

- Management: Past, Present, and Future. 8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Medimond, Bologna, 15-19, 2005.
2. Bougaki M, Hayashida M, Kin N, Tomioka T, Chinzei M, Hanaoka K. Bispectral Index Monitoring during pediatric cardiac surgery: effects of anesthetic doses, hypothermic cardiopulmonary bypass, and age. **Cardiovascular Anesthesia**, 9(1):3-9, 2005.
 3. Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A, Meno A, Sato K, Tarui K, Arita H, Kaneko Y, Hanaoka K. Analgesic effect of intravenous ATP on postherpetic neuralgia in comparison with responses to intravenous ketamine and lidocaine. **Journal of Anesthesia** 2005; 19(1): 31-35.
 4. Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A. Clinical application of adenosine and ATP for pain control. **Journal of Anesthesia**, 19(3): 225-235, 2005.
 5. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opioids can be predicted by gene analyses. **Trends in Pharmacological Science**, 23(6): 311-317, 2005.
 6. Xu H, Arita H, Hayashida M, Zhang L, Sekiyama H, Hanaoka K. Pain-relieving effects of processed Aconiti tuber in CCI-neuropathic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 103: 392-397, 2006.
 7. Shu H, Arita H, Hayashida M, Sekiyama H, Hanaoka K. Effects of processed Aconiti tuber and its ingredient alkaloids on the development of antinociceptive tolerance to morphine. **Journal of Ethnopharmacology**, 103: 398-405, 2006.
 8. Shu H., Arita H., Hayashida M., Chiba S., Sekiyama H., Hanaoka K. Inhibition of morphine tolerance by processed Aconiti tuber is mediated through activation of kappa opioid receptors. **Journal of Ethnopharmacology** 2006 Jan 27; [Epub ahead of print].
 9. Li C, Sekiyama H, Hayashida M, Sumida T, Arita H, Hanaoka K. Effect of repeated topical application of clonidine cream in a rat model of postoperative pain. **Pain Research**, 21: 25-32, 2006.
 10. Hayashida M, Sekiyama H, Orii R, Chinzei M, Ogawa M, Arita H, Hanaoka K, Takamoto S. Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on EEG bispectral index and suppression ratio. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia** 2006; in press.
 11. Hayashida M, Fukunaga A, Fukuda K, Sakurai S, Mamiya H, Ichinohe T, Kaneko Y, Hanaoka K. Characteristics of intravenous adenosine-induced antinociception in a rabbit model of acute nociceptive pain: a comparative study with remifentanyl. **Anesthesia and Analgesia** 2006; in press
 12. 林田眞和, 有田英子, 関山裕詩, 折井亮, 矢島直, 花岡一雄. CRPS の機序判別としての DCT の役割. **ペインクリニック**. 26: 950-956, 2005.
 13. 水野樹, 有田英子, 河村岳, 浅原美保, 辻原寛子, 芝間さやか, 林田眞和, 花岡一雄. 慢性疼痛に対する薬理的疼痛機序判別試験 (ドラッグチャレンジテスト): テスト薬物に陽性反応を示した 4 症例. **治療学**. 39: 103-106, 2005.
 14. 水野樹, 鈴木正寛, 齋藤勇一郎, 関山裕詩, 矢島直, 林田眞和, 有田英子, 花岡一雄: 東京大学医学部附属病院における硬膜外

- 内視鏡手術（エピドラスコピー）の高度先進医療の承認および説明と同意書の作成。ペインクリニック。26(12): 1713-18, 2005.
15. 水野樹、関山裕詩、折井亮、鎮西美栄子、矢島直、林田眞和、有田英子、花岡一雄：東京大学方式硬膜外内視鏡手術（エピドラスコピー）の説明書と同意書—エピドラスコピーに伴う偶発症について—。日本ペインクリニック学会誌。12(4):408-417, 2005.
 16. 福田謙一、笠原正貴、西條みのり、林田眞和、一戸達也、金子譲。歯科治療後知覚神経障害による医事紛争。日本臨床麻酔学会誌。25(7): 696-701, 2005.
 17. 有田英子、水野樹、関山裕詩、齋藤勇一郎、小川真、折井亮、林田眞和、花岡一雄。腰下肢痛の治療：硬膜外内視鏡手術療法。ペインクリニック。26: 326-333, 2005.
 18. 福永敦翁、林田眞和、福田謙一、櫻井学。麻酔領域におけるアデノシン化合物の応用。日本麻酔・薬理学会誌。2005; 17:9-11.
 19. 林田眞和、福永敦翁、福田謙一。急性痛とアデノシン化合物。日本麻酔・薬理学会誌、17: 12-14, 2005.
 20. 福田謙一、林田眞和、福永敦翁。慢性痛とアデノシン化合物。日本麻酔・薬理学会誌。17: 15-18, 2005.
 21. 花岡一雄、小川真、林田眞和。自己疼痛管理法(PCA)。臨床整形外科。40: 184-186, 2005.
 22. 藤本幸弘、林田眞和、花岡一雄。術後痛の生体に及ぼす影響。ペインクリニック。26: S9-S13, 2005.
 23. 関山裕詩、有田英子、碓井久子、林田眞和、花岡一雄。代替医療としての光線療法。ペインクリニック。26: 775-781, 2005.
 24. 藤本幸弘、林田眞和。腎臓移植術の輸血・輸液療法，稲田英一編，周術期の輸液・輸血療法(麻酔科診療プラクティス第18巻)，文光堂，東京，220-221, 2005.
 25. 藤本幸弘，林田眞和。モルヒネは痛みを抑える一方で免疫力を落とすのか？患者の疑問に答えるオピオイドの要点。下山直人編，真興交易(株)医書出版部，東京，48-52, 2005.
 26. 林田眞和。手術患者の全身状態の評価—術前検査各論—酸塩基バランス機能評価。麻酔科術前管理ハンドブック 2005。弓削孟文編，真興交易(株)医書出版部，東京，78-85, 2005.
 27. 林田眞和。麻酔方法と周術期全身管理計画の立案—周術期全身管理計画—酸塩基バランス機能評価。麻酔科術前管理ハンドブック 2005。弓削孟文編，真興交易(株)医書出版部，東京，179-181, 2005.
 28. 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.
 29. 福田謙一，林田眞和。歯科領域における慢性疼痛：顎骨の痛み。ペインクリニック。26: 1074-1079, 2005.
 30. 水野樹，浅原美保，折井亮，矢島直，林田眞和，有田英子，花岡一雄。東京大学医学部附属病院におけるドラッグチャレンジテストの説明文書と同意文書—方法と偶発症について。日本ペインクリニック学会誌。13(1): 13-17, 2006.
 31. 林田眞和，今村佐知子，花岡一雄。術後痛の成因と生体に及ぼす影響。Anesthesia 21 Century 2006; 8: 1368-1369, 2006.

