	1.871	0.827	4.233
9	rs10980705	C	T	342	222	49	0.261	2.297	0.130	1.163	0.559	1.040	0.536	2.019
9	rs10980720	C	A	316	246	55	0.288	0.512	0.474	1.031	0.5973	0.709	0.364	1.382
9	rs11793292	T	C	482	125	10	0.118	0.331	0.565	1.19	0.5516	0.617	0.129	2.942
9	rs12353038	A	G	188	291	138	0.459	1.573	0.210	0.9732	0.6147	0.909	0.556	1.486
9	rs12551377	T	C	530	83	3	0.072	0.017	0.897	1.445	0.4856	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs12552125	T	C	429	168	20	0.169	0.503	0.478	5.34	0.06924	2.326	0.945	5.723
9	rs12553421	A	C	276	256	84	0.344	3.883	0.049	3.476	0.1759	1.049	0.605	1.816
9	rs12555560	T	C	476	131	10	0.122	0.081	0.775	2.297	0.3171	0.254	0.032	2.021
9	rs12684949	C	T	347	230	40	0.251	0.052	0.820	1.596	0.4503	0.936	0.459	1.910
9	rs13094	T	G	152	317	148	0.497	0.470	0.493	0.6203	0.7334	0.881	0.533	1.456
9	rs1326890	T	C	468	138	10	0.128	0.002	0.962	2.967	0.2269	0.250	0.031	1.992
9	rs1326893	A	G	447	156	14	0.149	0.008	0.929	1.868	0.393	0.381	0.084	1.726
9	rs1326898	A	G	349	234	33	0.244	0.595	0.441	0.3257	0.8497	0.997	0.458	2.167
9	rs1326899	T	C	343	236	33	0.247	0.857	0.355	0.3867	0.8242	0.999	0.459	2.174
9	rs1409684	G	A	396	194	27	0.201	0.272	0.602	1.479	0.4774	1.123	0.491	2.570
9	rs1476946	T	C	209	283	125	0.432	2.634	0.105	0.7797	0.6772	1.209	0.744	1.965
9	rs1536435	T	C	534	83	0	0.067	3.208	0.073	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

9	rs1547664	G	A	417	178	22	0.180	0.307	0.579	2.3	0.3167	1.599	0.666	3.836
9	rs16915435	A	G	326	240	51	0.277	0.526	0.468	4.354	0.1134	1.181	0.616	2.265
9	rs16915444	T	C	526	90	0	0.073	3.826	0.050	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs16915618	T	C	428	173	16	0.166	0.089	0.765	2.308	0.3154	0.331	0.074	1.478
9	rs17382569	C	T	555	61	1	0.051	0.255	0.613	2.469	0.291	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs1978304	A	C	254	288	75	0.355	0.231	0.631	5.051	0.08	1.833	1.064	3.157
9	rs2182577	G	A	463	142	12	0.135	0.083	0.773	1.767	0.4133	0.452	0.098	2.090
9	rs2254841	A	G	281	258	78	0.335	2.385	0.122	1.737	0.4195	0.732	0.415	1.290
9	rs2277179	A	G	556	59	2	0.051	0.106	0.745	0.6468	0.7237	2.432	0.151	39.120
9	rs2821140	G	A	291	262	64	0.316	0.195	0.659	2.236	0.327	0.699	0.377	1.295
9	rs2821153	G	A	485	130	2	0.109	4.814	0.028	1.139	0.5657	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs2846451	G	A	526	83	8	0.080	4.831	0.028	1.604	0.4485	0.330	0.040	2.702
9	rs2846460	G	T	531	83	3	0.072	0.016	0.900	4.182	0.1236	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs2900519	A	G	250	269	98	0.377	3.172	0.075	0.9607	0.6186	0.769	0.454	1.304
9	rs2900520	T	C	467	140	10	0.130	0.018	0.894	2.864	0.2389	0.249	0.031	1.986
9	rs2900522	C	T	371	203	43	0.234	4.226	0.040	4.719	0.09448	0.478	0.215	1.062
9	rs3739707	T	G	205	308	104	0.418	0.413	0.521	0.796	0.6717	0.790	0.466	1.342
9	rs3739709	C	T	410	185	22	0.186	0.040	0.841	0.8532	0.6527	1.183	0.470	2.975
9	rs3860159	T	C	255	268	94	0.370	2.837	0.092	2.962	0.2274	0.618	0.356	1.074
9	rs4246886	T	C	256	282	79	0.357	0.010	0.922	2.278	0.3202	0.638	0.354	1.148
9	rs4576485	A	G	526	89	2	0.075	0.755	0.385	0.9526	0.6211	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs474186	A	G	305	240	72	0.311	5.296	0.021	1.164	0.5588	0.737	0.410	1.324

9	rs4978432	A	C	479	128	9	0.119	0.018	0.893	4.373	0.1123	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs4978434	C	T	376	208	33	0.222	0.362	0.548	0.08827	0.9568	0.895	0.403	1.987
9	rs4978958	G	T	347	230	40	0.251	0.052	0.820	1.596	0.4503	0.936	0.459	1.910
9	rs4978959	C	T	266	283	68	0.340	0.317	0.574	1.551	0.4605	1.147	0.651	2.019
9	rs4978968	G	A	281	258	77	0.334	2.155	0.142	1.637	0.4411	0.745	0.422	1.314
9	rs4978979	T	C	520	96	1	0.079	2.535	0.111	1.549	0.461	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs505414	G	A	223	294	100	0.400	0.035	0.851	1.188	0.5521	1.164	0.692	1.959
9	rs512756	A	G	316	229	72	0.302	8.898	0.003	1.347	0.51	0.731	0.407	1.310
9	rs516187	C	A	292	259	66	0.317	0.569	0.451	0.4728	0.7895	0.929	0.511	1.689
9	rs544276	T	C	259	274	84	0.358	0.719	0.397	3.408	0.182	0.852	0.499	1.455
9	rs576515	A	C	233	283	101	0.393	0.922	0.337	2.196	0.3335	1.191	0.710	1.998
9	rs576559	G	A	207	303	107	0.419	0.046	0.830	0.44	0.8025	1.048	0.625	1.756
9	rs6833	G	A	153	312	152	0.499	0.079	0.778	1.006	0.6046	0.831	0.504	1.369
9	rs693342	C	A	236	282	99	0.389	0.914	0.339	1.686	0.4305	1.138	0.676	1.914
9	rs7023788	T	C	300	249	68	0.312	2.218	0.136	0.08919	0.9564	0.919	0.512	1.650
9	rs7027665	C	T	377	208	30	0.218	0.036	0.849	0.6793	0.712	1.168	0.530	2.575
9	rs7035625	T	G	328	234	51	0.274	1.013	0.314	1.587	0.4524	0.985	0.509	1.908
9	rs7039165	A	G	408	182	23	0.186	0.230	0.631	0.08471	0.9585	1.038	0.416	2.586
9	rs7039431	C	T	223	285	109	0.408	1.169	0.280	0.7814	0.6766	0.964	0.578	1.609
9	rs7041855	T	G	216	309	92	0.400	1.183	0.277	0.7693	0.6807	0.948	0.549	1.638
9	rs723591	C	T	209	275	120	0.426	2.892	0.089	0.5276	0.7681	0.982	0.597	1.615
9	rs759279	C	T	426	164	27	0.177	4.594	0.032	4.716	0.09459	0.603	0.238	1.527

