

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

遺伝子多型検査による
テーラーメイド疼痛治療法の開発

平成17年度
総括研究報告書

主任研究者 池田 和隆

平成18(2006)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発 池田和隆	-----	1
-----------------------------------	-------	---

II. 分担研究報告

1. テーラーメイド疼痛治療法開発のための 遺伝子多型解析、相関解析、システム開発 池田和隆	-----	5
2. (1) 外科開腹手術後における モルヒネ感受性個人差に関する臨床的研究 (2) モルヒネ鎮痛耐性治療に関する基礎的研究 林田眞和	-----	14
3. 癌性疼痛治療個人差の遺伝子メカニズムに関する研究 曾良一郎	-----	19
4. 遺伝子多型が開腹術後の 疼痛治療に及ぼす影響に関する後ろ向き研究 長島誠	-----	36
5. 遺伝子多型が外科開腹術または腹腔鏡下胆嚢摘出術後の オピオイドによる疼痛治療効果に及ぼす影響に関する前向き研究 田上恵	-----	42
6. 鎮痛関連物質受容体の遺伝子多型が 下顎形成術後の疼痛治療に及ぼす影響に関する研究 福田謙一	-----	46
7. 疼痛感受性および神経伝達速度と心理要因 岩橋和彦	-----	52

8. がん性疼痛治療個人差に関する研究 下山直人	-----	55
9. テーラーメイド疼痛治療法開発のための ミューオピオイド受容体遺伝子多型解析、相関解析 井手聡一郎	-----	59
10. 一分子蛍光検出法を用いたハイスループットな 遺伝子多型検出法の確立 古閑比佐志	-----	68
11. デルタ及びカッパオピオイド受容体の役割に関する研究 南雅文	-----	75
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	82
IV. 研究協力者氏名一覧	-----	93

I . 総括研究報告

遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発

主任研究者：池田和隆

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・分子精神医学研究ディレクター

[研究要旨]

社会的要請の強い疼痛治療の向上のために、ゲノム科学の進歩を応用してテーラーメイド疼痛治療に道を拓くことを目的としている。3年間の1年目として、今年度は当初の計画を上回り、解析すべき遺伝子多型の選定、鎮痛効果評価プロトコルの作成とその実施準備、ゲノムと術後鎮痛データセット179例の収集、ゲノムと健常者痛覚データのセット501例の収集、がん性疼痛患者37例におけるゲノムと診療データのセットの収集を行った。これらのゲノムでの遺伝子多型解析および表現型との相関解析に着手し、相関の可能性を明らかにした。さらに、迅速で安価な遺伝子型判定法として一分子蛍光法を検討し、シーケンス法と同様の精度で判定できることを確認した。従って、テーラーメイド疼痛治療のための遺伝子検査システムの開発が順調に進んでいる。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

田上恵・東邦大学医学部・教授

福田謙一・東京歯科大学・科長（講師）

池田和隆・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・研究ディレクター（副参事研究員）

岩橋和彦・麻布大学健康管理センター/同大学院環境保健学研究科・センター長（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

下山直人・国立がんセンター中央病院第二領域外来部精神科・医長

曾良一郎・東北大学大学院・教授

井手聡一郎・広島大学薬学部・助手

長島誠・東邦大学医学部・助手

古閑比佐志・かずさDNA研究所・主任研究員

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オピオイド使用量が急激に増加している。しかし、我が国の医療におけるオピオイド使用量は欧米諸国の5分の1に過ぎないことから、日本国民はいまだ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、オピオイド治療を緊急に普及させる必要がある。しかし、オピオイドに深刻な副作用があること、および鎮痛薬感受性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、鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムを解明し、個々人に合った疼痛治療を迅速・効率的

B. 研究方法

図1に示す通り、小研究項目を設定し、班員で分担して研究を進めた。

1) 鎮痛関連遺伝子の多型の同定と、それらの特徴の解明 (担当: 池田、南、井手、岩橋)

ミューオピオイド受容体 (μ OR)、G蛋白質活性型内向き整流性カリウムチャンネル (GIRK)、CYP2D6 遺伝子について、翻訳領域、非翻訳領域、プロモーター領域における多型を重点的に同定した。同定には、健常者50名の遺伝子塩基配列解析を行った。次に、これらの多型に関して、連鎖不平衡解析により多型の特徴を明らかにし、以下の相関解析を行う際の多型を選定した。

2) 鎮痛・痛覚個人差をより正確に評価できる条件の設定と、鎮痛・痛覚データの収集
 2-1. 術後鎮痛 (担当: 林田、田上、長島、福田) 患者自らが鎮痛薬を投与できるポンプ (PCA ポンプ) を用いることで、