32. 林田眞和, 今村佐知子, 花岡一雄. 疼痛に関する機器: 持続ポンプ. 麻酔, 印刷中
33. 林田眞和. 術後痛対処における現況と展望. 日本医師会雑誌, 2006; 印刷中
34. 有田英子, 林田眞和, 関山裕詩, 花岡一雄. 帯状疱疹後神経痛とオピオイド・NSAIDs. The JNRC Proceedings 2006; 印刷中
35. 林田眞和, 今村佐知子. 手術後の痛み対策 - 社会復帰を早める患者主体の痛み対策. 科学 2006; 印刷中
36. 林田眞和, 花岡一雄. 花岡一雄編, 術後痛の成因. 術後痛第2版. 克誠堂出版. 東京, 2006, 印刷中.
2. 学会発表
37. Shu H, Arita H, Hayashida M, Sekiyama H, Hanaoka K. Effects of Processed Aconiti Tuber and its ingredient alkaloids on development of analgesic tolerance to morphine. 11th World Congress on Pain, Sydney, August, 2005.
38. Arita H, Shu H, Hayashida M, Sekiyama H, Hanaoka K. Inhibition of morphine tolerance by Processed Aconiti Tuber is mediated through activation of kappa opioid receptors. 11th World Congress on Pain, Sydney, August, 2005.
39. Li C, Sekiyama H, Takeda H, Sumida T, Tomioka T, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Effects of repeated topical application of clonidine cream in rat postoperative pain model. 11th World Congress on Pain, Sydney, August, 2005.
40. Komori C, Kin N, Ohno N, Orii R, Chinzei M, Hayashida M. Discordance among values of three pulse oximeters from two different manufacturers: Systematic analysis in patients with congenital cyanotic heart disease. 2nd International Symposium for Cardiac Anesthesia in SENDAI, Sendai, September, 2005
41. Asahara M, Sekiyama H, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Influence of Patient Position on incidence of severe postoperative shivering: Analysis of the cases which were refractory to conventional therapies and required the meperidine administration. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Atlanta, October, 2005.
42. Sekiyama H, Takeda K, Sumida T, Hayashida M, Hanaoka K. Alpha 2 adrenergic agonist-induced antipruritic action is mediated by the alpha 2A adrenoceptor subtype in mice. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Atlanta, October, 2005.
43. 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. 8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Makuhari, December, 2005.

癌性疼痛治療個人差の遺伝子メカニズムに関する研究

分担研究者：曾良 一郎 1, 4)（東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学）

研究協力者：小松 浩 1), 山下 元康 1), 村上 敏史 6), 畑 春実 1), 井手 聡一郎 3, 4), 城戸 幹太 2), 高橋 雅彦 2), 糸川 昌成 5), 沼知 陽太郎 1), 小林 秀昭 1), 下山 直人 6), 池田 和隆 4) 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学 1)、同歯学研究科生体機能制御学 2)、広島国際大学薬学部神経薬理学研究室 3)、東京都精神医学総合研究所分子精神医学 4)、同統合失調症 5)、国立がんセンター中央病院麻酔緩和ケア一科 6)

[研究要旨]

がん疼痛を含む末梢神経障害疼痛の緩和は患者の QOL の改善に有用である。モルヒネを代表とするオピオイド類は強力な鎮痛効果をもち、がん疼痛患者の第一選択薬である。一方で嘔気・便秘・依存・耐性等の副作用が治療の大きな妨げとなっている。オピオイドの鎮痛効果や副作用には個人差が存在し、様々な遺伝子多型が関係していると考えられる。今回、我々はがん疼痛患者の μ オピオイド受容体遺伝子多型とオピオイド鎮痛効果・副作用との関連について検討した。がん疼痛患者に対して嘔気等の副作用および痛みと改善率に対する主観的評価をおこない、 μ オピオイド受容体遺伝子の 4 カ所の SNP (A118G, IVS2+691, IVS3+5953, IVS3+6151) を制限酵素断片長法 (RFLP) にてタイピングを行った。各臨床評価項目と 4 カ所の SNP の遺伝子型との相関解析を行ったところ、IVS2+691 において痛みの主観的強度と相関する結果が得られた。今回の解析では A118G においては臨床項目との相関はみられなかった。IVS2+691 については我々は覚醒剤依存との関連を報告しており、IVS2+691 は μ オピオイド受容体の機能に関係している可能性が示唆された。

