



FACT SHEETS

Genetic Biomarkers of Pain States

痛みの遺伝的バイオマーカー

2022 痛みの知識を実践に生かす

GLOBAL YEAR

FDA バイオマーカー、EndpointS、およびその他のツール(BEST)のバイオマーカー用語集では、バイオマーカーを「正常な生物学的プロセス、病原性プロセス、または治療的介入を含む曝露または介入に対する生物学的反応の指標として測定される定義された特性」と定義している。報告されている痛みの遺伝率が 16~50%(1,2)であることを考えると、慢性的な痛みを発症するリスクのかなりの割合は、遺伝的背景によって引き起こされる。痛みについては、これまでのところ強力な遺伝子マーカーは特定されていない。しかし、痛みの研究分野の複数の努力により、痛みのいくつかのカテゴリーに関連する多くの遺伝子マーカーが特定されてきた。

まれな家族性障害の遺伝子マーカー: 特定のまれな家族性単一遺伝子障害の場合、遺伝子変異は痛みを強く予測することができる。たとえば、ナトリウムチャンネル Nav1.7 をコードする遺伝子の変異は、チャンネルの機能の喪失または獲得のいずれかを引き起こし、痛みを感じることができなくなる(3)か、痛みの感受性が高まり、自発的な灼熱痛を引き起こす(4)。単一遺伝子の疼痛障害による痛みを感じる

ことができなくなる別の例は、神経栄養受容体チロシンキナーゼ 1 をコードする NTRK1 遺伝子(5)および NTRK1 の結合パートナーである神経成長因子 β をコードする NGF(6)の破綻的変異である。現在同定された遺伝子変異は数十あり、痛みを悪化させたり、それを無効にしたりする可能性のある重度の変異だが、そのような家族性疾患の有病率は非常に低い。しかし、これらは痛みの神経生物学と治療標的に大きな洞察を与えた(7)。

一般的な疾患の遺伝的マーカー:一般的な神経障害性、術後、および筋骨格系の疼痛障害は、本質的に多因子性および多遺伝子性であり、単一の遺伝子変異の影響は低く(8)、疼痛関連遺伝子の大規模なネットワークが重要である。これらの遺伝的変異は通常、一般集団で比較的共通して観察される。これらの多様な遺伝的変異のいくつかは、慢性疼痛の罹患に関連していることが多く、時には複数の痛み状態に関連していることから、これらの状態において遺伝的要因が共通していることが示されている(9)。慢性疼痛状態に頻繁に関与するこのような多様な遺伝学的変異の例として、 μ オピオイド受容体遺伝子 OPRM1 と非選択的陽イオンチャンネルをコードする遺伝子 TRPV1 の 2 つが挙げられる。たとえば、がん性疼痛では、オピオイド受容体の薬力学を調節し、内因性オピオイドとオピオイド鎮痛薬の両方の有効性に影響を与える OPRM1(10-12)の遺伝的多様性との関連が示されている。TRPV1 は、炎症性疼痛の伝達と調節に関与しており(13-15)、損傷した神経線維および関連する後根神経節(DRG)の環境における TRPV1 発現レベルの増加のエビデンスが示された。TRPV1 の遺伝子多型は痛みに関連しており、たとえば、バリエント rs8065080(1911A> G)は、健常人のカプサイシン誘発性の温覚鈍麻と侵害熱痛覚感受性の低下に関連しており、チャンネル機能の変化を示唆している(16)。

遺伝学的データからの新薬開発標的の特定:慢性疼痛に寄与する遺伝的変異の特定は、患者から直接ヒトの慢性疼痛状態の病態生理学の理解にもつながる。この知見は、最終的には慢性疼痛を治療するための新しいアプローチと創薬標的を特定するために使用できる。たとえば、家族性疼痛障害に対するナトリウムチャンネル Nav1.7 の原因となる変異の特定は、この受容体サブタイプに選択的なナトリウムチャンネル遮断薬の開発に多大な影響を与えた(17)。複数の遺伝学的研究(18)を通じて、ヒトカテコール O-メチルトランスフェラーゼ COMT 遺伝子内の遺伝子多