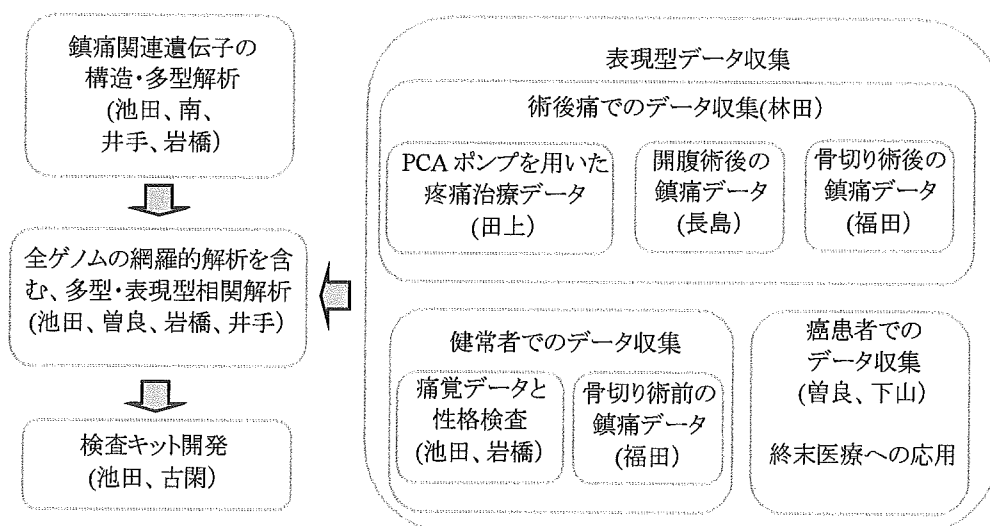


図1: 研究項目と分担

より適切に術後痛を取り除くとともに、鎮痛個人差を正確に定量化した。腹腔鏡下胆嚢摘出術、下顎骨切り術など、硬膜外麻酔（鎮痛薬必要量がカテーテル挿入位置の影響を受ける麻酔法）を用いない術式での術後痛を優先的に対象とした。鎮痛薬必要量を記録し、同時に患者の主観的な痛みをVAS(Visual Analog Scale)を用いて評価した。

2-2. 癌鎮痛（担当：曾良、下山）癌性疼痛の多様性を踏まえ、癌種、ステージ、骨転移、処方薬歴、年齢、などの患者状態を詳細に把握した。

2-3. 健常者鎮痛（担当：福田）下顎骨切り術における鎮痛薬による導入の際に、痛覚テストを行い、健常者の鎮痛薬感受性を定量化した。

2-4. 健常者痛覚（担当：池田、岩橋）痛覚感受性および性格は鎮痛薬感受性と密接に関係していると考えられる。健常者の痛覚感受性を痛覚テストにより定量化し、性格検査を同時に行った。

3) 遺伝子多型と鎮痛・痛覚データとの相関解明(担当：池田、曾良)

上記の被験者より血液または口腔粘膜を採取し、ゲノムDNAを精製する。上記1で選定された遺伝子多型を解析し、上記2で収集した鎮痛・痛覚データとの相関を統計学的に解析した。

4) テーラーメイド疼痛治療を可能とする遺伝子検査キットの開発(担当：池田、古閑)
簡便、安価かつ迅速に検査できるキットを開発するために、一分子蛍光法を検討した。

C. 研究結果

鎮痛関連遺伝子の構造、多型の同定では、当初の計画通り、 μ OR、GIRKチャネル、CYP2D6について、その遺伝子の構造および多型を同定、確認し、多型間の関係を解析して代表として解析すべき多型（タグSNP）を同定した。 μ OR遺伝子では5つのタグSNP、GIRKチャネルサブユニットではGIRK2のプロモーター領域に1つのタグSNP、GIRK3ではアミノ酸置換を伴う多型を同定した。CYP2D6では日本人で解析すべき多型箇所を確認した。

鎮痛・痛覚個人差の評価条件の設定では、術後鎮痛に影響する診療データを抽出した。また、下顎骨切り術におけるプロトコルを確立し、本研究を行う上で理想的な診療データが得られる体制を整えた。

ゲノムと診療データのセットの収集では、術後鎮痛に関して、当初予定の150例を上回り、179例を既に収集した。また、健常者での痛覚データに関しては、当初予定の500例を上回り、501例を既に収集した。がん性疼痛患者においても、予定を前倒しして、37例のゲノムと診療データのセットを収集した。

遺伝子多型と表現型データとの相関解析でも、当初の予定を前倒しして既に解析を開始し、 μ OR遺伝子多型と術後鎮痛薬必要量との間に相関がある可能性を見出した。

遺伝子検査キット・システムの開発でも、当初の予定を前倒しして、迅速で安価な遺伝子型判定法の開発に着手し、一分子蛍光法によってシーケンス法と同様の精度で判定できることを確認した。

D. 考察

<タグ SNP の選定>

本研究により、多くの候補遺伝子多型から解析すべきタグ SNP を選定できたことで、今後効率的に遺伝子多型解析、相関解析を進めることが可能となった。

<鎮痛効果評価プロトコルの確立>

当該年度の研究によって、健常者に対する鎮痛薬効果を定量的に測定する方法が確立した。今回確立したプロトコルでは、下顎骨切り手術という健常者が受ける形成外科手術を対象とすることで、健常者における鎮痛効果の測定がはじめて可能になった。また、患者が痛いときに自分で鎮痛薬を投与できる PCA ポンプを導入することで、より良い疼痛治療ができるとともに、定量的に鎮痛効果を測定することが可能になった。今回のプロトコルの確立により、鎮痛効果の個人差をより正確に評価することができるようになった。