A 研究目的

がん疼痛の緩和は患者の QOL の改善に重要である。モルヒネを代表とするオピオイド類は強力な鎮痛効果をもち、がん疼痛の第一選択薬である^{1,2)}。しかし一方で嘔気、

便秘、依存、耐性等の副作用が効果的な疼痛治療の妨げとなり、临床上大きな問題となっている。オピオイド類の鎮痛効果、副作用には個人差が存在し、様々な遺伝子多型が関連している可能性が考えられる^{1,2,3)}。

これら様々な遺伝子多型との関連を明らかにすることで、個々の患者に即したテーラーメイド医療の実現に結びつくと考えられる。

本年度は特にがん疼痛患者の μ オピオイド受容体遺伝子多型^{4,5)}とオピオイド鎮痛効果、副作用との関連について検討した。

B 研究方法

国立がんセンターをはじめとした各医療機関より協力を得て、がん疼痛患者より血液 DNA サンプルを収集し、同時に鎮痛効果や副作用の臨床評価を行った。収集した血液 DNA サンプルより μ オピオイド受容体遺伝子の 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) のタイピングを行った^{4,5)}。SNP のタイピングは低コストで簡便かつ迅速に行える方法で行った。臨床症状評価法に関しては主観的評価尺度を使用した。がんによる痛みの評価には brief pain inventory (BPI) を、嘔気等の副作用の評価には MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) を使用した。SNP のタイピング結果と臨床症状評価結果より、各遺伝子多型と臨床症状との相関解析を行い鎮痛効果や副作用と関連する遺伝子多型を検討した。

C 研究結果

37 名のがん疼痛患者(オピオイド投与群 N=23:オピオイド非投与群 N=14)より採取された血液 DNA サンプルを使って、オピ

オイド μ 受容体遺伝子の 4 箇所 (SNP (A118G、IVS2+691、IVS3+5953、IVS+6151)) を、制限酵素断片長法 (restriction fragment length polymorphism: RFLP) にてタイピングした。

今回タイピングした 4 ヶ所の SNP はそれぞれ、日本人の約 45% の頻度で存在し、Exon 1 上のアミノ酸置換を伴う nonsynonymous SNP (A118G) と、3 つの LD ブロック上に存在している代表的な SNP (IVS2+691、IVS3+5953、IVS+6151) を選択した (figure 1)。

まず各臨床症状評価間で関連解析をおこなった (table 1)。眠気、睡眠障害などの覚醒レベルの副作用と嘔気、食欲不振などの消化器症状の副作用の相関を認めた。神経因性疼痛の診断の確定度合いは、BPI の最大値と相関し、神経因性疼痛による痛みの度合いと現在の BPI が相関した。骨転移痛は、BPI との相関を認めなかったが、自覚的改善度と有意に相関した。また 4 つの SNP の遺伝子型と各臨床症状との相関解析を行った (table 2)。IVS2+619G でオピオイド投与群では主観的な痛みの程度と有意な関連がみとめられた。IVS3+5953、IVS+6151 においてもいくつかの臨床症状と有意な関連がみとめられた。A118G に関しては今回の解析では臨床症状とのあいだに有意な関連は見出されなかった。

D 考察

各臨床症状評価間での解析結果より、眠

気、睡眠障害などの覚醒レベルの副作用と嘔気、食欲不振などの消化器症状の副作用の相関を認めたことより、いったん何らかの副作用が出現すれば、それに応じて他の系統の副作用も出現しやすいと推測された。神経因性疼痛の診断の確定度合いは、BPIの最大値と相関し、神経因性疼痛による痛みの度合いと現在のBPIが相関したことより神経因性疼痛が痛みの強さの規定因子となる可能性が推測された。また骨転移痛は疼痛の自覚的改善度と有意な相関がみとめられたことより、骨転移痛は疼痛コントロールによって改善することが可能であり、当初の痛みが強ければ強いほど自覚的改善度も大きくなることが示唆された。

4つのSNPの遺伝子型と各臨床症状評価項目との関連解析では、IVS2+619Gでオピオイド投与群では主観的な痛みの程度と有意な関連がみとめられたが、興味深いことに今回BPIと相関が認められたIVS2+619については我々は覚醒剤依存との関連を報告しており、 μ オピオイド受容体の機能にこの多型が関与している可能性が考えられた⁵⁾。IVS3+5953、IVS+6151においてもいくつかの臨床症状と有意な関連がみとめられたが例数が少なく今後例数を増やして検討する必要がある。A118Gに関しては今回の解析では臨床症状とのあいだに有意な関連は見出されなかったが、痛みとA118Gとの相関がみとめられたとする報告⁶⁾もある。