型が痛みの知覚と慢性疼痛に重大な関与をしていることを発見したことで、動物研究(19,20)と慢性疼痛に対する新しい薬理的アプローチがもたらされ、臨床試験へと続いている(21,22)。これらの研究は、高血圧および不安の治療に臨床的に広く使用されている非選択的 β アドレナリン作動性アンタゴニストであるプロプラノロールが、慢性顔面痛の治療としても臨床的に有効であることを示した。

薬効の薬理遺伝学マーカー: 様々な鎮痛薬に対する治療反応の多様性の遺伝的基盤は非常に重要である。痛みの分野では、コデインの鎮痛効果と安全性に対するチトクロム P450 2D6 (CYP2D6) の多型の影響が最も典型的な一例である。P450 2D6 によってモルヒネへと代謝されるコデインプロドラッグは、CYP2D6 による代謝が不十分な患者では、CYP2D6 遺伝子のコピーが 1 つまたは全く持っておらず、治療効果がほとんどない。一方、モルヒネによる毒性のリスクは、全遺伝情報においてこの遺伝子の複数のコピーを持っている代謝亢進患者で高い(20)。他の例は、オピオイド受容体 OPRM1 の A118G 多型と、術後(23)およびがん患者(24)のオピオイド必要量との関連である。メタアナリシスでは、OPRM1 A118G 多型の G 対立遺伝子(AG + GG)の保因者は、AA 保因者よりも用量差は大きくはないものの確実に高いオピオイド用量を疼痛管理に必要とすることを示している。

薬の副作用の薬理遺伝学的マーカー: 鎮痛薬の副作用に関する最も重要な薬理遺伝学的知見の 1 つは、ヒト白血球抗原(HLA 対立遺伝子)の遺伝子マーカー、HLA-B * 15:02、およびカルバマゼピン(25)およびオキシカルバゼピン(26)から、重度の薬剤誘発性皮膚副作用(SCAR)、すなわちスティーブンス・ジョンソン症候群または中毒性表皮壊死症(SJS / TEN)の誘発である。カルバマゼピンおよびオキシカルバゼピンは、三叉神経痛などの特定の神経障害性疼痛の第一選択薬として推奨されている。さらに、HLA-B * 15:02 対立遺伝子は、特定の東アジアおよび東南アジアの民族グループでカルバマゼピンによって誘発される SJS / TEN を予測するための最も強力な遺伝子マーカーである。これは、これらの集団でこの対立遺伝子が頻繁に見られるためである(27)。したがって、米国 FDA が 2007 年に警告を発し、現在もこの警告は有効であるが、全てのアジア人およびアジア系の患者のカルバマゼピン治療前に HLA-B * 15:02 対立遺伝子をスクリーニングする(27)。さらに、HLA-A * 31:01 と、日本、韓国、および北欧の集団



でカルバマゼピンに SCARS が発生するリスクとの間に中程度の関連性が見られ (28~30)、特定の民族または祖先を持つ患者の副作用を予防するバイオマーカーの有用性が示された。

REFERENCES

1. Hocking LJ, Generation Scotland, Morris AD, Dominiczak AF, Porteous DJ, Smith BH. Heritability of chronic pain in 2195 extended families. *Eur J Pain* 2012;16(7):1053–63.
2. Nielsen C, Knudsen G, Steingrimsdóttir Ó. Twin studies of pain. *Clin Genet* 2012;82(4):331–40.
3. Yang Y, Mis MA, Estacion M, Dib-Hajj SD, Waxman SG. NaV1.7 as a Pharmacogenomic Target for Pain: Moving Toward Precision Medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(3):258–75.
4. Dib-Hajj SD, Waxman SG. Sodium Channels in Human Pain Disorders: Genetics and Pharmacogenomics. *Annu Rev Neurosci* 2019;42(1):87–106.
5. Miura Y, Mardy S, Awaya Y, Nihei K, Endo F, Matsuda I, et al. Mutation and polymorphism analysis of the TRKA (NTRK1) gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. *Hum Genet* 2000;106(1):116–24.
6. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 2004;13(8):799–805.
7. Zorina-Lichtenwalter K, Parisien M, Diatchenko L. Genetic studies of human neuropathic pain conditions: a review. *Pain* 2018;159(3):583–94.
8. Meloto CB, Benavides R, Lichtenwalter RN, Wen X, Tugarinov N, Zorina-Lichtenwalter K, et al. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research. *Pain* 2018;159(4):749–63.