<遺伝子多型と診療データとの相関関係>

今回、100 例以上の疼痛治療患者において遺伝子多型と鎮痛効果との相関が解析され、オピオイド受容体遺伝子多型と鎮痛効果との間に相関がある可能性が見出されたことは、今後のテーラーメイド疼痛治療を行う上でキーとなる知見である。また、500 例以上の健常者ボランティアにおいて、痛み個人差と遺伝子多型および性格との相関解析が開始された。この解析が終了すれば、より正確に必要な鎮痛薬量を計算できると考えられるので、テーラーメイド疼痛治療の改善に繋がるものである。がん性疼痛患者における解析も開始できたことで、将来的な幅広い応用へ繋がると思われる。

E. 結論

解析すべき遺伝子多型の選定、鎮痛効果評価プログラムの確立、ゲノムと表現型データの収集、遺伝子多型と表現型との相関解析、検査システムの開発のいずれにおいても、当初の計画の通り、あるいは当初の計画を前倒して研究が進められた。テーラーメイド疼痛治療の実現に着実に道が拓かれつつあると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

各分担報告欄に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

各分担報告欄に記載

11. 分担研究報告

テーラーメイド疼痛治療法開発のための 遺伝子多型解析、相関解析、システム開発

分担研究者：池田和隆

研究協力者：大谷保和、西澤大輔、笠井慎也、長谷川準子、萩野洋子、繁田悦宏、
五十子将史、高松幸雄、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・分子精神医学研究チーム）

[研究要旨]

鎮痛関連遺伝子の構造、多型の同定では、ミューオピオイド受容体、GIRKチャネル、CYP2D6について、その遺伝子の構造および多型を同定、確認し、多型間の関係を解析して代表として解析すべき多型（タグSNP）を同定した。ミューオピオイド受容体遺伝子では5つのタグSNP、GIRKチャネルサブユニットではGIRK2のプロモーター領域に1つのタグSNP、GIRK3ではアミノ酸置換を伴う多型を同定した。CYP2D6では日本人で解析すべき多型箇所を確認した。

鎮痛・痛覚個人差の評価条件の設定では、術後鎮痛に影響する診療データを抽出した。また、下顎骨切り術におけるプロトコールを確立し、本研究を行う上で理想的な診療データが得られる体制を整えた。

ゲノムと診療データの収集では、術後鎮痛に関して179例から収集した。また、健常者での痛覚データに関しては、501例から収集した。

遺伝子多型と表現型データとの相関解析では、ミューオピオイド受容体遺伝子多型と術後鎮痛薬必要量との間に相関がある可能性を見出した。

遺伝子検査システムの開発では、迅速で安価な遺伝子型判定法として一分子蛍光法を検討し、シーケンス法と同様の精度で判定できることを確認した。

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。激烈な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オピオイド使用量が急激に増加している。しかし、我が国の医療におけるオピオイド使用量は欧米諸国の5分の1に過ぎないことから、日本国民はいまだ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、オピオイド治療を緊急に普

及させる必要がある。しかし、オピオイドに精神依存、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、および鎮痛薬感受性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、鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムを解明し、個々人に合った疼痛治療を迅速・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

鎮痛関連遺伝子の多型が鎮痛薬感受性と関連するという作業仮説を立てて研究を進めた。

テーラーメイド疼痛治療へ道を拓くために、次の4つの具体的な目標を定めた。

- 1) 鎮痛関連遺伝子の多型の同定と、それらの特徴の解明
- 2) 鎮痛・痛覚個人差をより正確に評価できる条件の構築と、鎮痛・痛覚データの収集
- 3) 遺伝子多型と鎮痛・痛覚データとの相関解明
- 4) テーラーメイド疼痛治療を可能とする遺伝子検査キットの開発

以下に具体的解明方法を記す。

- 1) 鎮痛関連遺伝子の多型の同定と、それらの特徴の解明

ミューオピオイド受容体 (μ OR)、GIRK、CYP2D6 遺伝子について、翻訳領域、非翻訳領域、プロモーター領域における多型を重点的に同定した。同定には、健常者 50 名の遺伝子塩基配列解析を行った。次に、これらの多型に関して、連鎖不平衡解析を行い、多型の特徴を明ら

かにし、以下の相関解析を行う際の多型を選定した。

- 2) 鎮痛・痛覚個人差をより正確に評価できる条件の設定と、鎮痛・痛覚データの収集

2-1. 術後鎮痛:患者自らが鎮痛薬を投与できるポンプ (PCA ポンプ) を用いることで、より適切に術後痛を取り除くとともに、鎮痛個人差を正確に定量化した。腹腔鏡下胆嚢摘出術、下顎骨切り術など、硬膜外麻酔 (鎮痛薬必要量がカテーテル挿入位置の影響を受ける麻酔法) を用いない術式でのデータ収集プロトコルを確立した。鎮痛薬必要量を記録し、同時に患者の主観的な痛みを VAS (Visual Analog Scale) を用いて評価した。

2-2. 癌鎮痛:癌性疼痛の多様性を踏まえ、癌種、ステージ、骨転移、処方薬歴、年齢、などの患者状態を詳細に把握した。

2-3. 健常者鎮痛:下顎骨切り術における鎮痛薬による導入の際に、痛覚テストを行い、健常者の鎮痛薬感受性を定量化した。

2-4. 健常者痛覚:痛覚感受性および性格は鎮痛薬感受性と密接に関係していると考えられるので、健常者の痛覚感受性を痛覚テストにより定量化し、性格検査を同時に行った。

- 3) 遺伝子多型と鎮痛・痛覚データとの相関解明

上記の被験者より血液または口腔粘膜を採取し、ゲノム DNA を精製した。上記 1 で選定された遺伝子多型を解析し、上記 2 で収集した鎮痛・痛覚データとの相関を統計学的に解析した。

- 4) テーラーメイド疼痛治療を可能とする遺伝

子検査キットの開発

簡便、安価かつ迅速に検査できるキットを開発するために、一分子蛍光法での遺伝子型判定法を検討した。

(倫理面への配慮)

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、東京都精神医学総合研究所、東京大学医学部、東邦大学医学部、東京歯科大学、かずさDNA研究所、麻布大学、東北大学医学部、広島国際大学、国立がんセンターの各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、個人情報情報を機関の外部に持ち出すことを禁止した。
- 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た。
- 3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意した。
- 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った。

C. 研究結果

鎮痛関連遺伝子の構造、多型の同定では、 μ OR、GIRKチャンネル、CYP2D6について、その遺伝子の構造および多型を同定、確認し、多型間の関係を解析して代表として解析すべき多型(タグSNP)を同定した。 μ OR遺伝子では5つのタグSNP、GIRKチャンネルサブユニットではGIRK2のプロモーター

領域に1つのタグSNP、GIRK3ではアミノ酸置換を伴う多型を同定した。CYP2D6では日本人で解析すべき多型箇所を確認した。

鎮痛・痛覚個人差の評価条件の設定では、術後鎮痛に影響する診療データを抽出した。また、下顎骨切り術におけるプロトコルを確立し、本研究を行う上で理想的な診療データが得られる体制を整えた。プロトコルは以下の通りである。下顎骨切り手術を受ける患者において、導入時のオピオイド投与の前後に痛み感受性試験を行う。痛み感受性試験は、氷水に指をつけて、痛みを感じるまでの時間を測定する。手術後は、患者が自分自身で鎮痛薬を投与することができるPCA(Patient Controlled Analgesia)ポンプによって鎮痛を行う。術後、3時間後と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。このプロトコルを用いることで、健常者におけるオピオイド鎮痛効果を定量的に測定することができる。また、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ができ、効率的かつ的確に鎮痛薬作用強度を評価するシステムが確立した。

ゲノムと診療データのセットの収集では、術後鎮痛に関して、当初予定の150例を上回り、179例を既に収集した。また、健常者での痛覚データに関しては、当初予定の500例を上回り、501例を既に収集した。

遺伝子多型と表現型データとの相関解析では、当初の予定を前倒して既に解析を開始し、ミューオピオイド受容体遺伝子多型と術後鎮痛薬必要量との間に相関がある可能性を見出した。

遺伝子検査キット・システムの開発では、当初

の予定を前倒しして、迅速で安価な遺伝子型判定法の開発に着手し、一分子蛍光法によってシーケンス法と同様の精度で判定できることを確認した。

D. 考察

<遺伝子多型の同定>

100箇所を超える μ OR 遺伝子多型から、5つのタグ SNP を選定できたことで、今後効率的に μ OR 遺伝子多型解析を進めることが出来る。また、GIRK 遺伝子多型はデータベース上に情報があるものの、論文報告が無く、連鎖不平衡ブロックの情報なども知られていなかった。今回、連鎖不平衡解析の結果、GIRK2 サブユニットのプロモーター領域の連鎖不平衡ブロックを代表するタグ SNP を同定することが出来たので、今後効率的に多型解析を進めることが可能となった。

<新規プロトコルの作成>

当該年度の研究によって、健常者に対する鎮痛薬効果を定量的に測定する方法が確立した。癌性疼痛や手術による痛みは、痛み自体が同じではないので、正確な鎮痛薬効果を測定することは不可能である。健常者に一定の痛みを与えて、鎮痛薬の効果を測定することは、この観点から理想的である。しかし、オピオイド性鎮痛薬は麻薬に指定されており、健常者に投与することは倫理的にもきわめて難しい。今回確立したプロトコルでは、下顎骨切り手術という健常者が受ける形成外科手術を対象とすることで、健常者における鎮痛効果の測定がはじめて可能になった。また、患者が痛いときに自分で鎮痛薬を投与できる PCA ポンプを導入することで、より良い疼痛治療ができるとともに、定量的に鎮痛効果を測定することが可能

になった。今回のプロトコルの確立により、鎮痛効果の個人差をより正確に評価することができるようになった。

<遺伝子多型と診療データとの相関関係>

今回、100例以上の疼痛治療患者において遺伝子多型と鎮痛効果との相関が解析され、オピオイド受容体遺伝子多型と鎮痛効果との間に相関がある可能性が見出されたことは、今後のテーラーメイド疼痛治療を行う上でキーとなる知見である。また、500例以上の健常者ボランティアにおいて、痛み個人差と遺伝子多型および性格との相関解析が開始された。この解析が終了すれば、より正確に必要な鎮痛薬量を計算できると考えられるので、テーラーメイド疼痛治療の改善に繋がるものである。

<研究成果の社会還元>

本研究の成果は、 μ OR 遺伝子多型の解析によって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、その人の薬物に対する感受性を予測する方法であるといえる。

E. 結論

既に同定していた100箇所以上のヒト μ OR 遺伝子多型に関して、4つの連鎖不平衡ブロックを発見し、その代表となる多型の一つが疼痛治療患者での診療データと相関する可能性を見出した。

また、GIRK2 遺伝子プロモーター領域の連鎖不平衡ブロックを見出し、タグ SNP を見出したことから、今後の GIRK 遺伝子多型解析に必要な知見を得た。さらに、遺伝子検査キットの開発準備も開始した。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だ。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 原著

1. Han W, Kasai S, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: 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. **Pharmacogenetics** in press.
2. Han W, Hata H, Imbe H, Liu Q-R, Takamatsu Y, Koizumi M, Murphy NP, Senba E, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Increased body weight in mice lacking mu-opioid receptors, **NeuroReport** in press.
3. Nishizawa D, Han W, Hasegawa J, Ishida T, Numata Y, Sato T, Kawai A, Ikeda K.: Association of mu-opioid receptor gene polymorphism A118G with alcohol dependence in a Japanese population. **Neuropsychobiology** in press.
4. Kobayashi H, Hata H, Ujike H, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Naka M, Ide S, Ikeda K., Numachi Y, Sora I.: Association analysis of μ -opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. **Neuropsychiatric Genetics** in press.
5. Hayashida M, Ikeda K., Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ohgai Y, Arita H, Hanaoka K.: Acute postoperative pain management: past, present, and future. The 8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 15-19, 2005.
6. Ide S, Han W, Kasai S, Hata H, Sora I, Ikeda K.: Characterization of the 3' untranslated region of the human mu-opioid receptor (MOR-1) mRNA. **Gene** 364:139-145, 2005.
7. Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: studies in mice. **Ann New York Acad Sci** in press.
8. Takahashi T, Kobayashi T, Ozaki M, Takamatsu Y, Ogai Y, Ohta M, Yamamoto H, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying K^+ channel inhibition and rescue of *weaver* mouse motor functions by antidepressants **Neurosci Res** 54:104-111, 2006.
9. Ide S, Kobayashi H, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Tanaka K, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K., Sora I.: Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of μ opioid receptor gene polymorphisms **Pharmacogenomics J** in press.
10. Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Yamamoto H, Ikeda K.: Differential Effects of Donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. **Ann New York Acad Sci** in press.
11. Yamamoto H, Imai K, Kamegaya E, Takamatsu Y, Irago M, Hagino Y, Kasai S, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K.: Repeated methamphetamine administration alters expression of the NMDA receptor channel $\epsilon 2$ subunit and kinesins in the mouse brain. **Ann New York Acad Sci** in press.
12. Kasai S, Han W, Ide S, Hata H, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Involvement of the 3' noncoding region of the mu opioid receptor gene in morphine-induced analgesia. **Psychiatry & Clinical Neurol** in press.
13. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.: Inhibition of G protein-activated inwardlyrectifying K^+

channels by ifenprodil.
Neuropsychopharmacology in press.

14. 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** 133:123-128, 2005.
 15. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K.: Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes. **Mol Brain Res** 137:40-46, 2005.
- (2) 著書
1. 曾良一郎, 渡邊秀和, 井手聡一郎, 池田和隆: モルヒネの効き, 副作用のかたは個人で異なるか?. In: 患者の疑問に答えるオピオイドの要点(下山直人編著). pp53-62. 真興交易, 東京, 2005.
- (3) 総説
1. 林田眞和, 池田和隆: ゲノムペインクリニック時代へ向けて. **ペインクリニック** 26:1465-1466, 2005.
 2. Kobayashi T, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. **Current Pharmaceutical Design** in press.
 3. 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 高松幸雄, 山本秀子, 妹尾栄一, 池田和隆: 覚せい剤依存治療における渴望感制御の重要性: 評価法の構築と候補治療薬の探索に向けて. **日本神経精神薬理学雑誌** 25:227-233, 2005.
4. 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 中本百合江, 吉井光信, 福島攝, 曾良一郎: ADHD のモデル動物の解析. **脳と精神の医学** 16:161-167, 2005.
 5. 池田和隆, 大谷保和, 西澤大輔, 井手聡一郎, 曾良一郎: モルヒネ感受性の遺伝子解析. **日本臨牀** 63:463-466, 2005.
 6. 笠井慎也, 池田和隆: オピオイドと遺伝子解析. **緩和医療学** 8(1):98-99, 2006.
 7. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I.: How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. **Trends Pharmacol Sci** 26:311-317, 2005.
 8. 池田和隆, 萩野洋子: 覚醒剤依存症の分子機構研究とその応用. **ファルマシア** 41:760-764, 2005.
 9. 池田和隆, 山本秀子: アルコールと麻薬と覚せい剤. **生体の科学** 56(1):45-50, 2005.
 10. 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆: 報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序. **日本薬理学雑誌** 125:11-15, 2005.
2. 学会発表
- (1) 特別講演、シンポジウム
1. 池田和隆: 渴望感を抑制する治療薬の可能性 [講演]. 精神研ワークショップ・「心の健康危機管理」プロジェクト (第328回精神研セミナー), アルコール・薬物依存臨床研究の最前線: 依存重症度評価法の紹介 (ASI 入門) と渴望感抑制の可能性について, 精神研, 東京 [2005/05/27].
 2. 池田和隆: 遺伝子変異マウスの行動薬理解析: 報酬系の分子機序に関する研究を例に [講演]. 薬物・精神・行動の会, 専修大学, 東京 [2005/06/22].

