

厚生労働科学研究費補助金
萌芽的先端医療技術推進研究事業

個々人におけるモルヒネ作用強度の
ゲノム解析による予測に関する研究

平成15年度
総括研究報告書

主任研究者 池田 和隆

平成16（2004）年 3月

目 次

I 総括研究報告

個々人におけるモルヒネ作用強度の
ゲノム解析による予測に関する研究

他田和隆 ----- 1

II 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 9

III 研究成果の刊行物・別刷 ----- 10

IV 平成15年度研究協力者氏名一覧 ----- 48

I. 総括研究報告

個々人におけるモルヒネ作用強度のゲノム解析による予測に関する研究

主任研究者 他田 和隆

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 部門長（副参事研究員）

研究要旨 疼痛は医療現場で極めて頻繁に見られる深刻な病態であるとともに、広く国民の QOL を低下させる重大な要因である。モルヒネ治療を緊急に普及させる必要があるか、モルヒネの深刻な副作用および大きな作用強度個人差が効果的な疼痛治療を妨げている。一方、申請者らの研究成果を含む最近の先端的基礎研究成果により、モルヒネ作用において μ オピオイド受容体 (μ OR) が中心的役割を果たすこと、および μ OR の発現量とモルヒネ作用強度が相関することか示され、モルヒネ作用強度個人差と μ OR 遺伝子多型の関連が示唆されている。これらの状況を踏まえ、本研究では、個々人におけるモルヒネ作用強度を遺伝子解析によって予測することを大きな目的としている。当該年度は、3 年間の 2 年目として、当初の計画通り、健常人における μ OR 遺伝子多型の統計学的な解析を終了し、疼痛患者における遺伝子多型解析を開始した。前年度までに同定した 100 箇所以上のヒト μ OR 遺伝子塩基配列多型に関して統計学的な解析を行った結果、3' 非翻訳領域を含む広い領域において数十の多型が完全連鎖不平衡であることか明らかになった。このことは、個人間で μ OR 遺伝子配列が数十カ所まとまって異なっていることを意味している。また、 μ OR 遺伝子多型が、覚せい剤精神病の発現と関連することを見出し、 μ OR 遺伝子多型が情動発現と関連する可能性を示唆した。さらに、開腹手術を受けた 40 名以上の患者の協力を得て、疼痛患者における μ OR 遺伝子配列多型と鎮痛薬効果の臨床データとの相関解析を開始した。本研究の最終段階である遺伝子検査キットの開発準備に関しても、計画を前倒しして開始した。特に、本研究成果を基に、 μ OR 遺伝子多型解析によって薬物感受性を評価する方法を開発し、新たな特許を出願した。従って、テーラーメイドモルヒネ治療に向けて計画通り着実に研究が進んでいる。

A 研究目的

疼痛は医療現場で極めて頻繁に見られる深刻な病態であるとともに、広く国民の QOL を低下させる重大な要因である。激しい疼痛に対する鎮痛薬としてはモルヒネに代表されるオピオイド類が主に用いられており、ペインコント

ロールの重要性が認知されてきた最近ではモルヒネ使用量が急激に増加している。それにも関わらず、我が国の医療におけるモルヒネ使用量は欧米諸国の 7 分の 1 に過ぎないことから、日本国民はいまに耐え難い苦痛にさらされながら生き、また死を迎えているといえる。従

って、モルヒネ治療を緊急に普及させる必要がある。しかし、モルヒネに精神依存、身体依存、便秘、悪心、呼吸抑制などの深刻な副作用があること、およびモルヒネ作用強度に大きな個人差があることが、臨床上、効果的な疼痛治療を妨げている。本研究では、ゲノム科学の急速な進展を踏まえ、モルヒネ作用における個人差の遺伝子メカニズムを解明し、個々人に合ったモルヒネ治療を迅速・効率的に行うための基盤技術の確立を目的とする。

B 研究方法

マウスゲノム解析および行動薬理学的解析の結果および2001～2002年に出願した特許をもとに、 μ オピオイド受容体(μ OR)遺伝子の多型、特に非翻訳領域の多様性か、モルヒネ作用強度と関連するという作業仮説を立てて研究を進めた。本研究では、個々人に合ったモルヒネ処方へ道を拓くために、次の4つの具体的な目標を定めた。