9. Vehof J, Zavos HMS, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMK. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155(8):1562–8.
10. De Gregori M, Diatchenko L, Belfer I, Allegri M. OPRM1 receptor as new biomarker to help the prediction of post mastectomy pain and recurrence in breast cancer. *Minerva Anestesiol* 2015;81(8):894–900.
11. Hasvik E, Iordanova Schistad E, Grøvle L, Julsrud Haugen A, Røe C, Gjerstad J. Subjective health complaints in patients with lumbar radicular pain and disc herniation are associated with a sex – OPRM1 A118G polymorphism interaction: a prospective 1-year observational study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:161.
12. Cheng K-I, Lin S-R, Chang L-L, Wang J-Y, Lai C-S. Association of the functional A118G polymorphism of OPRM1 in diabetic patients with foot ulcer pain. *J Diabetes Complications* 2010;24(2):102–8.
13. Dai Y. TRPs and pain. *Semin Immunopathol* 2016;38(3):277–91.
14. Madasu MK, Okine BN, Olango WM, Rea K, Lenihan R, Roche M, et al. Genotype-dependent responsivity to inflammatory pain: A role for TRPV1 in the periaqueductal grey. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):44–54.
15. Valdes AM, De Wilde G, Doherty SA, Lories RJ, Vaughn FL, Laslett LL, et al. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1556–61.
16. Forstenpointner J, Förster M, May D, Hofschulte F, Cascorbi I, Wasner G, et al. Short Report: TRPV1-

polymorphism 1911 A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. *PloS One* 2017;12(8):e0183322.

17. Alsaloum M, Higerd GP, Effraim PR, Waxman SG. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. *Nat Rev Neurol* 2020;16(12):689–705.
18. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):135–43.
19. Tchivileva IE, Lim PF, Smith SB, Slade GD, Diatchenko L, McLean SA, et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(4):239–48.
20. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(2):321–6.
21. Tchivileva IE, Hadgraft H, Lim PF, Di Giosia M, Ribeiro-Dasilva M, Campbell JH, et al. Efficacy and safety of propranolol for treatment of temporomandibular disorder pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2020;161(8):1755–67.

22. Tchivileva IE, Ohrbach R, Fillingim RB, Lim PF, Giosia MD, Ribeiro-Dasilva M, et al. Effect of comorbid migraine on propranolol efficacy for painful TMD in a randomized controlled trial. *Cephalalgia Int J Headache* 2021;41(7):839–50.
23. Hwang IC, Park J-Y, Myung S-K, Ahn HY, Fukuda K, Liao Q. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2014;121(4):825–34.
24. Yu Z, Wen L, Shen X, Zhang H. Effects of the OPRM1 A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain* 2019;35(1):77–86.
25. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsieh M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
26. Chen C-B, Hsiao Y-H, Wu T, Hsieh M-S, Tassaneeyakul W, Jorns TP, et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology* 2017;88(1):78–86.
27. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1543–6.
28. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20(5):1034–41.

29. Kim S-H, Lee KW, Song W-J, Kim S-H, Jee Y-K, Lee S-M, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011;97(1-2):190-7.
30. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A★3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364(12):1134-43.

Translation

Mizuho Sumitani, MD

Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Masahiko Sumitani, MD, PhD

Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Department of Pain and Palliative Medical Sciences, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan