

## 特集 1 情動と痛み 脳内インターラクション—基礎から臨床まで—

## 1. 快・不快情動と疼痛制御にかかわる分子群

小崎 芳彦<sup>1, 2)</sup> 西澤 大輔<sup>1)</sup> 池田 和隆<sup>1)</sup>

**抄録：**快・不快情動の生成において、痛みと鎮痛の生体システムは根源的なメカニズムの1つであると考えられる。鎮痛システムには、オピオイド受容体が重要な役割を果たし、オピオイド受容体作動薬は強い鎮痛薬として医療上重要であると同時に、快情動を引き起こす依存性物質としての側面も併せもつ。オピオイド受容体を介したシグナル伝達の下流のエフェクターの1つであるGタンパク質活性化型内向き整流性カリウム（GIRK）チャンネルも、鎮痛と依存の両方にかかわっている。さらに、オピオイド鎮痛のゲノムワイド関連解析の結果、サイクリックAMP応答配列結合タンパク質（CREB）遺伝子の多型は、鎮痛のみならず物質依存症患者における依存重症度とも関連していた。本稿では、快・不快情動と疼痛制御にかかわる分子群について紹介したい。

日本生物学的精神医学会誌 31 (2) : 56-61, 2020

**Key words :** polymorphism, GWAS, mu-opioid receptor, GIRK channels, CREB, addictive substance

## はじめに

生体には危険に対する防御反応として「痛み」を感じる機能が備わっている。「痛み」は、「実際に何らかの組織損傷が起こった時、あるいは組織損傷が起こりそうな時、あるいはそのような損傷の際に表現されるような、不快な感覚体験 (sensory experience) および情動体験 (emotional experience)」と定義され<sup>19)</sup>、痛みと不快な情動は切り離すことのできない関係にあるといえる。また、痛みを抑制するための鎮痛システムとして、脳幹部から脊髄後角に下行して痛みを抑える下行性疼痛抑制系や、内因性オピオイドペプチドとオピオイド受容体を介する経路などが知られている<sup>1, 20)</sup>。これらの鎮痛システムは、痛みを抑えると同時に不快な情動も抑制する。そして、モルヒネやフェンタニルといったオピオイド鎮痛薬も、オピオイド受容体に作用して鎮痛効果を発揮するが、脳内報酬系を賦活化して快情動を引き起こして依存を形成する。このように、痛み・鎮痛システ

ムと快・不快情動は密接に関連しているのである。

快・不快情動は、生活の質 (quality of life : QOL) や人類の幸福と深くかかわっており、そのメカニズムの解明はQOLの向上につながるものである。近年のゲノム科学の急速な発展に伴い、細胞内シグナル伝達と転写調節にかかわる分子群が痛み・鎮痛の個人差の遺伝的要因であることが明らかになってきた。本稿では快・不快情動と疼痛制御にかかわる分子群の作用を概説するとともに、遺伝子多型との関連を紹介したい。

## 1. オピオイド受容体

オピオイド受容体は $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ の3つのサブタイプに分類される。いずれも鎮痛作用に関係しているほか、 $\mu$ オピオイド受容体は快情動、 $\delta$ オピオイド受容体は抗うつ、 $\kappa$ オピオイド受容体は不快情動などとも関連していることが知られている<sup>5, 29)</sup>。3種類のオピオイド受容体に対する結合親和性はオピオ

Molecules commonly involved in positive and negative emotions and pain control

1) 東京都医学総合研究所 依存性物質プロジェクト (〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6) Yoshihiko Kosaki, Daisuke Nishizawa, Kazutaka Ikeda : Addictive Substance Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan)

2) 東京歯科大学 歯科麻酔学講座 (〒101-0061 東京都千代田区神田三崎町2-9-18) Yoshihiko Kosaki : Department of Dental Anesthesiology, Tokyo Dental College. 2-9-18 Kanda-Misakicho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0061, Japan)