E 結論

今回の研究で、解析対象者である37名のがん疼痛患者のうち、オピオイド投与患者23名で、IVS2+619において遺伝子型と主観的な痛みの感じかたに有意な相関が認められ、覚醒剤依存とも関連していることからIVS2+619が μ オピオイド受容体の機能に関係している可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 池田和隆, 大谷保和, 西澤大輔, 井手総一郎, 曾良一郎. モルヒネ感受性の遺伝子解析. 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—, 日本臨牀 63 増刊号 12; 463-466 (2005)
- 2) 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)
- 3) 小林秀昭, 曾良一郎. μ オピオイド受容体(OPRM1)遺伝子多型. 分子精神医学 5(3); 64-74 (2005)
- 4) Ide S, Kobayashi H, Tanaka K et al :Gene polymorphisms of the Mu Opioid Receptor in Methamphetamine Abusers. ANNALS of the New York Academy of Science 1025:316-324 (2004)
- 5) Ide S, Kobayashi H, Ujike H et al :Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of μ -opioid receptor gene polymorphisms. The pharmacogenomics Journal (2006) *in press*

6) Lotsch J, Geisslinger G et al: Relevance of frequent μ -opioid receptor polymorphism for opioid activity in healthy volunteers. *The Pharmacogenomics Journal* (2006) on line publication

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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(6): 311-317 (2005)
2. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett* 376(3): 182-187 (2005)
3. Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Furukawa T, Ozaki N. Haplotype association between GABA(A) receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J* 5(2): 89-95 (2005)
4. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Kishida M, Hagino Y, 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. *Brain Res Mol Brain Res* 137(1-2): 40-46 (2005)
5. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N. The X-box binding protein 1 (XBP1) gene is not associated with methamphetamine dependence. *Neurosci Lett* 383(1-2): 194-198 (2005)
6. Ohgake S, Hashimoto K, Shimizu E, Koizumi H, Okamura N, Koike K, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Shirayama Y, Iyo M. Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis in Japanese. *Addiction Biology* 10: 145-148 (2005)
7. Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshiya Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Ozaki N. Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 1-5 (2005)
8. Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M. Association study between brain-derived neurotrophic factor

- gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132(1): 70-73 (2005)
9. Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am J Med Genet* 135(1): 5-9 (2005)
 10. 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* 364:139-45 (2005)
 11. Wu HE, Sun HS, Terashivili M, Schwasinger E, Sora I, Scott Hall F, Uhl GR, Tseng LF. dextro- and levo-morphine attenuate opioid delta and kappa receptor agonist produced analgesia in mu-opioid receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol.* 531(1-3):103-107 (2006)
 12. Arai M, Yamada K, Toyota T, Obata N, Haga S, Yoshida Y, Nakamura K, Minabe Y, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Mori N, Yoshikawa T, Itokawa M. Association Between Polymorphisms in the Promoter Region of the Sialyltransferase 8B (SIAT8B) Gene and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* (2006) in press
 13. Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K, Sora I. Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Pharmacogenomics J* (2006) in press
 14. Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. *Psychiat Genet* (2006) in press
 15. Yamashita M, Fukushima S, Shen H, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Kobayashi H, Sora I. Norepinephrine Transporter Blockade Can Normalize the Prepulse Inhibition Deficits Found in Dopamine Transporter Knockout Mice. *Neuropsychopharmacology* (2006) in press
 16. 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 delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. Submitted to *Am J Med Genet* (2006) in press
 17. 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)
 18. 曾良一郎, 小林秀昭. モノアミン神経

系と報酬. 特集: 行動を司る脳機能の分子メカニズム. 実験医学 23(8); 1159-1163 (2005)

19. 曾良一郎, 福島攝. 遺伝子ノックアウトマウスの行動実験を行う前に必要なこと. 日本薬理学雑誌 125; 373-377 (2005)
 20. 小林秀昭, 曾良一郎. μ オピオイド受容体(OPRM1)遺伝子多型. 分子精神医学 5(3); 64-74 (2005)
 21. 岡崎祐士, 豊嶋良一, 倉知正佳, 松岡洋夫, 林拓二, 福田正人, 西川徹, 丹波真一, 氏家寛, 曾良一郎. 第2回 Schizophrenia 研究会 講演紹介. 臨床精神薬理 8(8); 152-168 (2005)
 22. 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 Analyses of ADHD model animal. 脳と精神の医学 16(3); 161-167 (2005)
 23. 池田和隆, 大谷保和, 西澤大輔, 井手総一郎, 曾良一郎. モルヒネ感受性の遺伝子解析. 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—, 日本臨床 63 増刊号 12 ; 463-466 (2005)
2. 学会発表
1. Ozaki N, Iwata N, Inada T, Ikeda M, Nishiyama T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). Candidate gene analysis of methamphetamine-related disorders. Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis induced by Methamphetamine, the 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, Austria [2005/6/28-7/3]
 2. Sora I. Transgenic knockout animal models for drug abuse. The 6th Biomedical Brain Research Center Symposium; Dementia, Mental Disease and Drug Abuse., Soul, Korea [2005/3/4]
 3. Sora I, Ide S, Minami M, Uhl GR, Ikeda K. Exclusive expression of mu-opioid receptors in noradrenergic neurons reverses the decrements in stress responses noted in mu-opioid receptor knockout mice. Symposium VIII: Psychostimulants, opioids and monoamine interactions, The 36th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Annapolis [2005/7/10-15]
 4. Ikeda K, Ide S, Kasai S, Uhl GR, Sora I. A possible genetic mechanism of individual sensitivity to opiates. Symposium : The 36th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Annapolis [2005/7/10-15]
 5. Hall FS, Ishiguro H, Mills C, Sora I, Murphy DL, Lesch KP, Uhl GR. Roles for dopamine (DAT), serotonin (SERT) and vesicular monoamine 2 (VMAT2) transporters in D-amphetamine-conditioned place preference. Symposium VIII: Psychostimulants, opioids and monoamine interactions, The 36th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Annapolis