- 1) μ OR 遺伝子の塩基配列における個人間での多様性を解明する。
- 2) モルヒネ鎮痛効果と副作用強度を簡便かつ定量的に評価するシステムを構築する。
- 3) μ OR 遺伝子塩基配列多様性とモルヒネ作用強度との相関を明らかにする。
- 4) テーラーメイドモルヒネ処方を可能とする遺伝子検査キットの開発準備を行う。

<項目1>ヒト μ OR 遺伝子配列は、現有の温度勾配対応型PCR機3台および16本キャピラリー式全自動シーケンサーを用いて解析する。完成したヒト μ OR 遺伝子塩基配列情報を基に、健常人の μ OR 遺伝子塩基配列を解析し、既知の多型の確認とともに新規多

型を同定する。同定された遺伝子多型はArlequin programを用いて統計学的に解析する。

<項目2>臨床医の協力を得て、モルヒネ鎮痛効果・副作用の臨床評価システムを構築する。特に、痛み自体の差異が少ない状況で解析を行う必要があるので、胃切除や肝切除などの術後痛に注目してシステム作りを行う。
<項目3>東京大学医科学研究所附属病院、東邦大学医学部付属佐倉病院などと連携することで研究を進める。まず、研究計画に関して、各施設において倫理審査委員会の承認を得る。研究協力に書面で同意した開腹手術を受けた患者から、口腔粘膜または末梢血液、および臨床データの提供を受ける。ゲノムDNAを抽出し、増幅後に μ OR 遺伝子多型を解析する。多型と臨床データとの相関を統計学的に解析する。

<項目4>研究成果に関して特許出願するとともに、企業等と連携してキットの開発準備を行う。

(倫理面への配慮)

なお、研究の実施にあたっては、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。下記の項目の倫理的配慮を適切に行うために、研究実施計画書を作成し、既に東京都精神医学総合研究所倫理委員会の承認を受け、研究を進めた。

- 1) 試料等は原則として匿名化、個人情報を機関の外部に持ち出すことを禁止する。
- 2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し了解を得た後、提供者の自由意思に基づき

書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供を受ける。

3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意する。

4) 研究状況の定期報告 実地調査、半数以上の外部委員で構成される倫理審査委員会での研究計画の事前審査を行う。

C 研究結果

項目1 前年度に同定した100箇所以上の μ OR遺伝子多型について、Arlequin programを用いて統計学的な解析を行った結果、 μ OR遺伝子の3'非翻訳領域を含む広い領域において数十の多型が完全連鎖不平衡であることが明らかになった。このことは、個人間で μ OR遺伝子配列が数十カ所まとまって異なっていることを意味している。次に、Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA)の協力により、健常人179名、覚せい剤依存患者128名の μ OR遺伝子多型を解析し、覚せい剤精神病に関する臨床データとの相関を解析した。 μ OR遺伝子多型の1つか、覚せい剤精神病患者で有意に少ないことが明らかになった。さらに、幻覚妄想の発現時期、持続期間ならびに再現性の有無に関して患者を群に分けて解析した結果、覚せい剤精神病に発症脆弱だと考えられる群では、この多型頻度が有意に低いことなどが明らかになった。

項目2 東京大学医科学研究所附属病院手術部、東邦大学医学部付属佐倉病院麻酔科および外科などの、第一線で疼痛治療を行っている研究協力者の協力を得て、モルヒネ鎮痛効

果・副作用の臨床評価システムを構築した。プロトコールは以下の通りである。外科開腹術における麻酔を統一の全身麻酔と胸部硬膜外麻酔とし、術後鎮痛法をモルヒネの持続硬膜外投与とする。鎮痛不足時はペンタゾン μ を適量投与する。術後2時間後、第1病日朝、および術後24時間後に、Visual Analog Scales (VASs)を用いてモルヒネ鎮痛効果の評価を行うと共に、嘔気、眠気、呼吸抑制などのオピオイドの副作用の重度を調査する。また、手術終了後24時間内のペンタゾン μ 必要量を調査する。このプロトコールを用いることで患者への負担および医療関係者への過度の負担をさけることかてき、効率的かつ的確にモルヒネ作用強度を評価するシステムが確立した。さらに、既に手術を終えた元患者の協力を得て研究を進める計画を立案した。元患者の鎮痛薬作用強度と副作用の臨床情報は、本人および医療機関の了解を得れば、カルテや看護記録に記載された手術後の鎮痛薬使用量や使用回数、副作用情報により得ることかできるので、迅速に研究を遂行できると考えられる。なお、この研究計画は2つの協力病院(東京大学医科学研究所附属病院、東邦大学医学部付属佐倉病院)で倫理審査承認を受け、既に研究を実施している。項目3 上記の通り、2つの協力病院において研究実施の倫理審査承認が得られた。これらの病院と連携して、開腹手術を受けた元患者に研究協力の可能性を打診し、既に40名以上の元患者から口腔粘膜または末梢血の提供を受けた。研究協力者は増加中である。項目4 本研究の最終段階である検査キント

の開発準備には、企業等との連携が必要である。現在までに本研究における成果に対して、大手製薬会社2社を含む5つの企業から問い合わせがあり、内3社とは既に秘密保持契約を締結した。また、本研究成果をもとに、 μ OR 遺伝子多型の解析により薬物感受性を評価する方法について新たな特許を出願した。

D 考察

<ヒト μ OR 遺伝子多型における連鎖不平衡の発見>

前年度までに同定した約100箇所 μ OR 遺伝子多型に関して統計学的な解析を行った結果、3'非翻訳領域を含む広い領域に渡って、数十の多型が完全連鎖不平衡であることが明らかになった。このことは、この領域が大きく異なる2種の μ OR アレルがあることを意味している。つまりヒトでは、1方のみを持つ2群と両者を持つ群に分類できる。このこれらの群間で μ OR の脳内量が異なり、モルヒネの効果に違いがある可能性が考えられる。さらに、1箇所の多型を明らかにするだけで、他の多くの多型を予測できるので、本成果を活用することで、今後の遺伝子解析量を著しく減少させることができると考えられる。

< μ OR 遺伝子多型解析による情動発現予測>
当該年度の研究によって、覚せい剤精神病の発現と μ OR 遺伝子配列多型が相関することを見出した。このことは、 μ OR 遺伝子配列多型を調べることによって情動発現を予測できる可能性を示唆している。

<研究成果の社会還元>

今年度までの研究結果は、 μ OR 遺伝子多型

の解析により薬物感受性を評価できる可能性を示唆している。この発明は、個々人の μ OR 遺伝子多型を調べることにより、その人のモルヒネを含む薬物に対する感受性を予測する方法であり、所属研究所において職務発明に認められ、特許出願を行った。この発明は、本研究課題の最終段階である検査キットの開発準備に繋がる重要なものであると考えられる。実際、この研究成果には5つの企業から問い合わせが来ており、既に3社と秘密保持契約を締結した。これらの企業や新規企業と連携して、研究成果を広く社会に還元することか期待できる。

E 結論

当該年度は、3年間の2年目として、当初の計画通り、および一部計画を前倒して研究を行った。前年度までに同定した100箇所以上のヒト μ OR 遺伝子塩基配列多型に関して統計学的な解析を行った結果、3'非翻訳領域を含む広い領域において数十の多型が完全連鎖不平衡であることが明らかになった。このことは、個人間で μ OR 遺伝子配列が数十カ所とまって異なっていることを意味している。また、 μ OR 遺伝子多型が、覚せい剤精神病の発現と関連することを見出し、 μ OR 遺伝子多型が情動発現と関連する可能性を示唆した。さらに、開腹手術を受けた40名以上の患者の協力を得て、疼痛患者における μ OR 遺伝子配列多型と鎮痛薬効果の臨床データとの相関解析を開始した。本研究の最終段階である遺伝子検査キットの開発準備も開始した。特に、本研究成果を基に、 μ OR 遺伝子多型解析によって薬物感受性を評価する方法を開発し、新たな特許を出願した。