3. Ikeda K.: Methamphetamine problems and the action against them in Tokyo Institute of Psychiatry.[講演]. Markou Lab Seminar, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA, [2005/07/18].
 4. 池田和隆:薬物渴望感制御に向けた司法、医療、研究のネットワーク形成: 渴望感を抑制する治療薬の可能性 [講義]. 東京保護観察所研修会, 東京保護観察所, 東京 [2005/07/22].
 5. 池田和隆:ポスト ゲノムの報酬系研究 [講義]. 首都大学東京大学院ポストゲノム科学講義, 東京都精神医学総合研究所, 東京 [2005/08/12].
 6. 池田和隆:脳内報酬系の分子行動薬理学[講義]. 医療薬学特論 1, 北海道大学大学院薬学研究科, 札幌 [2005/11/07].
 7. Ikeda K., Takahashi T, Nishizawa D, Ozaki M, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kobayashi T.: Antidepressants inhibit G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels and rescue *weaver* mouse from motor disability.[講演]. NIDA mini-conference, NIDA, Baltimore, USA [2005/11/17].
 8. 池田和隆: 注意欠陥多動性障害の動物モデルの可能性. 第 24 回神経組織培養研究会, 東京 [2006/03/11]
 9. Ikeda K., Ide S, Kasai S, Uhl GR, Sora I.: Differences in the mu-opioid receptor gene and individual sensitivity to substances of abuse. Topics in Reward and Addiction: RIKEN Brain Science Institute One-Day Workshop, Wako [2006/03/13]
 10. Sora I, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K.: Monoamine transporter as molecular target for reward and addiction. Topics in Reward and Addiction: RIKEN Brain Science Institute One-Day Workshop, Wako [2006/03/13]
- (2) 国際学会
1. Ikeda K., Ide S, Kasai S, Uhl GR, Sora I.: A possible genetic mechanism of individual sensitivity to opiates. The International Narcotics Research Conference 2005, Maryland USA [2005/07/11].
 2. Sora I, Ide S, Minami M, Uhl GR, Ikeda K.: Exclusive expression of μ -opioid receptors in noradrenergic neurons reverses the decrements in stress responses noted in μ -opioid receptor knockout mice. The International Narcotics Research Conference 2005, Maryland USA [2005/07/15].
 3. Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Irigo M, Shimada K, Koga H, Ikeda K.: cDNA array studies of methamphetamine-induced changes in gene expression. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
 4. Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Ikeda K.: Different effects of donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
 5. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Ikeda K.: Possibility of fluoxetine as pharmacotherapy for methamphetamine dependence. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
 6. Kasai S, Han W, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Genetic analyses of mouse mu-opioid receptor implication of 3'UTR difference in opiate sensitivity. The Annual Meeting of Korea Society of Biological Psychiatry 2005, Seoul, Korea [2005/09/30].