【池田 和隆 E-mail : ikeda-kz@igakuken.or.jp】

イド鎮痛薬によって異なり、例えば、がん性疼痛や手術中・手術後の疼痛治療に広く用いられているモルヒネやフェンタニルは、 $\mu$  オピオイド受容体に対して特に高い親和性を示し、強い鎮痛効果が得られる。しかし、十分な鎮痛効果が得られない場合や、嘔気・嘔吐などの副作用が強く生じる場合もあり、その効果には個人差が大きいことが知られている<sup>16)</sup>。個人差は、環境要因だけでなく遺伝要因の影響を受けることがわかっており、ゲノム科学の発展とともに痛みと鎮痛の感受性の個人差に影響する遺伝子とそのメカニズムが明らかになってきた<sup>18)</sup>。

モルヒネは $\mu$  オピオイド受容体に結合して鎮痛効果を発揮するが、 $\mu$  オピオイド受容体ノックアウトマウスではモルヒネの鎮痛効果が完全に消失している<sup>17, 30)</sup>。また、CXBK マウスというモルヒネの鎮痛効果が減弱しているマウス系統では、 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子 *Oprm1* の3' 非翻訳領域に5,000 塩基対以上の挿入配列があり、翻訳領域の塩基配列は正常であるにもかかわらず mRNA 発現が半減している<sup>8, 9)</sup>。さらに、CXBK マウスと野生型マウスとを比較した結果では、*Oprm1* 遺伝子の3' 非翻訳領域の塩基配列の差異がモルヒネの鎮痛効果と相関していた<sup>28)</sup>。

筆者らは、ヒトにおける遺伝要因の影響を検証するために、下顎枝矢状分割術 (sagittal splitting ramus osteotomy : SSRO) を受ける患者を対象として遺伝子解析を行った。SSRO は、咬合関係・顔貌の審美的改善などを目的として行われる外科手術であり、患者は健康な若年者が多い。そのため、患者背景や手術侵襲の差が少なく、鎮痛薬感受性や術後痛の強さの違いは患者個人々の遺伝的素因の影響が大きいと考えられる。術後痛に対して、オピオイド鎮痛薬のフェンタニルを使用して経静脈自己調節鎮痛法 (intravenous patient-controlled analgesia : IV-PCA) で疼痛管理を行い、術後 24 時間のフェンタニル必要量を測定した<sup>6)</sup>。ヒトの $\mu$  オピオイド受容体遺伝子 *OPRM1* の3' 非翻訳領域の遺伝子多型は連鎖不平衡ブロックを形成していたため、タグ SNP (single nucleotide polymorphism : 一塩基多型) として rs9384179 多型を選定して術後のフェンタニル必要量との関連解析を行った。その結果、この多型の G アレル保有者は非保有者と比較して有意に術後のフェンタニル必要量が少なく、オピオイド鎮痛薬の感受性が高かった (図 1)。また、*OPRM1* 遺伝子の翻訳領域においても、rs1799971 多型の G アレル保有者はオピオイド鎮痛薬の感受性が低いことが明らかになった。

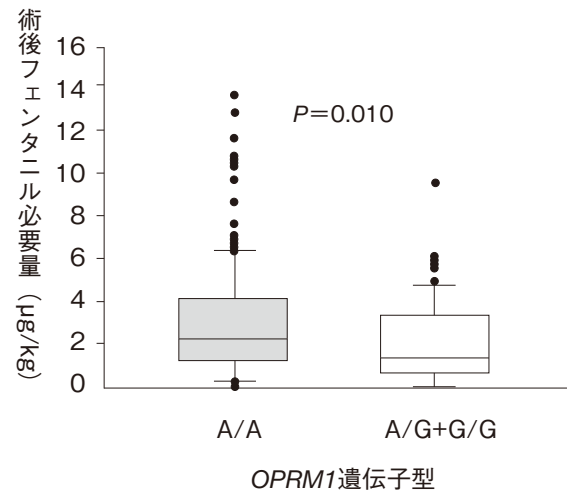


図 1 *OPRM1* rs9384179 遺伝子多型と表現型との関連 (文献 6 より引用改変)