- [2005/7/10-15]
6. Ujike H, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N. Candidate gene analysis of methamphetamine-related disorders. Symposium: Molecular mechanisms of drug dependence induced by amphetamine and related drugs, The American College of Neuropsychopharmacology, 44th Annual Meeting, Waikoloa, USA [2005/12/11-15]
Neuropsychopharmacology, 30, Suppl 1, S24-S25, 2005
 7. Harburg G, Hall FS, Harrist A, Sora I, Uhl GR, Eisch A. Knockout of the mu opioid receptor enhances survival of progenitor cells in the adult hippocampus. The 36th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Annapolis [2005/7/10-15]
 8. Morio A, Ujike H, Nomura A, Tanaka Y, Morita Y, Otani K, Kishimoto M, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association Study between the CART Gene and Methamphetamine Dependence and Psychosis. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
 9. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Otani K, Kishimoto H, Morio A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1(GlyT-1) gene is associated with methamphetamine-induced psychosis. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
 10. Otani K, Ujike H, Sakai A, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Kishimoto M, Morio A, Morita Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association Study between Cytochrome P450 2D6 Genotype and Patients with Methamphetamine Dependence / Psychosis. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
 11. Kishimoto M, Ujike H, Tanaka Y, Nomura A, Otani K, Morita Y, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Association study between the *fzd3* gene and methamphetamine psychosis. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
 12. Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Otani K, Morita Y, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Association studies of the tumor necrosis factor-alpha gene and its receptor gene in methamphetamine dependence. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
 13. Ujike H, Sakai A, Nakata K, Tanaka Y, Kodaka T, Okahisa Y, Harano M, Inada T,

- Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP-2) gene and methamphetamine-induced psychosis. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
14. Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Yamashita M, Ohara A, Hinokio Y, Sora I, Matsuoka H, Oka Y. Independent factors associated with depression in Japanese subjects with diabetes. The 18th World Congress on Psychosomatic Medicine, Kobe [2005/8/21-26]
 15. Iijima Y, Inada T, Arinami T, Ohtsuki T, Maeda T, Iwashita S, Kunugi H, Ozaki N, Iyo M, Harano M, Yamada M, Sekine Y, Sora I, Komiyama T, Iwata N, Ujike H. An association study of methamphetamine psychoses with CHGB. The 20th Congress of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, South Korea [2005/9/29-30]
 16. Kobayashi H, Naka M, Hata H, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Numachi Y, Itokawa M, Sora I. Association analysis of the delta opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine psychosis/dependence. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 17. Matsuzawa D, Hashimoto K, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. Haplotype analysis of PICK1 gene polymorphisms and association with methamphetamine abusers in Japanese subjects. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 18. Ohara A, Numachi Y, Kobayashi H, Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Hata H, Iwamura T, Uhl GR, Sora I. Hyperthermia and methamphetamine in vesicular monoamine transporter 2 hetero knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 19. Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Shen HW, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Kobayashi H, Sora I. Normalization of prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knock-out mice by selective and nonselective norepinephrine transporter inhibitors. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 20. Fukushima S, Shen HW, 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. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 21. Harburg GC, Hall FS, Harrist AV, Sora I, Uhl GR, Eisch AJ. Knock-out of the

- opioid receptor enhances survival of progenitor cells in the adult hippocampus. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
22. Numachi Y, Ohara A, Kobayashi H, Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Yamamoto H, Iwamura T, Hall FS, Ledch K, Murphy DL, Uhl GR, Sora I. Lethality and hyperthermia induced by MDMA in dopamine and/or serotonin transporter knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 23. Arai M, Obata N, Haga S, Yoshida Y, Yamada K, Toyota T, Ujike H, Sora I, Yoshikawa T, Itokawa M. Association study of reelin gene polymorphisms with schizophrenia in the Japanese population. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 24. Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Irigo M, Kasai S, Numachi Y, Sora I, Koga H, Ikeda K. Chronic methamphetamine treatment followed by long-term withdrawal disrupted opioid receptor expression in the frontal cortex of mouse. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 25. Takahashi M, Drgon T, Walther D, Kobayashi H, Ujike H, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Uhl GR. Vesicular monoamine transporter 2 (SLC18A2) in methamphetamine abusers: Selective methylation of 5'USF1 binding sites in B haplotypes. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 26. Perona MTG, Waters S, Hall FS, Sora I, Lesch K, Murphy DL, Caron M, Uhl GR. Antidepressant-like effects of DAT, SERT, and NET gene knock-out on behavior in the forced swim test. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
 27. 曾良一郎. モノアミン・オピオイド神経伝達と精神神経疾患. 第7回東北大学学際ライフサイエンスシンポジウム, 仙台 [2005/1/21]
 28. 曾良一郎. 特別講演II: 抗うつ薬とモノアミン再取り込み機序. 第10回臨床痴呆研究会, 仙台 [2005/2/10]
 29. 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 Analyses of ADHD model animal. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
 30. Kasai S, Ide S, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. A possible genetic mechanism underlying individual differences in opiate sensitivity: CXBK mouse as a model for reduced opiate sensitivity. Neuroscience 2005 Satellite Symposium, Yokohama [2005/7/24]
 31. Sora I, Yamashita M, Fukushima S.