7. Fukushima S, Haowei S, Yamashita M, Hagino Y, Ikeda K, Numachi Y, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR, Sora I.: Effects of norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors on hyperactivity in dopamine transporter knock - out mice. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/14].
 8. Ikeda K, Takahashi T, Ozaki M, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kobayashi T.: Antidepressants inhibit G - protein - activated inwardly rectifying K⁺ channels and rescue weaver mouse from motor disability. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/15].
 9. Hayashida M, Ikeda K, Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ogai Y, Arita H, Hanaoka K.: Acute postoperative pain management-past, present, and future. The 8th Biennial Congress Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Chiba [2005/12/08].
- (1) 一般学会
1. 池田和隆：エタノールと報酬行動. 第 59 回日本栄養・食糧学会大会, 東京 [2005/05/14].
 2. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 萩野洋子, 山本敏文, 今井一英, 島田希代, 岩田健, 沼知陽太郎, 曾良一郎, 古閑比佐志, 池田和隆：覚せい剤連続投与はマウス海馬のキネシンの発現を増加させる. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
 3. 高松幸雄, 山西嘉晴, 萩野洋子, 池田和隆：覚せい剤依存とコカイン依存に対する塩酸ドネペジルの異なる効果. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
 4. 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 高橋雄大, 高松幸雄, 山本秀子, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆：モルヒネ感受性に対するミューオピオイド受容体遺伝子 3'非翻訳領域の関与. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
 5. 福島攝, 畑春実, 小原可久, 沈昊偉, 近江香子, 池田和隆, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 曾良一郎：モノアミントランスポーター変異マウスにおける中枢刺激薬による逆耐性形成の変化. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
 6. 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 中本百合江, 吉井光信, 福島攝, 曾良一郎：ADHD のモデル動物の解析. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
 7. 西澤大輔, 韓文華, 長谷川準子, 沼田由紀夫, 佐藤忠宏, 川合厚子, 池田和隆：μ-オピオイド受容体遺伝子 A118G 多型のアルコール依存症患者と健常者における比較解析. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/08].
 8. 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 梅野充, 菊本弘次, 小宮山徳太郎, 堀達, 加藤力, 麻生克郎, 飛鳥井望, 妹尾栄一, 池田和隆：薬物再使用を予測する要因の探索: ASI-J・CI の予測妥当性について. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/08].
 9. 福島攝, 沈昊偉, 山下元康, 萩野洋子, 池田和隆, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 曾良一郎：ADHD 動物モデルとしてのドーパミントランスポーター欠損マウスにおける SSRI の効果. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/08].
 10. 笠井慎也, 井手聡一郎, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆：オピオイド感受性の個人差を生み出す遺伝子メカニズム: オピオイド低感受性モデルである CXBK マウスの解析, 第 28 回日本神経科学学会サテライトシンポジウム, 横浜 [2005/07/24].

11. 池田和隆：精神疾患のマウスモデルの可能性。平成 17 年度科学研究費補助金「特定領域研究」第 5 領域「病態脳」夏のワークショップ班会議，長野 [2005/08/20].
12. 山本秀子，亀ヶ谷悦子，今井一英，高松幸雄，笠井慎也，山本敏文，萩野洋子，五十子将史，佐藤彬，曾良一郎，古閑比佐志，池田和隆：メタンフェタミンによって誘導される μ オピオイド受容体の変化：生化学的マーカー候補。第 48 回日本神経化学学会大会・抄録集:210，福岡 [2005/09/29].
13. 長島誠，加藤良二，吉田豊，杉下雄為，田中宏，二本柳康博，小出一樹，大城充，若林巳代次，朴英進，山口宗之，佐藤泰雄，田上恵，林田眞和，大谷保和，池田和隆：モルヒネ鎮痛効果に関連するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析。第 43 回日本癌治療学会総会学術集会，名古屋 [2005/10/25].
14. 池田和隆，高松幸雄，萩野洋子，山本秀子，George Uhl，曾良一郎：発達障害モデル動物の行動薬理解析による病態解明と治療薬の開発。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」平成 17 年度研究発表会，小平 [2005/11/25].
15. 今井一英，池田和隆，古閑比佐志：一分子蛍光検出法（SSP-SMFD）を用いた OPRM1 遺伝子座における SNP タイピング。第 28 回日本分子生物学会年会，福岡 [2005/12/07].
16. 池田和隆，高松幸雄，大谷保和，笠井慎也，萩野洋子，山本秀子，妹尾栄一：物質使用障害克服に向けた渴望感抑制法の開発：ヒト及びモデル動物における研究。平成 17 年度特定領域研究「統合脳」冬のシンポジウム班会議，東京 [2005/12/23].
17. 池田和隆：テーラーメイド緩和医療に向けたモルヒネ感受性検査キットの開発。財団法人東京都医学研究機構第 5 回研究交流フォーラム，東京 [2006/03/03]
18. 高松幸雄，山本秀子，大谷保和，萩野洋子，Markou A，池田和隆：覚せい剤依存治療薬としての Fluoxetine の可能性。第 79 回日本薬理学会年会，横浜 [2006/03/09]
19. 井手聡一郎，南雅文，Uhl GR，石原熊寿，曾良一郎，池田和隆： μ オピオイド受容体遺伝子欠損マウスにおけるペンタゾシンの抗熱性・機械性侵害受容効果の消失と抗化学性侵害受容効果の維持。第 79 回日本薬理学会年会，横浜 [2006/03/10]
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
1. 池田和隆，井手聡一郎，曾良一郎。ミューオピオイド受容体遺伝子解析による薬物感受性の評価方法[PCT 出願][2005/03/31]
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記すべきことなし