## 2. サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質

サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質 (cyclic AMP responsive element binding protein : CREB) はほとんどすべての細胞に存在する転写因子であり、多くの役割を担っている。神経細胞においては神経分化や長期記憶の形成にかかわることが知られており、そのほかにもアルコール依存や薬物依存に関与していることが明らかになってきた<sup>2, 26)</sup>。CREB の転写活性はリン酸化によって制御されており、サイクリック AMP によって活性化されるプロテインキナーゼ A などのリン酸化酵素が重要な役割を果たしている<sup>7)</sup>。CREB はオピオイド受容体を介する細胞内シグナル伝達にもかかわっている。オピオイド受容体にオピオイドが結合すると、G タンパク質を介してアデニル酸シクラーゼが抑制され、サイクリック AMP の産生が減少する。その結果、プロテインキナーゼ A による CREB のリン酸化が抑制され、転写を抑制する。

ゲノム科学の発展に伴い、痛みや鎮痛と関連することが知られていた遺伝子を対象とした関連解析だけでなく、ゲノム上の遺伝子多型を網羅的に解析するゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) が可能となった。筆者らは、先述の SSRO 症例を対象として GWAS を行い、2q33.3-2q34 染色体領域の *METTL21A* (*FAM119A*) および *CREB1* 遺伝子近傍の rs2952768 多型が術後のフェンタニル必要量と強く関連することを明らかにした<sup>21)</sup>。さらに、腹部外科手術後の術後痛に対してオピオイド鎮痛薬を投与された患者を対象として関連解析を行ったところ、この多型の C アレルのホ

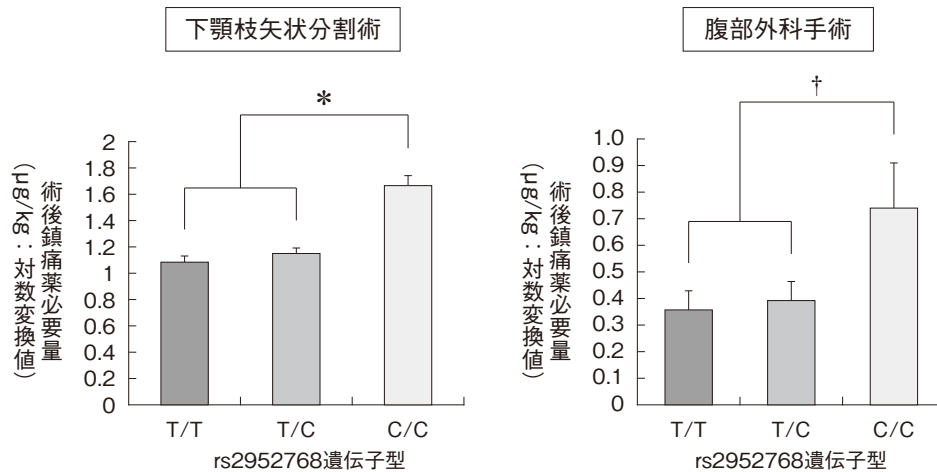


図2 rs2952768 遺伝子多型と表現型との関連 (文献21より引用改変)

\* $P < 0.05$  (多重検定補正後), † $P < 0.05$

モ接合の保有者は術後 24 時間の鎮痛薬必要量が有意に多かった (図 2)。また、スタンレー財団のブレインバンクから提供を受けたヒト死後脳組織サンプルを用いて *METTL21A* (*FAM119A*) および *CREB1* 遺伝子の mRNA 発現量を調べた結果、rs2952768 多型の C アレルのホモ接合の保有者では、*CREB1* の mRNA 発現量が有意に多いことが明らかになった。