- Monoamine neurotransmission and control of emotion. Symposium: Neurobiology of impulse control and its disorders. 第28回日本神経科学大会/Neuroscience 2005, 横浜 [2005/7/26]
32. 曾良一郎. カテコールアミン：最新の話題 大脳基底核・辺縁系ドーパミン神経回路. 第9回神経伝達物質研究会, 東京 [2005/9/10]
 33. 曾良一郎. 脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか?. 第8回若手研究者のための生命科学セミナー、“ストレスから精神疾患に迫る”・ストレスが脳を変える. 東京 [2005/10/14]
 34. 曾良一郎. 特別講演：モノアミン神経伝達と情動・認知機能. 2006年ニューロトランスミッター研究会, 弘前市 [2006/1/27]
 35. 沼知陽太郎, 山下元康, 福島攝, 小原可久, 近江香予, 小林秀昭, 曾良一郎. メタンフェタミンと MDMA の体温上昇作用と神経毒性におけるモノアミン神経伝達の関与. 第8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
 36. 池田匡志, 鈴木竜世, 山之内芳雄, 北島剛司, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). AKT1 と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 第8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
 37. 鈴木竜世, 池田匡志, 山之内芳雄, 北島剛司, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). MPDZ と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 第8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
 38. 伊藤千裕, 斎藤淳, 岩淵健太郎, 小島照正, 窪田恭彦, 松岡洋夫, 岩田鍊, 伊藤正敏, 谷内一彦, 渡辺建彦, 稲田俊也, 伊豫雅臣, 氏家寛, 尾崎紀夫, 小宮山徳太郎, 関根吉統, 原野睦生, 山田光彦, 曾良一郎. 薬物精神病および薬物依存症における中枢ヒスタミン神経系の役割. 第8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
 39. 高橋長秀, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 池田匡志, 前野信久, 斉藤真一, 岩田仲生, 鈴木竜世, 北島剛司, 山之内芳雄, 木下葉子, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚せい剤使用障害の関連解析結果: Japanese Genetics Initiative for

- Drug Abuse (JGIDA)の研究動向について. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
40. 前野信久, 高橋長秀, 斎藤真一, 季暁飛, 青山渚, 石原良子, 稲田俊也, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 尾崎紀夫, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚醒剤使用障害におけるミエリン関連遺伝子 (SOX10) を候補とした関連解析. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
 41. 青山渚, 北市清幸, 齋藤真一, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 高橋長秀, 前野信久, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). SLC22A3 遺伝子多型と覚醒剤乱用者との関連解析. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
 42. 井手聡一郎, 小林秀昭, 長谷川準子, 氏家寛, 関根吉統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 岩田仲生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩橋和彦, 糸川昌成, 有波忠雄, 石黒浩毅, 池田和隆, 曾良一郎. μ オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤精神病、統合失調症ならびにアルコール依存症との相関解析. 第 14 回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜 [2005/3/21]
 43. 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, 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を用いたブプレノルフィンとトラマドールの鎮痛・報酬効果の解析. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-24]
 44. 小林秀昭, 仲真樹, 近江香予, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 同族モノアミントランスporterによるモノアミンの再取り込み. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
 45. 沼知陽太郎, 小原可久, 小林秀昭, 山下元康, 福島攝, 近江香代, 畑春実, 渡辺秀和, 仲真樹, 曾良一郎. ドーパミン、セロトニントランスporterノックアウトマウスにおける、メタンフェタミン誘発性高体温と致死毒性. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
 46. 間宮隆吉, 曾良一郎, Uhl GR, 鵜飼良. 水探索試験での endomorphine-1 の学習記憶過程における役割. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
 47. 間宮隆吉, 曾良一郎, Uhl GR, 鵜飼良. 水探索試験の学習記憶試験としての有用性. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
 48. 山下元康, 伊藤文晃, 島袋仁, 中村真

- 樹, 坂本修一, 小原可久, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 鈴木陽一, 松岡洋夫, 曾良一郎. 統合失調症における主観的刺激音強度評価尺度を用いたプレパルス・インヒビション (PPI-PSI). 第 101 回日本精神神経学会, 大宮 [2005/5/18-20]
49. 山下元康, 有銘預世布, 福島攝, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 松岡洋夫, 曾良一郎. ドーパミンノックアウトマウスを用いたプレパルスインヒビションと移所運動量におけるアリピプラゾールの効果の検討. 第 2 回 DPA 研究会, 大阪 [2005/7/5]
50. 福島攝, 畑春実, 小原可久, 沈昊偉, 近江香予, 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発現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. 日本神経精神薬理学雑誌 25 ;340 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
51. 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脳のキネシンの発現を増加させる. 日本神経精神薬理学雑誌 25 ;341 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
52. 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 高橋雄大, 高松幸雄, 山本秀子, George R. Uhl, 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 Involvement of 3'UTR of mu opioid receptor gene in morphine analgesia. 日本神経精神薬理学雑誌 25; 346 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
53. 小林秀昭, 仲真樹, 近江香予, 沼知陽太郎, 曾良一郎. セロトニントランスポーター欠損マウスのドーパミン神経細胞内におけるセロトニンの局在 Localization of 5-HT in DA neuron of 5-HT transporter knockout mouse. 日本神経精神薬理学雑誌 25 ;311 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
54. 山下元康, 福島攝, 小林秀昭, 近江香予, 沼知陽太郎, 曾良一郎. ノルエピネフリン取り込み阻害剤によるプレパルス・インヒビション改善効果 Recovery of prepulse inhibition with norepinephrine reuptake blocker. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
55. 山下元康, 沼知陽太郎, 福島攝, 吉田寿美子, 小林秀昭, 曾良一郎. ドーパミン神経伝達過剰マウスモデルにお