9	rs7851332	A	C	534	82	1	0.068	1.392	0.238	1.628	0.4431	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs7852442	A	C	348	220	49	0.258	2.853	0.091	3.206	0.2013	0.521	0.244	1.112
9	rs7857633	T	G	534	82	1	0.068	1.392	0.238	1.628	0.4431	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs7873139	T	C	371	201	45	0.236	5.702	0.017	5.088	0.07855	0.452	0.204	1.001
9	rs872068	A	G	482	126	9	0.117	0.055	0.815	0.8905	0.6407	0.705	0.145	3.436
9	rs872069	C	A	290	242	60	0.306	0.814	0.367	0.4617	0.7939	1.064	0.584	1.936
9	rs9299191	T	C	304	244	69	0.310	3.459	0.063	0.03631	0.982	1.057	0.598	1.867
9	rs943327	T	C	266	283	68	0.340	0.317	0.574	1.551	0.4605	1.147	0.651	2.019

解析 1 における *LPAR2* の SNPs 17 個

<i>LPAR2</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
19	rs10422819	C	A	303	252	61	0.304	0.651	0.420	0.9635	0.6177	0.784	0.416	1.477
19	rs10500212	C	T	454	155	7	0.137	2.443	0.118	3.361	0.1863	3.085	0.681	13.970
19	rs1054685	G	A	274	276	67	0.332	0.041	0.840	3.638	0.1622	0.752	0.399	1.414
19	rs12611058	T	C	299	264	53	0.300	0.241	0.624	0.4422	0.8017	0.875	0.452	1.692
19	rs12976826	C	T	418	174	24	0.180	1.189	0.275	0.5581	0.7565	1.159	0.483	2.777
19	rs12977917	G	A	299	261	56	0.303	0.008	0.929	0.2669	0.8751	0.991	0.527	1.863
19	rs16994684	T	C	417	174	25	0.182	1.577	0.209	0.2697	0.8738	1.099	0.462	2.614
19	rs2043293	A	C	416	175	26	0.184	1.886	0.170	0.8196	0.6638	1.011	0.429	2.387
19	rs2304097	G	A	544	71	2	0.061	0.039	0.844	2.745	0.2535	0.000	#NUM!	#NUM!
19	rs2304128	G	T	542	73	2	0.062	0.077	0.782	1.032	0.597	0.000	#NUM!	#NUM!
19	rs6511040	C	T	213	296	108	0.415	0.087	0.767	1.591	0.4513	0.812	0.480	1.374
19	rs6511046	C	T	286	268	62	0.318	0.005	0.946	3.179	0.204	0.751	0.393	1.437
19	rs7252981	C	T	288	263	65	0.319	0.185	0.667	0.1227	0.9405	0.900	0.494	1.638
19	rs739461	G	A	414	177	25	0.184	1.200	0.273	0.4506	0.7983	1.088	0.458	2.587
19	rs8113221	C	T	284	271	61	0.319	0.097	0.755	2.04	0.3606	0.747	0.390	1.430
19	rs880090	C	G	415	177	25	0.184	1.222	0.269	0.7059	0.7026	1.079	0.454	2.566
19	rs892023	C	T	220	290	107	0.408	0.461	0.497	1.132	0.5677	0.771	0.457	1.299

解析 1 における *LPAR3* の SNPs 64 個

<i>LPAR3</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
1	rs10493756	C	T	290	268	59	0.313	0.066	0.797	1.548	0.4613	1.289	0.715	2.324
1	rs10493757	T	C	400	203	14	0.187	4.066	0.044	0.9616	0.6183	1.411	0.463	4.302
1	rs10782526	A	C	209	300	108	0.418	0.000	0.985	0.2276	0.8925	0.954	0.575	1.584
1	rs10782527	A	G	214	296	107	0.413	0.072	0.789	0.3726	0.83	0.957	0.577	1.586
1	rs10782528	G	A	251	272	86	0.365	0.788	0.375	2.029	0.3626	0.978	0.577	1.657
1	rs10782529	T	C	258	272	87	0.361	1.247	0.264	2.695	0.2598	1.001	0.595	1.683
1	rs10873653	A	G	228	291	98	0.395	0.103	0.749	3.716	0.156	1.228	0.746	2.024
1	rs10873661	A	G	227	316	74	0.376	5.157	0.023	0.3061	0.8581	0.848	0.472	1.524
1	rs11161445	T	C	403	192	22	0.191	0.022	0.883	0.07757	0.962	0.884	0.338	2.315
1	rs11161452	T	C	206	306	105	0.418	0.228	0.633	0.07999	0.9608	0.929	0.554	1.559
1	rs11161458	A	G	501	110	6	0.099	0.000	0.989	0.4016	0.8181	1.228	0.222	6.776
1	rs11161462	G	A	323	238	56	0.284	1.590	0.207	2.379	0.3043	0.770	0.408	1.455
1	rs11161464	G	A	290	256	71	0.323	1.577	0.209	2.867	0.2385	0.697	0.387	1.255
1	rs12023575	C	T	178	309	130	0.461	0.037	0.848	1.053	0.5906	1.293	0.788	2.120
1	rs12024356	G	A	467	141	9	0.129	0.199	0.656	0.3447	0.8417	1.168	0.288	4.736
1	rs12057637	C	A	229	297	90	0.387	0.158	0.691	0.575	0.7501	1.102	0.652	1.863
1	rs12065881	G	A	322	255	40	0.271	1.241	0.265	4.1	0.1287	1.480	0.753	2.907

