

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 松 岡 弘 道

学位の種類 博 士 (医学)

学位記番号 医 第 1 0 9 2 号

学位授与の日付 平 成 2 4 年 3 月 2 2 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

学位論文題目 Expression changes in arrestin beta 1 and genetic variation in COMT are biomarkers for the response to morphine treatment in cancer patients
(がん患者へのモルヒネ治療のバイオマーカーとしての ARRB1 遺伝子発現および COMT 遺伝子への一塩基多型)

論文審査委員 (主 査) 教 授 中 川 和 彦

(副主査) 教 授 高 橋 英 夫

(副主査) 教 授 森 本 昌 宏

【目的】

本研究は、がん性疼痛へのオピオイド治療に対する実測可能なバイオマーカーとなり得る末梢白血球の遺伝子発現変化および一塩基多型を検討することを目的とした。

【方法】

モルヒネ治療の対象となるオピオイド未治療のがん患者を対象とし、前向き臨床研究を行った。モルヒネ必要量は治療第一日目および第八日目に評価した。モルヒネ治療前後（治療前、治療第一日目）の末梢白血球の遺伝子発現変化はマイクロアレイ解析および Realtime RT-PCR 法により解析した。一塩基多型は、現在までに治療効果との関連が報告されている *OPRM1* (118A>G) および *COMT* (472G>A) を検討した。血漿中のモルヒネ濃度は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法を用いて測定した。

【結果】

オピオイド受容体シグナル伝達経路関連遺伝子に対するマイクロアレイ解析では、モルヒネ治療により *Arrestin beta1* (*ARRB1*)、*GRK3*、*RGS9* 遺伝子の発現が有意に低下することが観察された。独立サンプルに対して Realtime RT-PCR 法で解析したところ、*ARRB1* の発現低下が再現性をもって確認された。*ARRB1* の発現変化は、血漿中モルヒネ濃度と逆相関することが観察された。一方、一塩基多型の検討では、*OPRM1* の遺伝子多型とモルヒネ治療の間には相関は認められなかった。しかしながら、*COMT* については、A/A 遺伝子型群ではモルヒネ血漿中濃度が有意に低く、またモルヒネ必要投与量も低いことが観察された。

【考察】

ARRB1 はオピオイド受容体の脱感作に重要な役割を持つことが知られている分子である。モルヒネ治療により *ARRB1* の遺伝子発現が低下することは、個人のモルヒネ治療の細胞反応性を反映した薬力学的効果をモニターできるバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。また、先行研究によると A/A 型の *COMT* 遺伝子を持つ患者群では痛みに過敏になると報告されているが、A/A 型の患者群では、疼痛コントロールに要するモルヒネの使用量が少なかったとする臨床研究があり、我々の結果と一致した。この一塩基多型については、モルヒネ治療抵抗性の有望な予測マーカーとなり得る可能性が示唆された。

【結論】

末梢白血球の *ARRB1* 遺伝子発現は、非侵襲的なモルヒネの薬力学的バイオマーカーになり得る可能性が示唆された。また、*COMT* 遺伝子の一塩基多型がモルヒネ治療への効果予測バイオマーカーとなる可能性を示した。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2012年 月 日 公表予定	出版物名 Oncology Reports 2012年 月 日 発行予定
	公 表 内 容	
	全 文 ・ 要 約	

論文審査結果の要旨

【目的】

モルヒネはがん疼痛治療において最も重要な薬剤の一つである。適切な必要用量設定を得ることができれば、速やかに強力な疼痛緩和効果を得ることができる。しかしながら患者個人間でモルヒネ必要用量に大きなばらつきがあることは広く知られているが、その必要用量設定および治療効果に関するバイオマーカー研究はほとんど行われていない。がん疼痛治療領域において以上のバイオマーカーが特定できれば、実地臨床上きわめて有用であると考え、がん疼痛へのオピオイド治療に対する実測可能なバイオマーカーとなり得る末梢白血球の遺伝子発現変化および一塩基多型を検討することを目的とした。

【方法】

モルヒネ治療の対象となるオピオイド未治療の癌患者を対象とし、前向き臨床研究を行った。モルヒネ必要量は治療第一日目および第八日目に評価した。モルヒネ治療前後（治療前、治療第一日目）の末梢白血球の遺伝子発現変化はマイクロアレイ解析およびRealtime RT-PCR法により解析した。一塩基多型は、現在までに治療効果との関連が報告されている OPRM1 (118A>G) および COMT (472G>A) を検討した。血漿中のモルヒネ濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析方法を用いて測定した。

【結果】

オピオイド受容体シグナル伝達経路関連遺伝子に対するマイクロアレイ解析では、モルヒネ治療により Arrestin Beta1 (ARRB1)、GRK5、RGS9 遺伝子の発現が有意に低下することが観察された。独立サンプルに対して Realtime RT-PCR 法で解析したところ、ARRB1 の発現低下が再現性をもって確認された。ARRB1 の発現変化は、血漿中モルヒネ濃度、モルヒネ必要量と逆相関することが観察された。一方、一塩基多型の検討では、OPRM1 の遺伝子多型とモルヒネ治療の間には相関は認められなかった。しかしながら、COMT については、A/A 遺伝子型群ではモルヒネの血漿中濃度が有意に低く、またモルヒネ必要投与量も低いことが観察された。

【考察】

ARRB1 はオピオイド受容体シグナル伝達に重要な役割を持つことが知られている分子である。モルヒネ治療により ARRB1 の遺伝子発現が低下することは、採血により個人のモルヒネ治療の細胞反応性を反映した薬力学的効果をモニターできるバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。また、先行研究によると A/A 型の COMT 遺伝子を持つ患者群では痛みに過敏になると報告されているが、A/A 型の患者群では、疼痛コントロールに要するモルヒネの使用量が少なかったとする臨床研究があり、我々の結果と一致した。この一塩基多型については、モルヒネ治療抵抗性の有望な予測マーカーとなり得る可能性が示唆された。

【結論】

末梢白血球の ARRB1 遺伝子発現は、非侵襲的なモルヒネの薬力学的バイオマーカーになり得る可能性が示唆された。また、COMT 遺伝子の一塩基多型がモルヒネ治療への効果予測バイオマーカーとなる可能性を示した。これらの知見は、モルヒネ投与による白血球中の ARRB1 遺伝子発現低下をヒトにおいて臨床試験ではじめて示したことのみならず、採血によって個人のモルヒネ治療の細胞反応性を反映した薬力学的効果をモニターできるバイオマーカーとなり得る可能性を示している。COMT については、治療前にモルヒネ治療の効果を推定し、投与量の参考になるバイオマーカーになる可能性を示した。これらの結果は、がん疼痛治療領域において、オピオイド治療の最適化につながる研究結果と考えられ、学位論文として価値ある研究と判断した。