- る認知・注意機能障害 Impairment of cognition and attention in hyperdopaminergic mice. 日本神経精神薬理学雑誌 25 ;310 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
56. 森田幸孝, 氏家寛, 田中有史, 野村晃, 大谷恭平, 内田有彦, 森尾亜希子, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 曾良一郎, 尾崎紀夫, 黒田重利. The human fatty acid amide hydrolase の機能的遺伝子多型と覚せい剤依存症および統合失調症との相関研究. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
57. 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 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
58. 岸本真希子, 氏家寛, 田中有史, 野村晃, 大谷恭平, 森田幸孝, 森尾亜希子, 原野陸正, 稲田俊也, 山田光彦, 小宮山徳太郎, 関根吉統, 岩田仲生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 黒田重利. FZD3 遺伝子と覚醒剤精神病の関連研究. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
59. 橋本佐, 橋本謙二, 松澤大輔, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 伊豫雅臣. 覚醒剤精神病と Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) 遺伝子多型との関連について. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
60. 森尾亜希子, 氏家寛, 野村晃, 田中有史, 森田幸孝, 大谷恭平, 岸本真希子, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 曾良一郎, 尾崎紀夫, 黒田重利. CART 遺伝子と覚せい剤依存症との関連研究. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
61. 小林秀昭, 仲真樹, 畑春実, 氏家寛, 尾崎紀夫, 関根吉統, 稲田俊也, 原野陸生, 岩田仲生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 沼知陽太郎, 糸川昌成, 曾良一郎. メタンフェタミン依存と δ オピオイド受容体(OPRD)遺伝子多型に関する相関研究 Delta-opioid receptor gene polymorphisms in MAP dependence/psychosis. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
62. 沼知陽太郎, 山下元康, 福島攝, 小原可久, 近江香子, 山本秀子, 岩村樹憲,

- 岩淵好治, 小林秀昭, 曾良一郎. セロトニン系乱用薬 MDMA、5-MeO-DIPT の神経毒性. 日本神経精神薬理学雑誌 25; 343 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
63. 飯嶋良味, 稲田俊也, 有波忠雄, 大槻露華, 前田貴記, 岩下覚, 尾崎紀夫, 伊豫雅臣, 原野睦生, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 小宮山徳太郎, 岩田仲生, 氏家寛, 薬物依存ゲノム解析研究グループ(JGIDA; Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚醒剤精神病における Chromogranin B 遺伝子の解析 An association study of methamphetamine psychoses with CHGB. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
64. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 萩野洋子, 山本敏文, 今井一秀, 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 Chronic MAP treatment induced kinesin expression in mouse hippocampus. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
65. 新井誠, 中島みずほ, 小幡菜々子, 山田和男, 羽賀誠一, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男, 糸川昌成. 統合失調症におけるリーリン遺伝子の解析. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
66. 小林秀昭, 仲真樹, 近江香予, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 同族モノアミントランスporterによるモノアミンの取り込み. 第 28 回日本神経科学大会 /Neuroscience 2005, 横浜 [2005/7/26-28]
67. 山下元康, 伊藤文晃, 島袋仁, 中村真樹, 小原可久, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 松岡洋夫, 曾良一郎. Prepulse inhibition of perceived stimulus intensity の研究. Schizophrenia symposium, 仙台 [2005/7/30]
68. 青山渚, 北市清幸, 高橋長秀, 齋藤真一, 前野信久, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫. SLC22A3 遺伝子多型と覚醒剤使用障害との関連研究. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京 [2005/10/11-13]
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

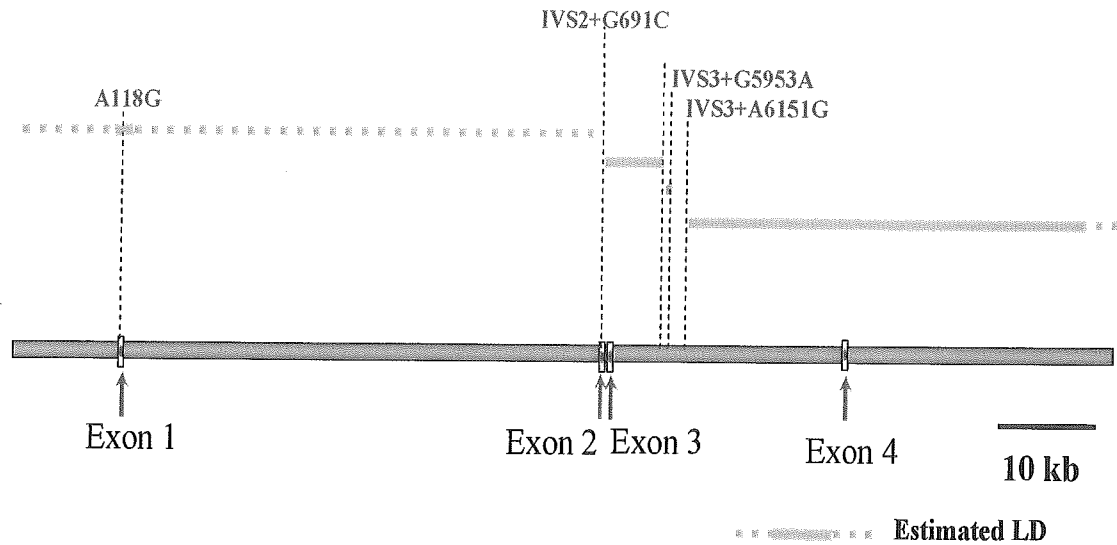


Figure1 μ オピオイド受容体遺伝子の連鎖不平衡ブロック
intron3から3'UTRまで、遺伝子の後半1/3において、31kbに及ぶ、ほぼ完全な連鎖不平衡がみられ、これらは連鎖不平衡ブロックを形成しているものと考えられる。