1	rs12077089	G	A	437	164	16	0.159	0.017	0.896	0.8623	0.6498	1.498	0.533	4.208
1	rs12136250	G	A	319	248	50	0.282	0.034	0.853	1.74	0.419	0.627	0.308	1.275
1	rs12138367	C	T	421	177	19	0.174	0.006	0.940	4.213	0.1217	1.263	0.486	3.281
1	rs12145073	T	G	528	83	5	0.075	0.740	0.390	1.525	0.4666	0.618	0.069	5.578
1	rs12402681	G	A	332	235	50	0.271	0.850	0.357	3.917	0.1411	0.646	0.325	1.286
1	rs12564032	G	A	190	298	122	0.444	0.069	0.792	1.183	0.5535	0.943	0.576	1.543
1	rs12569162	A	C	547	66	3	0.058	0.431	0.512	2.477	0.2898	1.138	0.102	12.634
1	rs1325272	C	T	351	230	36	0.245	0.043	0.835	3.691	0.158	0.508	0.216	1.196
1	rs1325273	C	T	175	325	117	0.453	2.439	0.118	5.972	0.0505	1.520	0.926	2.493
1	rs1325275	G	A	177	314	122	0.455	0.659	0.417	0.6182	0.7341	0.941	0.571	1.550
1	rs1325277	C	A	276	264	76	0.338	1.079	0.299	3.392	0.1834	0.828	0.475	1.444
1	rs1326001	T	C	211	302	104	0.413	0.053	0.818	0.1105	0.9463	0.931	0.556	1.560
1	rs1326004	T	C	206	306	105	0.418	0.228	0.633	0.07999	0.9608	0.929	0.554	1.559
1	rs1409213	G	A	181	297	139	0.466	0.664	0.415	0.2099	0.9004	0.893	0.549	1.454
1	rs1409215	A	G	227	299	91	0.390	0.216	0.642	0.3616	0.8346	0.946	0.557	1.609
1	rs1536120	A	G	457	147	13	0.140	0.085	0.771	5.682	0.05837	0.000	#NUM!	#NUM!
1	rs1750485	G	A	329	240	48	0.272	0.210	0.647	2.058	0.3574	1.226	0.635	2.365
1	rs1750493	A	G	325	241	50	0.277	0.319	0.572	2.559	0.2781	1.287	0.677	2.449
1	rs1770566	T	C	371	212	34	0.227	0.263	0.608	1.607	0.4477	0.676	0.297	1.539
1	rs1770569	C	T	457	150	9	0.136	0.705	0.401	4.636	0.09849	3.248	0.858	12.289
1	rs1886647	G	A	216	292	109	0.413	0.359	0.549	1.17	0.5572	0.752	0.449	1.261
1	rs1998720	C	T	385	212	20	0.204	2.016	0.156	0.948	0.6225	0.580	0.190	1.772

1	rs2892844	G	A	317	247	52	0.285	0.156	0.693	0.9117	0.6339	0.811	0.420	1.565
1	rs3738572	T	C	266	270	81	0.350	0.907	0.341	1.716	0.424	0.986	0.564	1.724
1	rs4448534	A	G	227	296	94	0.392	0.024	0.877	1.762	0.4143	1.081	0.647	1.807
1	rs4907003	A	G	299	255	63	0.309	0.623	0.430	2.792	0.2475	1.074	0.603	1.913
1	rs4907007	T	C	185	297	135	0.459	0.590	0.443	0.2776	0.8704	0.880	0.540	1.433
1	rs4907013	A	G	457	146	13	0.140	0.111	0.739	5.731	0.05694	0.000	#NUM!	#NUM!
1	rs4907091	G	A	239	298	76	0.367	1.311	0.252	3.792	0.1502	1.431	0.835	2.454
1	rs4907096	T	C	209	300	108	0.418	0.000	0.985	0.2276	0.8925	0.954	0.575	1.584
1	rs4907102	G	A	197	319	101	0.422	2.198	0.138	1.598	0.4498	0.720	0.421	1.232
1	rs4907103	T	G	146	331	140	0.495	3.291	0.070	0.3875	0.8239	0.900	0.544	1.491
1	rs4907104	C	A	154	326	137	0.486	2.042	0.153	0.2817	0.8686	0.911	0.551	1.504
1	rs4907105	A	C	179	308	130	0.460	0.014	0.907	0.2728	0.8725	0.966	0.591	1.580
1	rs4907110	C	T	179	309	129	0.459	0.042	0.838	0.9694	0.6159	1.281	0.782	2.098
1	rs504504	A	C	289	254	74	0.326	2.439	0.118	1.642	0.44	1.053	0.597	1.858
1	rs570564	T	C	311	248	58	0.295	0.698	0.404	5.613	0.06043	0.984	0.542	1.787
1	rs632545	T	C	189	315	113	0.438	0.836	0.361	0.0334	0.9834	1.022	0.614	1.701
1	rs634294	A	G	283	272	61	0.320	0.137	0.711	2.398	0.3015	1.271	0.711	2.271
1	rs639500	T	G	311	248	58	0.295	0.698	0.404	4.891	0.08667	0.909	0.497	1.663
1	rs6681025	C	T	226	284	107	0.404	1.186	0.276	3.467	0.1767	0.614	0.363	1.039
1	rs7512497	A	G	247	301	69	0.356	2.548	0.110	2.004	0.3671	0.748	0.401	1.396
1	rs846845	C	T	159	315	143	0.487	0.292	0.589	0.5379	0.7642	1.062	0.651	1.732
1	rs942682	T	C	281	271	64	0.324	0.013	0.911	1.925	0.3819	0.769	0.408	1.450

1	rs9701126	T	C	519	96	2	0.081	1.230	0.267	2.044	0.3599	2.285	0.142	36.761
1	rs9724696	G	A	211	302	104	0.413	0.053	0.818	0.1105	0.9463	0.931	0.556	1.560
1	rs9729034	A	G	179	299	139	0.468	0.440	0.507	0.2692	0.8741	0.879	0.540	1.432