先述の通り、CREB は依存形成にも関与していることが明らかになっている<sup>2, 26)</sup>。そこで筆者らは、物質依存症患者を対象とした関連解析も行った<sup>21)</sup>。この多型の C アレル保有者は、覚醒剤依存症患者では多剤乱用者が少なく、アルコール依存症患者では薬物乱用者が少ないことがわかり、また、摂食障害患者では薬物依存症合併者は少なく、アルコール依存症合併者は少ない傾向にあった。つまり、この多型は物質依存症の重症度とも関連しているといえる。さらに筆者らは、この多型が健常者のパーソナリティに影響を及ぼす可能性を TCI (temperament and character inventory)<sup>3, 4, 32)</sup> のパーソナリティ質問紙を使用して調査した。その結果、7次元のパーソナリティスコアのうち報酬依存 (reward dependence: RD) のみがこの多型と有意に関連していた。以上のことから、*CREB1* 遺伝子多型はオピオイド感受性だけでなく、さまざまな物質依存における重症度とも関連していると考えられる<sup>21)</sup>。

### 3. G タンパク質活性化型内向き整流性カリウムチャンネル

G タンパク質活性化型内向き整流性カリウム (G protein-activated inwardly rectifying potassium :

GIRK) チャンネルは、オピオイド受容体などの Gi/o タンパク質共役型受容体の活性化により開口するチャンネルである。GIRK チャンネルには GIRK1 ~ GIRK4 の 4 つのサブユニットが存在し、GIRK1 ~ GIRK3 は脳内に広く分布する<sup>11)</sup>。また、筆者らの研究によって、GIRK チャンネルはエタノールによっても直接開口することがわかっている<sup>12)</sup>。GIRK2 サブユニットの遺伝子配列に点変異を有するウィーバーミュータントマウス<sup>25)</sup>では、GIRK2 チャンネルタンパク質に 1 アミノ酸変異を生じて、ナトリウムイオンも透過するようになり、G タンパク質による制御が失われる。このマウス系統では、モルヒネやエタノールによる鎮痛作用が減弱していることが明らかになった<sup>10, 12)</sup>。

筆者らは、先述の SSRO 症例および腹部外科手術症例を対象として、ヒトにおける GIRK チャンネルの遺伝子配列の違いと鎮痛薬感受性の個人差とを比較検討した。その結果、GIRK2 の遺伝子 *GIRK2* (*KCNJ6*) のイントロン領域における rs2835859 多型と翻訳領域における rs2070995 多型が、鎮痛薬感受性の個人差に影響していることが明らかになった<sup>22, 23)</sup>。rs2070995 多型の G アレル保有者は非保有者と比較して有意に術後の鎮痛薬必要回数が少なかったが、ヒト死後脳組織サンプルを用いた調査の結果、G アレルの保有者は *GIRK2* 遺伝子の mRNA 発現量が有意に多いことが判明した。したがって、この多型の G アレル非保有者は、脳内の GIRK2 サブユニットの mRNA 量が減少することによって GIRK2 サブユニットタンパク質量が減少し、鎮痛薬感受性が低下した可能性が考えられる。

GIRK チャンネルは鎮痛薬感受性だけでなく、物質依存症にも関連していることが明らかになってきた。

野生型マウスにおいて、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) であるフルオキセチンやパロキセチンがメタンフェタミンへの嗜好性を減少させる一方で、同じ SSRI に分類されるフルボキサミンはメタンフェタミン嗜好性に影響を与えなかった<sup>33, 34)</sup>。また、アフリカツメガエル卵母細胞を用いた実験において、フルオキセチンとパロキセチンは GIRK チャネルを抑制したが、フルボキサミンでは抑制されなかった<sup>13, 15)</sup>。したがって、GIRK チャネル阻害作用を有する薬物はメタンフェタミンをはじめとする覚醒剤への依存性を減少させ、依存症治療に有効となる可能性がある。さらに、NMDA 受容体や  $\alpha_1$  アドレナリン受容体の拮抗作用を有するイフェンプロジルが GIRK チャネル阻害作用も有することが明らかになった<sup>14)</sup>。イフェンプロジルは、本邦では脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴うめまいの改善のために使用されている。アルコール依存症患者を対象とした臨床研究において、イフェンプロジルの投与により、再飲酒のリスクを減少させる可能性が示されつつある<sup>24, 31)</sup> (図 3)。