従って、テーラーメイトモルヒネ治療に向けて計画通り着実に研究が進んでいる。

F 健康危険情報

特記すべきことなし

G 研究発表

1 論文発表

(1) 原著

- 1 Ikeda K, Yoshii M, Sora I, Kobayashi T (2003) Opioid receptor coupling to GIRK channel in vitro studies using a Xenopus oocyte expression system and in vivo studies on weaver mutant mice **Opioid research Methods and protocols** (editor Pan ZZ) The humana press inc Totowa, USA 53-64
- 2 Sora I, Ikeda K, Mishina Y (2003) Receptor knockout and gene targeting generation of knockout mice **Opioid research Methods and protocols** (editor Pan ZZ) The humana press inc Totowa, USA 205-216
- 3 Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2003) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by fluoxetine (Prozac) **Br J Pharmacol** 138 1119-1128
- 4 Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I Association study between α -synuclein gene polymorphism and methamphetamine dependence, **Ann New York Acad Sci**, in press
- 5 Hironaka N, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Niki H Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice enhanced resistance to extinction **Ann New York Acad Sci**, in press
- 6 Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I Gene polymorphisms of the μ opioid receptor in methamphetamine abusers **Ann New York Acad Sci**, in press
- 7 Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K Modulators of G protein-activated K⁺ channels potentially therapeutic agents for addictive drug users **Ann New York Acad Sci**, in press
- 8 Han W, Ide S, Sora I, Yamamoto H, Ikeda K A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions focus on the mu opioid receptor gene **Ann New York Acad Sci**, in press
- 9 Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ide S, Sora I, Koga H, Ikeda K Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment **Ann New York Acad Sci**, in press
- 10 Takimoto T, Terayama H, Waga C, Okayama T, Ikeda K Fukunishi I, Iwahashi K Cholecystokinin (CCK) and the CCKA receptor gene polymorphism, and smoking behavior **Psychiatry Res**, in press
- 11 Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K Buprenorphineantinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in μ -opioid receptor knockout mice **Neuropsychopharmacology**, in press
- 12 Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K Inhibition

of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs
Neuropsychopharmacology, in press

13 Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinozaki-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall S, Uhl GR, Sora I, Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters

Neuropsychopharmacology, in press

14 Yamamoto T, Nishizaki I, Nukada T, Kamegaya E, Furuya S, Hirabayashi Y, Ikeda K, Hata H, Kobayashi H, Sora I, Yamamoto H
Functional identification neutral acid transporter as the predominant system for the uptake of L-serine in rat neurons in primary culture
Neurosci Res, in press

(2) 著書

なし

(3) 総説

1 他田和隆 (2003) 鎮痛におけるGIRKチャネルの役割 ファルマシア 39巻 1091
2 他田和隆, 山本秀子, 高松幸雄, 原口彩子, 梅野充, 妹尾栄一 覚せい剤依存治療に向けた新展開 精神医学, 印刷中

2 学会発表

(1) 特別講演、シンポジウム

1 他田和隆 (2003) 心と脳とケノム科学 平成15年度システム遺伝学特論, 東京大学大学院, 東京 [2003/04/22]

2 他田和隆 (2003) 鎮痛・快情動の脳内メカニズム 玉川大学学術研究所 COE セミナー, 町田 [2003/06/24]

3 他田和隆 (2003) 快情動におけるオピオイドシステムとドーパミンシステムの役割 (財)豊田理化学研究所「脳の働きに関わる物質と要素的過程の探索」研究会, 長野県穂高町 [2003/08/06]

4 他田和隆 (2003) 覚せい剤依存治療の新展開 第32回精神研シンポジウム「精神障害治療の新展開」, 東京 [2003/07/01]

5 曾良一郎, 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 小原可久, 畑春実, 福島攝, 井手聡一郎, 山本秀子, 沼知陽太郎, 他田和隆 (2003) 報酬回路におけるモノアミン・オピオイド神経伝達の分子機構神経回路班会議, 札幌 [2003/08/22]

6 井手聡一郎, 小林秀昭, 田中慶子, 沈昊偉, 氏家寛, 関根良統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊藤雅臣, 糸川昌成, 他田和隆, 曾良一郎 (2003) μ オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤依存との相関 [講演] 第24回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2003/09/06]

7 他田和隆, (2003), テーラーメイト緩和医療に向けたモルヒネ感受性検査キノトの開発, 東京都医学研究機構研究交流フォーラム 2003, 東京 [2003/12/08]

8 他田和隆, 多動とモノアミンシステム, 国立遺伝学研究所研究会, 三島 [2004/01/13]

9 他田和隆, (2004), 鎮痛と快情動の分子機序解明の試み, 東京大学薬学部薬品作用学教室セミナー 東京 [2004/02/09]