解析 1 における *LPAR4* の SNPs 13 個

<i>LPAR4</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
23	rs10458344	A	G	491	113	5	0.101	0.292	0.589	2.285	0.319	3.650	0.604	22.079
23	rs12690217	G	T	167	312	135	0.474	0.223	0.637	1.532	0.4648	1.170	0.719	1.905
23	rs12859672	T	C	168	306	139	0.476	0.000	0.988	4.036	0.1329	1.215	0.753	1.958
23	rs17324447	G	A	297	261	56	0.304	0.015	0.901	1.169	0.5573	1.386	0.759	2.529
23	rs3132267	C	T	486	118	9	0.111	0.356	0.551	2.038	0.3609	0.640	0.131	3.117
23	rs4573413	C	A	161	301	152	0.493	0.229	0.632	2.278	0.3202	0.860	0.534	1.384
23	rs4826067	G	A	168	310	135	0.473	0.126	0.722	1.657	0.4366	1.147	0.706	1.865
23	rs5912181	A	G	218	293	103	0.406	0.073	0.787	4.636	0.09846	1.466	0.895	2.402
23	rs5912638	C	T	494	115	5	0.102	0.361	0.548	2.267	0.322	3.646	0.603	22.050
23	rs5912644	C	T	494	115	5	0.102	0.361	0.548	2.267	0.322	3.646	0.603	22.050
23	rs5912663	G	A	222	291	100	0.400	0.080	0.777	4.294	0.1168	1.513	0.920	2.488
23	rs5959165	T	C	191	314	109	0.433	1.051	0.305	1.996	0.3686	1.290	0.781	2.132
23	rs6522384	C	T	500	105	8	0.099	0.849	0.357	1.214	0.5449	0.333	0.041	2.733

解析 1 における *LPAR5* の SNPs 15 個

<i>LPAR5</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
12	rs1045553	T	C	251	287	78	0.360	0.083	0.773	0.4598	0.7946	0.833	0.472	1.469
12	rs1057510	G	A	291	266	60	0.313	0.005	0.945	2.366	0.3063	0.776	0.405	1.487
12	rs10849492	A	G	270	279	68	0.336	0.103	0.748	2.956	0.2281	0.709	0.377	1.334
12	rs10849499	C	T	341	215	49	0.259	3.260	0.071	2.851	0.2403	1.067	0.549	2.072
12	rs11064276	G	A	304	256	57	0.300	0.086	0.769	2.925	0.2317	0.761	0.391	1.484
12	rs12310569	G	A	503	107	7	0.098	0.236	0.627	3.164	0.2055	0.000	#NUM!	#NUM!
12	rs1558333	T	G	440	162	15	0.156	0.000	0.985	1.614	0.4461	0.623	0.173	2.245
12	rs1639122	C	A	219	276	122	0.421	4.217	0.040	2.177	0.3368	0.790	0.477	1.308
12	rs2267967	C	T	304	255	58	0.301	0.182	0.669	3.199	0.202	0.744	0.382	1.449
12	rs2267968	G	A	304	255	56	0.298	0.058	0.810	3.556	0.169	0.703	0.354	1.395
12	rs3764909	C	A	255	295	66	0.347	2.024	0.155	1.735	0.4201	1.283	0.713	2.310
12	rs3803130	C	T	283	259	75	0.331	1.721	0.190	0.01157	0.9942	1.000	0.572	1.749
12	rs3809244	A	C	283	261	72	0.329	0.983	0.321	0.007734	0.9961	0.975	0.552	1.722
12	rs4376959	T	C	276	271	70	0.333	0.079	0.778	0.7215	0.6971	0.778	0.430	1.409
12	rs6489726	A	G	310	270	37	0.279	4.806	0.028	3.747	0.1536	0.863	0.410	1.815

解析 1 における *LPAR6* の SNPs 12 個

<i>LPAR6</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
13	rs1536394	A	G	172	293	152	0.484	1.496	0.221	0.3856	0.8246	1.033	0.643	1.659
13	rs198604	C	T	331	234	51	0.273	1.108	0.293	1.991	0.3695	0.662	0.333	1.317
13	rs198607	A	G	332	234	51	0.272	1.140	0.286	1.93	0.381	0.665	0.335	1.322
13	rs2227311	T	C	518	94	4	0.083	0.014	0.906	1.144	0.5645	2.453	0.342	17.578
13	rs2854342	A	G	429	169	18	0.166	0.075	0.784	2.988	0.2244	0.744	0.240	2.307
13	rs406098	C	T	436	164	17	0.160	0.111	0.739	1.925	0.382	0.783	0.250	2.448
13	rs4151442	A	C	436	162	17	0.159	0.174	0.677	2.176	0.3369	0.783	0.250	2.448
13	rs4151448	A	G	436	164	17	0.160	0.111	0.739	1.925	0.382	0.783	0.250	2.448
13	rs4151510	G	A	519	94	4	0.083	0.013	0.909	1.161	0.5596	2.460	0.343	17.625
13	rs4151601	G	A	442	159	16	0.155	0.141	0.708	1.595	0.4504	0.845	0.268	2.671
13	rs9332054	G	A	443	158	16	0.154	0.180	0.671	1.749	0.417	0.848	0.268	2.679
13	rs9562819	A	G	205	289	122	0.433	1.211	0.271	1.366	0.5051	0.882	0.542	1.435

解析 2 における *LPARI* の SNPs 90 個

<i>LPARI</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
9	rs1000115	C	T	153	36	2	0.105	0.005	0.942	2.656	0.2651	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs1002607	C	T	72	86	33	0.398	0.694	0.405	1.175	0.5558	0.635	0.277	1.455
9	rs1007000	C	T	108	71	12	0.249	0.005	0.942	13.49	0.001174	0.333	0.086	1.299
9	rs1030006	A	G	60	85	46	0.463	2.111	0.146	4.459	0.1076	1.870	0.833	4.196
9	rs1043128	T	C	126	56	9	0.194	0.721	0.396	0.4094	0.8149	1.549	0.371	6.474
9	rs10491532	T	G	111	63	17	0.254	3.201	0.074	0.5689	0.7524	0.922	0.331	2.565
9	rs10759478	T	C	73	86	32	0.393	0.598	0.439	17.18	0.0001864	2.349	1.005	5.488
9	rs10817107	C	A	108	71	12	0.249	0.005	0.942	13.49	0.001174	0.333	0.086	1.299
9	rs10817108	G	A	108	71	12	0.249	0.005	0.942	13.49	0.001174	0.333	0.086	1.299
9	rs10817114	C	A	110	68	13	0.246	0.313	0.576	12.09	0.002366	0.444	0.129	1.529
9	rs10817115	T	C	131	56	4	0.168	0.499	0.480	6.489	0.03898	2.955	0.300	29.146
9	rs10817118	T	C	104	69	15	0.263	0.547	0.460	16.98	0.0002056	0.561	0.179	1.756
9	rs10817124	T	C	109	69	13	0.249	0.211	0.646	12.81	0.001656	0.453	0.131	1.558
9	rs10817138	A	G	160	31	0	0.081	1.490	0.222	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs10980575	G	A	136	50	5	0.157	0.025	0.875	0.3754	0.8289	1.220	0.198	7.536
9	rs10980578	T	C	85	90	16	0.319	1.343	0.246	1.06	0.5886	1.779	0.569	5.564
9	rs10980596	C	A	116	64	11	0.225	0.299	0.584	0.1773	0.9152	0.878	0.253	3.041