### おわりに

痛みや鎮痛の個人差の遺伝的要因が解明されることで、個人差に寄与する遺伝子多型を考慮した個別化医療が可能となる。本稿で述べた遺伝子多型のほかにも、痛みや鎮痛と関連する遺伝子多型として、 $\delta$  オピオイド受容体、ATP binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1), catechol-O-methyl transferase (COMT), cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), メラノコルチン 1 受容体、電位依存性カルシウムチャネル  $\alpha_2\delta$  サブユニットなどの遺伝子多型が知られている<sup>20)</sup>。今後は、これらの遺伝情報をもとに個々人の鎮痛薬感受性を予測して、疼痛治療早期から最適な量の鎮痛薬が処方されるようになり、医療の効率化だけでなく患者の QOL 向上につながると期待される。また、情動と依存形成のメカニズムが分子レベルで解明されつつある。今回紹介した GIRK チャネル阻害薬も依存症治療に有効である可能性があり、物質依存症に対する新たな治療薬の開発につながることが待望される。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。また、本論文に記載した筆者らの研究は、共同研究機関を含むすべての施設で倫理委員会の承認を受けて実施している。

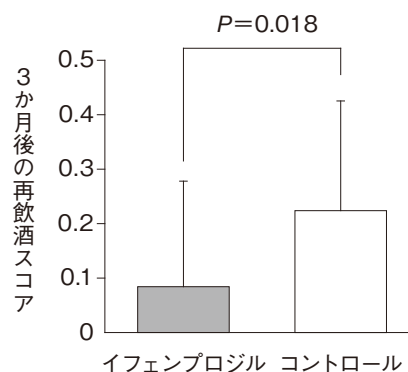


図 3 アルコール依存症患者への介入試験 (文献 31 より引用改変)

イフェンプロジルの投与により再飲酒のリスクが減少する。

### 文 献

- 1) Basbaum AI and Fields HL (1979) The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat ; further studies on the anatomy of pain modulation. J Comp Neurol, 187 : 513-531.
- 2) Carlezon WA Jr, Duman RS and Nestler EJ (2005) The many faces of CREB. Trends Neurosci, 28 : 436-445.
- 3) Cloninger CR (1987) A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Arch Gen Psychiatry, 44 : 573-588.
- 4) Cloninger CR, Svrakic DM and Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry, 50 : 975-990.
- 5) Filliol D, Ghazizadeh S, Chluba J, et al (1998) Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. Nat Genet, 25 : 195-200.
- 6) Fukuda K, Hayashida M, Ide S, et al (2009) Association between *OPRM1* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. Pain, 147 : 194-201.
- 7) Gonzalez GA and Montminy MR (1989) Cyclic AMP stimulates somatostatin gene transcription by phosphorylation of CREB at serine 133. Cell, 59 : 675-680.
- 8) Han W, Kasai S, Hata H, et al (2006) Intracisternal A-particle element in the 3' noncoding region of the mu-opioid receptor gene in CXBK mice ; a new genetic mechanism underlying differences in opioid sensitivity. Pharmacogenet Genomics, 16 : 451-460.
- 9) Ikeda K, Kobayashi T, Ichikawa T, et al (2001) The