10 他田和隆, (2004), 覚せい剤依存の病態メカニズム解明と治療薬開発に向けた東京都精

神研の試み, 東北大精神神経生物学分野セミナー, 仙台 [2004/02/10]

11 池田和隆, (2004) 遺伝子と行動, 日本行動科学学会第 20 回ウインターカンファレンス, 野沢温泉 [2004/03/07]

12 曾良一郎, 沈昊偉, 小林秀昭, 池田和隆, 沼知陽太郎, モノアミン神経伝達と精神疾患, 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 [2004/03/08]

(2) 国際学会

1 Sora I, Ide S, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K (2003) Molecular genetics of opioid receptor in substance abuse International Society for Neurochemistry, Kyoto, Japan [2003/7/30]

2 Han W, Ide S, Sora I, Yamamoto H, Ikeda K (2003) A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions focusing on the mu-opioid receptor gene International Society for Neurochemistry, Kyoto, Japan [2003/7/30]

3 Hironaka N, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Niki H (2003) Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice enhanced resistance to extinction International Society for Neurochemistry, Kyoto, Japan [2003/7/31]

4 Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2003) Modulators of G protein-activated K⁺ channels potentially therapeutic agents for addictive drug users International Society for Neurochemistry, Kyoto, Japan [2003/7/31]

5 Kobayashi H, Hasagawa J, Ide S, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I (2003) No association for the alpha-synuclein gene

polymorphism in methamphetamine abuser/psychosis in Japan International Society for Neurochemistry, Kyoto, Japan [2003/7/31]

6 Ide S, Tanaka Y K, Kobayashi H, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I (2003) A118G single nucleotide polymorphism of opioid receptorgene in japanese methamphetamine abuser International Society for Neurochemistry, Kyoto, Japan [2003/7/31]

(3) 一般学会発表

1 池田和隆, 曾良一郎, 高松幸雄, 高橋雄大, 二木宏明 (2003) 脳内自己刺激におけるオピオイトシステムとドーパミンシステムの役割 第 26 回日本神経科学大会, 名古屋 [2003/07/25]

2 井手聡一郎, 小林秀明, 田中慶子, 沈昊偉, 氏家寛, 関根良統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 糸川昌成, 池田和隆, 曾良一郎 (2003) μ オピオイト受容体遺伝子多型と覚醒剤依存との相関 第 24 回鎮痛薬 オピオイトペプチドシンポジウム, 東京 [2003/09/06]

3 山本敏文, 宅間仁志, 西崎糸音, 額田敏秀, 古屋茂樹, 平林義雄, 池田和隆, 小林秀昭, 曾良一郎, 山本秀子 (2003) ラット脳における ASCT1 アミノ酸トランスポーターの分子多様性 第 46 回日本神経化学会, 新潟 [2003/09/24]

4 山本秀子, 額田敏秀, 亀ヶ谷悦子, 沈昊偉, 山国徹, 亀谷富由樹, 吉井光信, 池田和隆, 曾良一郎, 山本敏文 (2003) シグマ-1 受容体発現増加がドーパミン細胞機能に及ぼす影響

- 第 46 回日本神経化学会, 新潟 [2003/09/25]
- 5 池田和隆, 高松幸雄, 高橋雄大 (2003) 快
情動発現におけるオピオイトシステムの役割
ドーパミンシステムとの比較 第 24 回鎮痛
薬・オピオイトペプチドシンポジウム, 東京
[2003/09/06]
- 6 高橋雄大, 小林徹, 尾崎美和子, 高松幸雄,
太田光明, 山本秀子, 伊藤正男, 池田和隆
(2003) フルオキセチンによる生体内 GIRK チ
ャネルの阻害 ウィーハーマウスにおける異
常の改善 第 33 回日本神経精神薬理学会, 奈
良 [2003/10/10]
- 7 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 福島攝, 山
本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎
(2003) Fluoxetine によるセロトニントランス
ポーターに依存しない前頭前野皮質細胞外ト
ーパミンの変化 第 33 回日本神経精神薬理学
会, 奈良 [2003/10/09]
- 8 小林秀昭, 山下元康, 近江香子, 福島攝, 小
原可久, 任海学, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆,
那波宏之, 沼知陽太郎, 曾良一郎 (2003) プレ
パルス・インヒビションにおけるトーパミン・
セロトニン神経伝達の相互作用 第 33 回日本
神経精神薬理学会, 奈良 [2003/10/10]
- 9 沼知陽太郎, 小原可久, 山下元康, 近江香
子, 福島攝, 畑春実, 沈昊偉, 小林秀昭, 山本
秀子, 池田和隆, 曾良一郎 (2003) メタンフェ
タミンの神経毒性, 体温変化におけるトーパミ
ン・セロトニン神経伝達の関与 第 33 回日本
神経精神薬理学会, 奈良 [2003/10/10]
- 10 和賀央子, 岩橋和彦, 吉原英児, 寺島茂,