9	rs10980633	A	C	70	84	37	0.414	1.665	0.197	14.21	0.0008215	1.969	0.878	4.414
9	rs10980642	G	T	72	82	37	0.408	2.376	0.123	14.47	0.0007205	1.946	0.872	4.344
9	rs10980683	T	C	86	80	25	0.340	0.861	0.353	5.244	0.07267	2.332	0.910	5.976
9	rs10980694	T	C	116	65	10	0.223	0.052	0.820	9.745	0.007656	0.414	0.102	1.680
9	rs10980705	C	T	105	72	11	0.250	0.085	0.770	0.257	0.8794	1.364	0.376	4.945
9	rs10980720	C	A	88	86	17	0.314	0.385	0.535	0.2055	0.9023	0.895	0.316	2.536
9	rs11793292	T	C	147	37	7	0.134	5.058	0.025	0.1158	0.9437	1.000	0.216	4.628
9	rs12353038	G	A	50	89	52	0.505	0.882	0.348	2.479	0.2896	0.601	0.270	1.337
9	rs12551377	T	C	166	24	1	0.068	0.017	0.895	3.496	0.1741	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs12552125	T	C	120	60	11	0.215	0.891	0.345	6.016	0.0494	0.517	0.144	1.859
9	rs12553421	A	C	79	85	27	0.364	0.286	0.593	1.523	0.4671	1.157	0.470	2.850
9	rs12555560	T	C	139	51	1	0.139	2.627	0.105	8.249	0.01617	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs12684949	C	T	101	82	8	0.257	3.007	0.083	1.202	0.5482	2.316	0.446	12.034
9	rs13094	G	T	52	92	47	0.487	0.247	0.619	2.785	0.2485	0.715	0.317	1.611
9	rs1326890	T	C	141	49	1	0.134	2.262	0.133	6.91	0.03159	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs1326893	A	G	139	49	3	0.144	0.317	0.573	6.233	0.04432	1.915	0.170	21.615
9	rs1326898	A	G	98	76	17	0.288	0.168	0.682	7.268	0.02641	0.926	0.330	2.597
9	rs1326899	T	C	97	76	18	0.293	0.305	0.581	7.261	0.02651	1.064	0.389	2.910
9	rs1409684	G	A	108	71	12	0.249	0.005	0.942	13.49	0.001174	0.333	0.086	1.299
9	rs1476946	T	C	63	98	30	0.414	0.637	0.425	0.895	0.6392	0.658	0.274	1.579
9	rs1536435	T	C	167	24	0	0.063	0.858	0.354	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs1547664	G	A	120	60	11	0.215	0.891	0.345	12.31	0.002121	0.363	0.092	1.434

9	rs16915435	A	G	91	85	15	0.301	0.631	0.427	0.0764	0.9625	0.857	0.286	2.565
9	rs16915444	T	C	165	22	4	0.079	7.962	0.005	0.5924	0.7436	2.323	0.237	22.799
9	rs16915618	T	C	128	62	1	0.168	5.120	0.024	12.74	0.001709	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs17382569	C	T	169	22	0	0.058	0.713	0.398	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs1978304	A	C	59	105	27	0.416	3.289	0.070	1.897	0.3874	0.549	0.219	1.376
9	rs2182577	G	A	142	48	1	0.131	2.089	0.148	6.281	0.04325	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs2254841	A	G	76	85	30	0.380	0.581	0.446	14.5	0.0007101	1.898	0.807	4.463
9	rs2277179	A	G	171	19	1	0.055	0.347	0.556	7.743	0.02082	0.000	#NUM!	#NUM!
9	rs2821140	G	A	94	83	14	0.291	0.557	0.455	0.07577	0.9628	0.988	0.318	3.072
9	rs2821153	G	A	154	31	6	0.113	6.724	0.010	1.02	0.6004	0.812	0.159	4.150
9	rs2846451	G	A	170	19	1	0.055	0.340	0.560	2.576	0.2759	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs2846460	G	T	172	19	0	0.050	0.523	0.469	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs2900519	A	G	70	84	37	0.414	1.665	0.197	16.78	0.0002275	2.090	0.931	4.695
9	rs2900520	T	C	140	50	1	0.136	2.441	0.118	7.566	0.02275	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs2900522	C	T	111	63	17	0.254	3.201	0.074	0.5689	0.7524	0.922	0.331	2.565
9	rs3739707	T	G	70	100	21	0.372	2.791	0.095	2.341	0.3102	2.000	0.720	5.553
9	rs3739709	C	T	126	56	9	0.194	0.721	0.396	0.4094	0.8149	1.549	0.371	6.474
9	rs3860159	T	C	76	88	27	0.372	0.035	0.851	1.547	0.4613	0.969	0.402	2.334
9	rs4246886	T	C	101	77	13	0.270	0.106	0.745	1.446	0.4854	1.449	0.444	4.733
9	rs4576485	A	G	164	27	0	0.071	1.105	0.293	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs474186	A	G	90	84	17	0.309	0.172	0.678	0.9479	0.6225	1.604	0.546	4.712
9	rs4978432	A	C	144	46	1	0.126	1.762	0.184	8.422	0.01483	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