- untranslated region of ( $\mu$ )-opioid receptor mRNA contributes to reduced opioid sensitivity in CXBK mice. *J Neurosci*, 21 : 1334-1339.
- 10) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, et al (2000) Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci Res*, 38 : 113-116.
  - 11) Kobayashi T, Ikeda K, Ichikawa T, et al (1995) Molecular cloning of a mouse G-protein-activated K<sup>+</sup> channel (mGIRK1) and distinct distributions of three GIRK (GIRK1, 2 and 3) mRNAs in mouse brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 208 : 1166-1173.
  - 12) Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H, et al (1999) Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels. *Nat Neurosci*, 2 : 1091-1097.
  - 13) Kobayashi T, Washiyama K and Ikeda K (2004) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology*, 29 : 1841-1851.
  - 14) Kobayashi T, Washiyama K and Ikeda K (2006) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 516-524.
  - 15) Kobayashi T, Washiyama K and Ikeda K (2006) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by the antidepressant paroxetine. *J Pharmacol Sci*, 102 : 278-287.
  - 16) Mather LE and Glynn CJ (1982) The minimum effective analgetic blood concentration of pethidine in patients with intractable pain. *Br J Clin Pharmacol*, 14 : 385-390.
  - 17) Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al (1996) Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the  $\mu$ -opioid-receptor gene. *Nature*, 383 : 819-823.
  - 18) Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, et al (2008) Individual differences in pain sensitivity ; genetic and environmental contributions. *Pain*, 136 : 21-29.
  - 19) 日本ペインクリニック学会 用語委員会 (2015) ペインクリニック用語集改訂第4版. 真興交易(株)医学出版部, 付録4.
  - 20) 西澤大輔, 福田謙一, 林田真和, 他 (2016) オピオイド感受性遺伝子の個体差について. *Locomotive Pain Frontier*, 5 : 82-86.
  - 21) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, et al (2014) Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry*, 19 : 55-62.
  - 22) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, et al (2014) Association between *KCNJ6* (*GIRK2*) gene polymorphism rs2835859 and post-operative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence. *J Pharmacol Sci*, 126 : 253-263.
  - 23) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, et al (2009) Association between *KCNJ6* (*GIRK2*) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS One*, 4 : e7060.
  - 24) Ogai Y, Hori T, Haraguchi A, et al (2011) Influence of GIRK channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 31 : 95-96.
  - 25) Patil N, Cox DR, Bhat D, et al (1995) A potassium channel mutation in weaver mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. *Nat Genet*, 11 : 126-129.
  - 26) Sakamoto K, Karelina K and Obrietan K (2011) CREB : a multifaceted regulator of neuronal plasticity and protection. *J Neurochem*, 116 : 1-9.
  - 27) Sato M and Takagi H (1971) Enhancement by morphine of the central descending inhibitory influence on spinal sensory transmission. *Eur J Pharmacol*, 14 : 60-65.
  - 28) Shigeta Y, Kasai S, Han W, et al (2008) Association of morphine-induced antinociception with variations in the 5' flanking and 3' untranslated regions of the  $\mu$  opioid receptor gene in 10 inbred mouse strains. *Pharmacogenet Genomics*, 18 : 927-936.
  - 29) Simonin F, Valverde O, Smadja C, et al (1998) Disruption of the kappa-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective kappa-agonist U-50, 488H and attenuates morphine withdrawal. *EMBO J*, 17 : 886-897.
  - 30) Sora I, Takahashi N, Funada M, et al (1997) Opiate receptor knockout mice define  $\mu$  receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94 : 1544-1549.
  - 31) Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, et al (2018) A randomized controlled study of the effect of ifenprodil on alcohol use in patients with alcohol dependence. *Neuropsychopharmacol Rep*, 38 : 9-17.

- 32) Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, et al (1993) Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50 : 991-999.
- 33) Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, et al (2011) The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Paroxetine, but not Fluvoxamine, Decreases Methamphetamine Conditioned Place Preference in Mice. *Curr Neuropharmacol*, 9 : 68-72.
- 34) Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, et al (2006) Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence : studies in mice. *Ann N Y Acad Sci*, 1074 : 295-302.

---

**■ ABSTRACT**

---

**Molecules commonly involved in positive and negative emotions and pain control**

Yoshihiko Kosaki<sup>1,2)</sup>, Daisuke Nishizawa<sup>1)</sup>, Kazutaka Ikeda<sup>1)</sup>

1) *Addictive Substance Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

2) *Department of Dental Anesthesiology, Tokyo Dental College*

The recognition of pain generates negative emotion. In contrast, relief of pain is rewarding. Opioids are commonly used for medical pain relief, but opioids are addictive and can cause physical dependence. The G protein-coupled inwardly-rectifying potassium (GIRK) channels, which are activated via signal transduction cascade starting with opioid receptors, are also associated with both of dependence and pain relief. Moreover, a genome-wide association study suggested genetic polymorphisms close to the cyclic AMP responsive element binding protein (CREB) gene were associated with severity of substance dependence as well as analgesia. Here, we focus on the molecules associated with positive and negative emotions and pain control.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (2) : 56-61, 2020)

---