- 池田和隆, 飴野清, 飴野節子, 井尻巖 (2003)
日本人におけるアトレナリンβ3 受容体遺伝子
多型と高血圧の関連について 第 12 回日本
DNA 多型学会, 東京 [2003/11/27]
- 11 曾良一郎, 小林秀昭, 沈昊偉, 山本秀子,
池田和隆 (2003) モノアミン神経伝達変異
マウスモデルにおけるプレパルス・インヒビシ
ョン, 第 36 回精神神経系薬物治療研究報告会,
大阪 [2003/12/05]
- 12 池田和隆 (2004) ウィーハーマウスにおけ
る運動失調および神経変性の抗うつ薬慢性投
与による回復, 第 16 回新潟分子神経病理研究
会 新潟 [2004/02/28]

H 知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

特許出願 ミューオピオイト受容体遺伝子解
析による薬物感受性の評価方法 (発明者 池田
和隆、井手聡一郎、曾良一郎) 平成 16 年 3 月
31 日出願 (出願番号 特願 2004-106136)

2 実用新案登録

なし

3 その他

特記すべきことなし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧

(1) 原著

- 1 Ikeda K, Yoshii M, Sora I, Kobayashi T (2003) Opioid receptor coupling to GIRK channel in vitro studies using a Xenopus oocyte expression system and in vivo studies on weaver mutant mice **Opioid research Methods and protocols** (editor Pan ZZ) The humana press inc Totowa, USA 53-64
- 2 Sora I, Ikeda K, Mishina Y (2003) Receptor knockout and gene targeting generation of knockout mice **Opioid research Methods and protocols** (editor Pan ZZ) The humana press inc Totowa, USA 205-216
- 3 Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2003) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by fluoxetine (Prozac) **Br J Pharmacol** 138 1119-1128

(2) 総説、記事

- 1 他田和隆 (2003) 鎮痛におけるG I R Kチャネルの役割 ファルマシア 39巻 1091
- 2 Japan Medicine 2003年12月12日, No 631
- 3 日刊薬業 2003年12月15日, 11419号 7
- 4 日経ハイオヒシネス 2004年4月号 19

20030644

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

IV. 平成 15 年度研究協力者氏名一覧

研究協力者一覧

- 山本秀子 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 研究員
- 高松幸雄 財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 技術研究員
- 萩野洋子 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 技術研究員
- 小林秀昭 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 流動研究員
- 沈昊偉 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 流動研究員
- 大谷保和 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 派遣研究員
- 韓文華 財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 派遣研究員
- 井手聡一郎 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 派遣研究員
- 高橋雄大 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 非常勤研究員
- 原口彩子 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 非常勤職員
- 長谷川準子 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 非常勤職員
- 曾良一郎 東北大学大学院医学研究科神経科学講座精神神経生物学分野 教授
- 沼知陽太郎 東北大学大学院医学研究科神経科学講座精神神経生物学分野 助教授
- 山下元康 東北大学大学院医学研究科神経科学講座精神神経生物学分野 大学院生
- 花岡一雄 東京大学医学部外科学専攻生体管理学講座麻酔学 教授
- 林田眞和 東京大学医科学研究所附属病院手術部 助教授 手術部長
- 鎮西美栄子 東京大学医学部附属病院手術部 講師
- 田上恵 東邦大学医学部付属佐倉病院麻酔科 教授
- 佐藤泰雄 東邦大学医学部付属佐倉病院麻酔科 助手
- 長島誠 東邦大学医学部付属佐倉病院外科 助手
- 下山直人 国立がんセンター中央病院疼痛治療 緩和ケア 医長