9	rs4978434	C	T	109	73	9	0.238	0.538	0.463	0.7167	0.6988	0.630	0.160	2.473
9	rs4978958	G	T	101	82	8	0.257	3.007	0.083	1.202	0.5482	2.316	0.446	12.034
9	rs4978959	C	T	85	90	16	0.319	1.343	0.246	2.464	0.2916	1.467	0.468	4.599
9	rs4978968	G	A	76	85	30	0.380	0.581	0.446	14.5	0.0007101	1.898	0.807	4.463
9	rs4978979	T	C	168	23	0	0.060	0.784	0.376	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs505414	G	A	66	97	28	0.401	0.633	0.426	0.6871	0.7092	0.750	0.307	1.830
9	rs512756	A	G	92	83	16	0.301	0.203	0.652	0.1026	0.95	1.034	0.355	3.013
9	rs516187	C	A	92	81	18	0.306	0.001	0.978	0.009173	0.9954	0.962	0.348	2.659
9	rs544276	T	C	77	90	24	0.361	0.084	0.771	2.261	0.3228	0.925	0.370	2.313
9	rs576515	A	C	64	100	27	0.403	1.477	0.224	1.095	0.5784	0.932	0.373	2.333
9	rs576559	G	A	67	95	29	0.401	0.244	0.621	0.4203	0.8105	0.831	0.345	2.002
9	rs6833	A	G	52	92	47	0.487	0.247	0.619	2.398	0.3015	0.655	0.291	1.474
9	rs693342	C	A	66	98	27	0.398	0.958	0.328	1.008	0.6041	0.945	0.380	2.355
9	rs7023788	T	C	83	82	26	0.351	0.630	0.427	0.5016	0.7782	0.946	0.388	2.310
9	rs7027665	C	T	113	69	9	0.228	0.139	0.709	1.741	0.4187	2.778	0.553	13.963
9	rs7035625	T	G	101	77	13	0.270	0.106	0.745	0.1478	0.9288	1.235	0.378	4.038
9	rs7039165	A	G	108	70	12	0.247	0.021	0.884	12.57	0.001862	0.321	0.082	1.252
9	rs7039431	C	T	63	85	43	0.448	1.913	0.167	3.315	0.1907	1.554	0.691	3.492
9	rs7041855	T	G	77	91	23	0.359	0.243	0.622	1.807	0.4052	1.905	0.704	5.152
9	rs723591	C	T	60	85	46	0.463	2.111	0.146	4.459	0.1076	1.870	0.833	4.196
9	rs759279	C	T	126	58	7	0.188	0.010	0.919	0.5049	0.7769	1.101	0.237	5.125
9	rs7851332	A	C	169	22	0	0.058	0.713	0.398	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

9	rs7852442	A	C	102	76	13	0.267	0.052	0.819	0.6374	0.7271	1.367	0.419	4.464
9	rs7857633	T	G	169	22	0	0.058	0.713	0.398	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	rs7873139	T	C	112	62	17	0.251	3.605	0.058	0.4018	0.818	0.907	0.326	2.523
9	rs872068	A	G	157	32	2	0.094	0.066	0.797	0.1548	0.9255	0.784	0.048	12.762
9	rs872069	C	A	92	84	15	0.298	0.483	0.487	2.023	0.3637	2.115	0.627	7.139
9	rs9299191	T	C	93	74	24	0.319	2.262	0.133	0.5407	0.7631	1.258	0.500	3.165
9	rs943327	T	C	85	90	16	0.319	1.343	0.246	2.464	0.2916	1.467	0.468	4.599

解析 2 における *LPAR2* の SNPs 17 個

<i>LPAR2</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
19	rs10422819	C	A	93	78	20	0.309	0.362	0.547	0.5055	0.7767	0.844	0.319	2.235
19	rs10500212	C	T	144	43	4	0.134	0.139	0.710	1.471	0.4794	0.694	0.095	5.067
19	rs1054685	G	A	83	89	19	0.332	0.474	0.491	4.383	0.1118	3.324	1.017	10.863
19	rs12611058	T	C	95	82	14	0.288	0.421	0.517	2.94	0.2299	0.370	0.115	1.191
19	rs12976826	C	T	130	55	6	0.175	0.004	0.950	1.616	0.4458	0.857	0.167	4.406
19	rs12977917	G	A	95	82	14	0.288	0.421	0.517	2.94	0.2299	0.370	0.115	1.191
19	rs16994684	T	C	128	57	6	0.181	0.013	0.910	1.482	0.4767	0.855	0.166	4.398
19	rs2043293	A	C	128	57	6	0.181	0.013	0.910	0.8319	0.6597	0.829	0.161	4.262
19	rs2304097	G	A	171	19	1	0.055	0.347	0.556	2.508	0.2854	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
19	rs2304128	G	T	163	27	1	0.076	0.011	0.917	4.629	0.09883	0	#NUM!	#NUM!
19	rs6511040	C	T	64	95	32	0.416	0.105	0.745	5.399	0.06726	2.818	1.103	7.203
19	rs6511046	C	T	83	90	18	0.330	0.828	0.363	4.061	0.1312	3.256	0.989	10.720
19	rs7252981	C	T	91	80	20	0.314	0.150	0.699	0.5163	0.7725	0.784	0.298	2.068
19	rs739461	G	A	128	57	6	0.181	0.013	0.910	1.482	0.4767	0.855	0.166	4.398
19	rs8113221	C	T	83	90	18	0.330	0.828	0.363	3.76	0.1526	3.102	0.942	10.217
19	rs880090	C	G	130	55	6	0.175	0.004	0.950	1.616	0.4458	0.857	0.167	4.406
19	rs892023	C	T	66	93	32	0.411	0.006	0.937	3.85	0.1459	2.405	0.969	5.971

解析 2 における *LPAR3* の SNPs 64 個

<i>LPAR3</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
1	rs10493756	C	T	95	81	15	0.291	0.156	0.692	0.1572	0.9244	0.906	0.304	2.700
1	rs10493757	T	C	135	51	5	0.160	0.005	0.944	0.02978	0.9852	1.164	0.188	7.196
1	rs10782526	A	C	49	104	38	0.471	1.639	0.200	0.4666	0.7919	0.905	0.387	2.118
1	rs10782527	A	G	56	99	36	0.448	0.443	0.506	1.024	0.5994	0.647	0.278	1.507
1	rs10782528	G	A	62	98	31	0.419	0.556	0.456	1.987	0.3703	1.818	0.748	4.420
1	rs10782529	T	C	68	94	29	0.398	0.140	0.708	0.4871	0.7839	1.371	0.564	3.335
1	rs10873653	A	G	67	89	35	0.416	0.323	0.570	0.2511	0.882	1.145	0.499	2.628
1	rs10873661	A	G	76	89	26	0.369	0.000	0.994	4.336	0.1144	0.404	0.163	1.003
1	rs11161445	T	C	116	65	9	0.218	0.001	0.978	2.292	0.3179	0.379	0.090	1.589
1	rs11161452	T	C	52	100	39	0.466	0.516	0.472	1.08	0.5829	0.902	0.393	2.072
1	rs11161458	A	G	153	34	4	0.110	1.564	0.211	2.536	0.2814	0.233	0.024	2.295
1	rs11161462	G	A	90	85	16	0.306	0.426	0.514	2.967	0.2269	1.667	0.559	4.973
1	rs11161464	G	A	90	80	21	0.319	0.255	0.613	0.00643	0.9968	1.020	0.391	2.662
1	rs12023575	C	T	51	107	33	0.453	3.251	0.071	6.291	0.04304	3.032	1.200	7.657
1	rs12024356	G	A	151	37	3	0.113	0.176	0.674	0.3045	0.8588	1.595	0.142	17.973
1	rs12057637	C	A	88	79	24	0.332	0.887	0.346	1.371	0.5039	1.520	0.589	3.921