(1) 外科開腹手術後におけるモルヒネ感受性個人差に関する臨床的研究

(2) モルヒネ鎮痛耐性治療に関する基礎的研究

分担研究者：林田眞和^a

研究協力者：田原秀晃^b、伊藤精彦^b、高山卓也^b、有田英子^c、花岡一雄^c

（東京大学医科学研究所附属病院手術部^a・同外科^b、東京大学病院麻酔科^c）

【研究要旨】

本研究においては、(1)外科開腹手術後におけるモルヒネ感受性個人差に関する臨床的研究、(2)モルヒネ鎮痛耐性治療に関する基礎的研究の両方を施行した。研究(1)においては準備段階として、過去に外科開腹手術を受け、術後硬膜外モルヒネによる術後鎮痛を受けた患者における硬膜外モルヒネの鎮痛効果を後ろ向きに検討し、それと μ オピオイド受容体遺伝子多型との関連を検討した。その結果、 μ オピオイド受容体遺伝子の単ヌクレオチド多型(SNP)のうち A118G がモルヒネの鎮痛効果に影響する（G-alleleの方がA-alleleよりモルヒネ感受性が高い）可能性が示唆された。研究(2)においてはマウスにおいて修治ブシ（PAT）がモルヒネ耐性発生を予防・回復させる効果を発揮すること、およびそのモルヒネ耐性予防効果が主に鎮痛成分のメサコニチンに由来し、 κ -オピオイド受容体刺激作用を介して発揮されることを見出した。

A. 研究目的

モルヒネは最もよく使用される強力な鎮痛薬であるが、その鎮痛効果が個々人間で大きく異なり事前に効果が予測できないこと、およびその連用によって鎮痛効果が減弱すること（すなわち鎮痛耐性の発生）が大きな問題とされてきた。ヒトにおいてモルヒネ鎮痛効果の個人差を生じる要因を明らかにすることを目的として研究(1)を、臨床で使用されている薬物の中でモルヒネ耐性発生を予防・治療できる薬物を見出すことを目的として研究(2)を施行した。

B. 研究方法

研究(1)：過去5年間に東大医科研病院外科で開腹術を受けた患者165人に研究への協力（口腔粘膜または血液による遺伝子サンプルの提供）を依頼し、同意を得た49人の患者において、術後硬膜外モルヒネの鎮痛効果（追加鎮痛薬必要回数）を調査するとともに μ -オピオイド受容体（MOR）遺伝子の多型を解析し、両者の関連性を検討した。

研究(2)：マウスにおいて、大量のモルヒネ（10

mg/kg) の連日皮下投与によりモルヒネの鎮痛効果は5～6日で完全に消失する(耐性が発生する)。これに本邦において頻用されている鎮痛性漢方薬の性修治ブシ(PAT)の非鎮痛量(0.3 g/kg:経口投与)を連日併用することにより、モルヒネの耐性発生を予防あるいは治療できるか検討し、その機序に関する検討も行った。なお鎮痛効果は尾圧迫試験にて評価した。

C. 研究結果

研究(1):東大医科研の症例数が少なかったため(49症例)、類似の研究を依頼した東邦大学佐倉病院のデータも併せて、103症例における解析を行った。硬膜外モルヒネの鎮痛効果は患者間でのばらつきが大きかった。MOR遺伝子の単ヌクレオチド多型(SNP)のうち、A118Gにおける多型が硬膜外モルヒネの鎮痛効果に影響する傾向が認められた。すなわちA118GにおいてはG-alleleの患者の方がA-alleleの患者より追加鎮痛薬が少なくすみ、前者のほうが後者よりもモルヒネ感受性が高い可能性が示唆された。

研究(2):マウスにおいて、非鎮痛量のPATはモルヒネの耐性発生を予防し、かつ一旦発生したモルヒネの耐性を回復させた。成分解析でPATのモルヒネ耐性予防・治療効果が主にメサコニチンに由来することが示された。またその効果は κ -オピオイド受容体(KOR)拮抗薬でブロックされたことからKOR受容体を介した効果であることが示された。

D. 考察

研究(1):ヒトにおいてMOR遺伝子のA118Gの多型がモルヒネの鎮痛効果に影響を与える

可能性が示唆された。ただし、まだ症例数が十分でなく他の発生頻度の低いSNPの影響を十分に検討できず、また第1段階としてモルヒネ投与条件が十分コントロールできない後ろ向き研究という手法をとったため最終的な結論を下すまでは至らず、今後後ろ向き研究の症例数を更に積み重ねるとともに、今回の結果を踏まえてモルヒネ投与方法を十分コントロールした前向き研究を進めていく必要があると考えられた。

研究(2):PATがモルヒネ耐性発生を予防・回復させるのに有効であることが示された。その効果はKORを介したものであった。一般に選択的KOR作動薬はヒトにおいて使用した場合精神的副作用が強く発生するため実用に適さない。この点、PATはKOR作動薬としての特性を有しながら、ヒトにおいて副作用なく広く使用されており、臨床応用する価値が高いと考えられた。

E. 結論

研究(1)でヒト μ オピオイド受容体遺伝子多型のうちA118Gがモルヒネの鎮痛効果に影響する可能性が示された。研究(2)で修治ブシがモルヒネ耐性を抑制することが示された。これらの研究結果はモルヒネの2つの大きな問題—鎮痛効果の大きな個人差と耐性発生—の解決に大いに役立つ可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. [Hayashida M](#), Ikeda K, Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ohgai Y, Arita H, Hanaoka K. Acute Postoperative Pain