

## 論文審査の結果の要旨

氏名 西澤大輔

本論文の主文は4部から構成されている。第1部で研究全体の背景の説明と位置づけがなされ、第2、3部に研究成果が提示され、第4部が全体のまとめに充当されている。

第1部では、ヒトの情動にかかわるオピオイド物質に関し、オピオイド物質の作用と受容体について、特に、本研究に直接かかわるGIRK遺伝子群についてこれまでになされてきた研究を中心に本研究の背景が紹介されている。

第2部では、マウスにおいて、エタノール報酬効果との関連が知られているオピオイド受容体のサブタイプ的一种であるミューオピオイド受容体の遺伝子 (*OPRM1*) について、Asn から Asp へのアミノ酸置換を伴う A118G 多型とアルコール依存脆弱性との関連を調べている。日本人のアルコール依存症の患者と健常者との間で A118G 多型を比較し、この多型がアルコール依存脆弱性と関連するか否かを調べた。その結果、この多型に関しては、アルコール依存症患者では健常者に比べて A/A の遺伝子型に対して G 対立遺伝子保有者の割合が有意に高いことを示し、この対立遺伝子はアルコール依存のリスクファクターの1つであることを示唆した。この結果は国際誌に掲載され、アルコール代謝酵素遺伝子多型以外の新たな遺伝的リスクとして評価された。

第3部は5つの章からなるが、オピオイドの鎮痛・報酬・依存作用発現において、重要な分子であることが明らかになってきたG蛋白質活性型内向き整流性カリウムチャンネル (GIRK チャンネル) について、遺伝子多型と痛み感受性、鎮痛薬感受性・依存症脆弱性との関連を、疫学調査・*in vitro* 実験から調べている。

まず第1章で、ヒトの *GIRK1*~*GIRK3* 遺伝子を対象とし、網羅的多型検索をおこない、*GIRK1* に 6 SNPs、*GIRK2* に 9 SNPs、*GIRK3* に 10 SNPs を同定し、そのなかから *GIRK2* の G-1250A (連鎖不平衡ブロックの TagSNP) 及び A1032G、*GIRK3* の C1339T を解析対象多型として選定した。これらに関して PCR-RFLP 法などにより各サンプルを用いて遺伝子型を決定した。

第2章では、健常者を対象として、痛み感受性の閾値と GIRK 多型との相関を調べたが、統計学的に有意な関連は見られなかった。このことから、GIRK チャンネル遺伝子多型が痛み感受性個人差に与える影響は無いものと考えられた。

第3章で、術後の鎮痛薬投与必要回数と GIRK 多型の関連を解析したところ、鎮痛薬投与必要回数に関しては、*GIRK2* A1032G 多型の G 対立遺伝子保有患者群は、投

与必要回数が有意に少なく、*GIRK2* A1032G 多型における G 対立遺伝子保有者では *GIRK* チャンネルの鎮痛作用が亢進し、この多型を判定することで手術時の鎮痛薬投与必要回数を容易に予測しうることを示した。

第4章では、覚醒剤（メタンフェタミン）依存症の患者と健常者間で遺伝子型頻度及び対立遺伝子頻度を比較し、覚醒剤依存症患者では *GIRK3* C1339T 多型の T 対立遺伝子頻度が有意に高いことを示した。この結果より、この対立遺伝子は覚醒剤依存のリスクファクターの一つであることが推測され、この多型における T 対立遺伝子保有者では *GIRK* チャンネルの報酬作用が亢進している可能性が示唆された。

第5章では、*GIRK3* C1339T 多型のチャンネル活性に与える効果を調べるため、アフリカツメガエルの卵母細胞上に、*GIRK1* と変異型 *GIRK3* を共発現させ、*GIRK* チャンネルのアゴニストであるエタノールの活性化効果を検討し、1339T型のチャンネルは 1339C 型のチャンネルに比べ高い活性化効果があることを示した。この結果は、ヒト *GIRK* チャンネル変異型の機能変化を *in vitro* の系で初めて明らかにし、今後の研究の動向をリードする成果として高く評価された。

このように、本研究において、薬物感受性個人差に寄与すると考えられる複数のオピオイド関連遺伝子多型を同定することができ、今後は日本人集団のみならず、他集団・他民族を含めた詳細な解析を行うことにより、人類集団間での遺伝的変異や薬物感受性の差異、また環境との相互作用などに関して新たな知見が得られるものと期待される。

本論文は石田貴文他、計10名との共同研究に基づいている。石田は指導教員として、その他の共同研究者はグループ実験・解析の面から共著者として参画している。本論文の実験・解析は論文提出者が終始主体となっておこない、その論文への寄与は十分と判断される。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。