1	rs12065881	G	A	101	78	12	0.267	0.358	0.550	1.568	0.4566	0.574	0.171	1.930
1	rs12077089	G	A	128	56	7	0.183	0.080	0.777	1.467	0.4802	0.513	0.110	2.389
1	rs12136250	G	A	109	72	10	0.241	0.182	0.670	2.242	0.326	0.434	0.116	1.630
1	rs12138367	C	T	125	58	8	0.194	0.149	0.700	0.8391	0.6573	1.187	0.272	5.189
1	rs12145073	T	G	169	20	2	0.063	2.345	0.126	0.6754	0.7134	0.798	0.049	12.970
1	rs12402681	G	A	86	86	19	0.325	0.138	0.710	0.03932	0.9805	1.038	0.380	2.839
1	rs12564032	G	A	50	98	43	0.482	0.145	0.703	0.2208	0.8955	0.833	0.366	1.893
1	rs12569162	A	C	170	21	0	0.055	0.646	0.421	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
1	rs1325272	C	T	108	69	14	0.254	0.414	0.520	0.3013	0.8601	0.770	0.253	2.349
1	rs1325273	C	T	55	105	31	0.437	2.620	0.106	3.803	0.1493	1.757	0.685	4.510
1	rs1325275	G	A	56	96	37	0.450	0.130	0.718	0.4026	0.8176	1.020	0.443	2.345
1	rs1325277	C	A	65	97	29	0.406	0.539	0.463	0.7071	0.7022	0.944	0.388	2.300
1	rs1326001	T	C	59	95	37	0.442	0.013	0.910	1.195	0.5503	0.650	0.284	1.487
1	rs1326004	T	C	52	100	39	0.466	0.516	0.472	1.08	0.5829	0.902	0.393	2.072
1	rs1409213	A	G	51	94	46	0.487	0.043	0.835	0.08715	0.9574	1.068	0.479	2.383
1	rs1409215	A	G	77	83	31	0.380	1.144	0.285	0.1921	0.9084	0.863	0.373	2.000
1	rs1536120	A	G	124	59	8	0.196	0.085	0.770	3.629	0.1629	0.379	0.087	1.659
1	rs1750485	G	A	107	70	14	0.257	0.294	0.588	0.4375	0.8035	1.464	0.460	4.661
1	rs1750493	A	G	110	66	15	0.251	1.276	0.259	0.08065	0.9605	1.161	0.387	3.487
1	rs1770566	T	C	106	72	13	0.257	0.027	0.871	0.4785	0.7872	0.966	0.304	3.066
1	rs1770569	C	T	139	45	7	0.154	1.833	0.176	5.444	0.06573	4.171	0.489	35.586
1	rs1886647	G	A	68	104	19	0.372	5.246	0.022	0.2876	0.8661	0.778	0.280	2.161

1	rs1998720	C	T	126	58	7	0.188	0.010	0.919	1.467	0.4802	0.907	0.195	4.224
1	rs2892844	G	A	87	88	16	0.314	0.915	0.339	0.9403	0.6249	1.486	0.496	4.446
1	rs3738572	T	C	72	95	24	0.374	0.730	0.393	2.628	0.2687	0.540	0.212	1.377
1	rs4448534	A	G	64	91	36	0.427	0.131	0.717	0.4258	0.8082	0.765	0.336	1.741
1	rs4907003	A	G	79	93	19	0.343	1.236	0.266	0.4539	0.7969	1.295	0.461	3.639
1	rs4907007	T	C	49	95	47	0.495	0.005	0.944	0.7839	0.6757	0.720	0.321	1.613
1	rs4907013	A	G	124	59	8	0.196	0.085	0.770	3.629	0.1629	0.379	0.087	1.659
1	rs4907091	G	A	73	87	31	0.390	0.349	0.555	2.317	0.314	0.643	0.276	1.496
1	rs4907096	T	C	49	104	38	0.471	1.639	0.200	0.4666	0.7919	0.905	0.387	2.118
1	rs4907102	G	A	59	93	39	0.448	0.045	0.832	0.2957	0.8626	0.887	0.391	2.012
1	rs4907103	G	T	51	90	50	0.497	0.633	0.426	0.09965	0.9514	1.134	0.516	2.492
1	rs4907104	C	A	55	90	46	0.476	0.588	0.443	0.6254	0.7315	0.727	0.330	1.604
1	rs4907105	A	C	56	95	40	0.458	0.001	0.980	0.4635	0.7931	1.059	0.469	2.392
1	rs4907110	C	T	52	106	33	0.450	2.798	0.094	5.695	0.05798	2.900	1.153	7.294
1	rs504504	A	C	92	81	18	0.306	0.001	0.978	0.185	0.9116	1.209	0.430	3.397
1	rs570564	T	C	77	88	26	0.366	0.012	0.914	0.3059	0.8582	1.265	0.510	3.140
1	rs632545	T	C	62	100	29	0.414	1.202	0.273	0.9396	0.6251	0.677	0.278	1.647
1	rs634294	A	G	107	67	17	0.264	1.842	0.175	2.678	0.262	0.780	0.280	2.174
1	rs639500	T	G	77	88	26	0.366	0.012	0.914	0.3059	0.8582	1.265	0.510	3.140
1	rs6681025	C	T	66	104	21	0.382	4.472	0.034	2.462	0.292	0.457	0.169	1.240
1	rs7512497	A	G	72	90	29	0.387	0.010	0.920	0.3346	0.8459	0.810	0.341	1.924
1	rs846845	C	T	46	101	44	0.495	0.636	0.425	0.7537	0.686	0.920	0.402	2.107

