

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験

2. 研究開発代表者： 中川和彦（学校法人 近畿大学）

3. 研究開発の成果

1. 平成 27 年度内に 160 例の一次登録、41 例の二次登録が集積された。

研究開発方法：近畿大学医学部附属病院での患者登録を行った。平成 28 年 4 月より堺市立総合医療センターで登録開始予定である。

2. H27 年度は一次登録患者 145 症例で COMT-SNPs の測定を行った。ジェノタイプは GG が 64 人 (44%)、nonGG (AG+AA) が 81 人 (56%) であった。今後、薬理的バイオマーカーの探索として 1.血中ケモカイン（液性因子）濃度、2.オピオイド関連遺伝子の多型、3.血中糖鎖解析、4.心理テストや QOL 尺度を継続して実施する。

3. Biorad 社製の Bioplex Pro human chemokine 40-plex panel をもちいてオピオイド治療前後における患者の血漿で 40 種のケモカイン類を定量した。H27 年度は 25 例の二次登録患者の治療前、治療後 1 日目、治療後 8 日目の末梢静脈血から分離した血漿を使って測定を行った。

4. オピオイドの薬剤効果に関連する遺伝子のなかでトランスポーター、ケモカイン、ケモカイン受容体、痛みに関連する生理活性物質受容体（bradykinin 受容体など）、イオンチャネルの約 40 の遺伝子多型を各患者の全血より抽出したゲノム DNA を試料としてマスアレイ法で測定する。H27 年度はマスアレイで 69 遺伝子(82 遺伝子多型)を測定するための遺伝子増幅用プライマーおよび検出用プライマーのデザインを行い、パネルの準備は完了している。H28 年度は 45 症例ごとに同パネルをもちいた測定を行う。

5. 糖鎖ビーズにより遊離、回収した糖鎖を構造解析して、痛みの緩和に伴う血漿中タンパクの糖鎖の種類や量の変化を検討する。糖鎖の回収には BlotGlyco®、構造解析には本学の備品である MALDI-TOFMS AXIMA®をもちいる。H27 年度は、本研究とは無関係の血漿試料を用いて、予備実験や条件検討を行った。H28 年度は 30~40 症例の二次登録の集積ごとに治療前、治療後 1 日目、治療後 8 日目の末梢静脈血から分離した血漿を使って測定を行う。

6. 統計解析

先行研究より、COMT-SNPs (rs4680) GG 症例において、モルヒネ高用量必要症例は 36.8%であり、オキシコドンの高用量必要症例は 5%程度と見積もった。以上のことから、GG 症例において、モルヒネ群、オキシコドン群のイベント発生割合をそれぞれ 35%、5%と仮定した。有意水準を片側 2.5%、検出力を 80%として、フィッシャーの直接確率検定にて算出すると、必要症例数は 1 群 31 例（両群計 62 例）となる。実際に 1 次登録された患者における GG genotype 症例が全体の 46%だったため、必要登録数は 135 例となる。若干の解析不能例を見込んで、目標症例数を 140 例と変更した。

7. 心理ストレス・QOL 評価

平成 27 年度内に 40 例の心理ストレス・QOL の解析を行った。

4. その他