1	rs942682	T	C	89	86	16	0.309	0.569	0.451	1.224	0.5423	1.879	0.603	5.854
1	rs9701126	T	C	167	23	1	0.065	0.046	0.830	1.54	0.463	0	#NUM!	#NUM!
1	rs9724696	G	A	59	95	37	0.442	0.013	0.910	1.195	0.5503	0.650	0.284	1.487
1	rs9729034	G	A	51	95	45	0.484	0.003	0.953	0.1444	0.9303	1.027	0.459	2.299

解析 2 における *LPAR4* の SNPs 13 個

<i>LPAR4</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
23	rs10458344	A	G	153	35	3	0.107	0.365	0.546	0.3561	0.8369	1.600	0.142	18.022
23	rs12690217	G	T	59	97	35	0.437	0.196	0.658	0.01507	0.9925	1.051	0.452	2.443
23	rs12859672	T	C	59	97	35	0.437	0.196	0.658	0.1373	0.9336	0.936	0.404	2.168
23	rs17324447	G	A	95	78	18	0.298	0.117	0.732	0.8789	0.6444	1.094	0.390	3.072
23	rs3132267	C	T	164	27	0	0.071	1.105	0.293	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
23	rs4573413	A	C	54	96	41	0.466	0.019	0.891	0.6145	0.7355	0.779	0.344	1.762
23	rs4826067	G	A	60	96	34	0.432	0.169	0.681	0.005768	0.9971	0.969	0.415	2.262
23	rs5912181	A	G	71	86	34	0.403	0.791	0.374	0.2391	0.8873	1.045	0.456	2.396
23	rs5912638	C	T	153	35	3	0.107	0.365	0.546	0.3561	0.8369	1.600	0.142	18.022
23	rs5912644	C	T	154	34	3	0.105	0.489	0.484	0.2277	0.8924	1.581	0.140	17.810
23	rs5912663	G	A	71	86	34	0.403	0.791	0.374	0.2391	0.8873	1.045	0.456	2.396
23	rs5959165	T	C	69	88	34	0.408	0.413	0.520	0.2509	0.8821	0.865	0.379	1.974
23	rs6522384	C	T	162	29	0	0.076	1.289	0.256	NA	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

解析 2 における *LPAR5* の SNPs 15 個

<i>LPAR5</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
12	rs1045553	T	C	72	89	30	0.390	0.082	0.775	0.3323	0.8469	1.269	0.534	3.015
12	rs1057510	G	A	78	93	20	0.348	1.011	0.315	2.503	0.2861	0.464	0.170	1.263
12	rs10849492	A	G	71	98	22	0.372	1.852	0.174	1.312	0.5188	0.575	0.220	1.508
12	rs10849499	C	T	128	52	10	0.189	2.255	0.133	0.208	0.9012	0.753	0.208	2.732
12	rs11064276	G	A	78	95	18	0.343	2.053	0.152	1.263	0.5317	0.557	0.198	1.564
12	rs12310569	G	A	162	28	1	0.079	0.032	0.859	1.508	0.4704	0	#NUM!	#NUM!
12	rs1558333	T	G	139	46	6	0.152	0.805	0.370	1.827	0.4011	4.026	0.458	35.365
12	rs1639122	C	A	61	95	35	0.432	0.035	0.852	0.6186	0.734	0.770	0.332	1.785
12	rs2267967	C	T	77	96	18	0.346	2.365	0.124	1.396	0.4976	0.539	0.191	1.518
12	rs2267968	G	A	78	95	18	0.343	2.053	0.152	1.263	0.5317	0.557	0.198	1.564
12	rs3764909	C	A	76	93	22	0.359	0.652	0.419	0.984	0.6114	0.652	0.251	1.693
12	rs3803130	C	T	83	84	24	0.346	0.146	0.703	0.7562	0.6852	1.241	0.495	3.110
12	rs3809244	A	C	83	84	24	0.346	0.146	0.703	1.071	0.5853	1.048	0.421	2.606
12	rs4376959	T	C	79	90	22	0.351	0.228	0.633	0.8733	0.6462	1.542	0.582	4.086
12	rs6489726	A	G	90	85	16	0.306	0.426	0.514	0.267	0.875	1.333	0.446	3.982

解析 2 における *LPAR6* の SNPs 12 個

<i>LPAR6</i>				CIPN +/-						major-major vs. minor-minor				
CHR	SNP	major	minor	genotype			MAF	χ^2	HWE	CHISQ	P [†]	95% CI		
				major	hetero	minor		HWE	P [‡]			OR	下限	上限
13	rs1536394	A	G	51	94	46	0.487	0.043	0.835	0.7648	0.6822	0.896	0.403	1.993
13	rs198604	C	T	107	80	4	0.230	6.271	0.012	0.5669	0.7532	2.350	0.237	23.327
13	rs198607	A	G	107	80	4	0.230	6.271	0.012	0.5669	0.7532	2.350	0.237	23.327
13	rs2227311	T	C	147	41	3	0.123	0.005	0.942	5.646	0.05944	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
13	rs2854342	A	G	134	51	6	0.165	0.179	0.672	4.362	0.1129	0.317	0.056	1.793
13	rs406098	C	T	137	48	6	0.157	0.495	0.482	3.679	0.1589	0.325	0.058	1.838
13	rs4151442	A	C	137	48	5	0.153	0.104	0.748	5.071	0.07921	0.163	0.018	1.495
13	rs4151448	A	G	137	48	6	0.157	0.495	0.482	3.679	0.1589	0.325	0.058	1.838
13	rs4151510	G	A	147	41	3	0.123	0.005	0.942	5.646	0.05944	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
13	rs4151601	G	A	140	46	5	0.147	0.268	0.605	2.66	0.2644	0.444	0.072	2.746
13	rs9332054	G	A	140	46	5	0.147	0.268	0.605	2.66	0.2644	0.444	0.072	2.746
13	rs9562819	A	G	72	90	29	0.387	0.010	0.920	1.972	0.3731	0.548	0.230	1.308

CHR, chromosome; SNP, single nucleotide polymorphism; MAF, minor allele frequency; HWE, Hardy-Weinberg equilibrium; CHISQ, chi-square; OR, odds ratio; CI, confidence interval

‡Hardy-Weinberg 平衡検定は、case と control を合わせた総数について行い、有意差は HWE $P < 0.05$ とした

Major 群、Minor 群、Hetero 群、および case または control についてカイ二乗検定を行い、有意差は $P < 0.05$ とした