	骨転移痛	骨転移痛の強さ	神経因性疼痛	神経因性疼痛の強度	嘔気	眠気	食欲不振	物忘れ	睡眠障害	嘔吐	しびれ・びりびり感	BPI Max	BPI min	BPI ave	BPI now	改善度
骨転移痛	1	※※※0.984	0.011	0.221	0.125	0.143	0.004	-0.281	0.259	0.177	0.161	0.024	0.185	0.081	0.172	※0.346
骨転移痛の強さ	※※※0.984	1	-0.049	0.164	0.099	0.108	-0.026	-0.28	0.288	0.153	0.12	-0.032	0.194	0.086	0.175	※0.347
神経因性疼痛	0.011	-0.049	1	※※※0.543	-0.138	0.099	0.01	-0.106	0.166	-0.096	※※※0.586	※※0.423	0.212	0.269	0.319	0.225
神経因性疼痛の強度	0.221	0.164	※※※0.543	1	0.143	-0.004	0.006	0.016	-0.096	-0.1	※※0.448	0.274	0.076	0.23	※0.343	0.012
嘔気	0.125	0.099	-0.138	0.143	1	0.179	※※0.5	0.043	-0.092	※※※0.62	-0.065	0.052	-0.035	0.031	0.073	0.302
眠気	0.143	0.108	0.099	-0.004	0.179	1	※0.347	※0.367	0.379	※※0.439	0.05	-0.182	0.11	0.064	-0.142	0.26
食欲不振	0.004	-0.026	0.01	0.006	※※0.5	※0.347	1	0.194	※0.35	※※※0.56	0.157	0.072	0.171	0.149	0.165	0.16
物忘れ	-0.281	-0.28	-0.106	0.016	0.043	※0.367	0.194	1	-0.068	0.136	0.097	-0.105	0.166	0.101	-0.041	-0.026
睡眠障害	0.259	0.228	0.166	-0.096	-0.092	0.379	※0.35	-0.068	1	0.143	0.302	0.056	0.067	0.068	0.101	0.307
嘔吐	0.177	0.153	-0.096	-0.1	※※※0.62	※※0.439	※※※0.56	0.136	0.143	1	0.014	-0.103	-0.165	-0.104	-0.075	0.319
しびれ・びりびり感	0.161	0.12	※※※0.586	※※0.448	0.065	0.05	0.157	0.097	0.302	0.014	1	0.323	0.26	0.267	※0.343	0.199
BPI Max	-0.024	-0.032	※※0.423	0.274	0.052	-0.182	0.072	-0.165	0.056	-0.103	0.323	1	※※※0.511	※※※0.79	※※※0.538	-0.002
BPI min	0.185	0.194	0.212	0.076	-0.005	0.11	0.171	0.165	0.067	-0.165	0.26	※※※0.511	1	※※※0.833	※※※0.693	0.033
BPI ave	0.081	0.086	0.269	0.23	0.031	0.064	0.149	0.101	0.088	-0.104	0.267	※※※0.79	※※※0.833	1	※※※0.673	-0.059
BPI now	0.172	0.175	0.319	※0.343	0.073	-0.142	0.165	-0.041	0.101	-0.075	※0.343	※※※0.538	※※※0.693	※※※0.673	1	0.029
改善度(%)	※0.346	※0.347	0.225	0.012	0.302	0.26	0.16	-0.026	0.307	0.319	0.199	-0.002	0.033	-0.059	0.029	1

Table1 各臨床評価項目のSpearman相関係数 r_s および検定結果 ※ $P < 0.05$ ※※ $P < 0.01$ ※※※ $P < 0.005$

	A118G		IVS2+691		IVS3+5953		IVS3+6151	
	投与群	非投与群	投与群	非投与群	投与群	非投与群	投与群	非投与群
骨転移痛	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
骨転移痛の強さ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
神経因性疼痛	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
神経因性疼痛の強度	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
嘔気	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
眠気	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
食欲不振	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
物忘れ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	P=0.014
睡眠障害	NS	NS	NS	P=0.02	NS	P=0.025	NS	NS
嘔吐	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
しびれ・ぴりり感	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
BPI Max	NS	NS	P=0.012	NS	NS	NS	NS	NS
BPI min	NS	NS	P=0.042	NS	NS	NS	NS	NS
BPI ave	NS	NS	P=0.014	NS	NS	NS	NS	NS
BPI now	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
改善度(%)	NS	NS	NS	P=0.05	NS	NS	NS	NS

Table2 各SNPにおける遺伝子型と臨床評価項目の相関解析
 NS: no significance Kruskal Wallis検定 (投与群:23名 非投与群:14名)

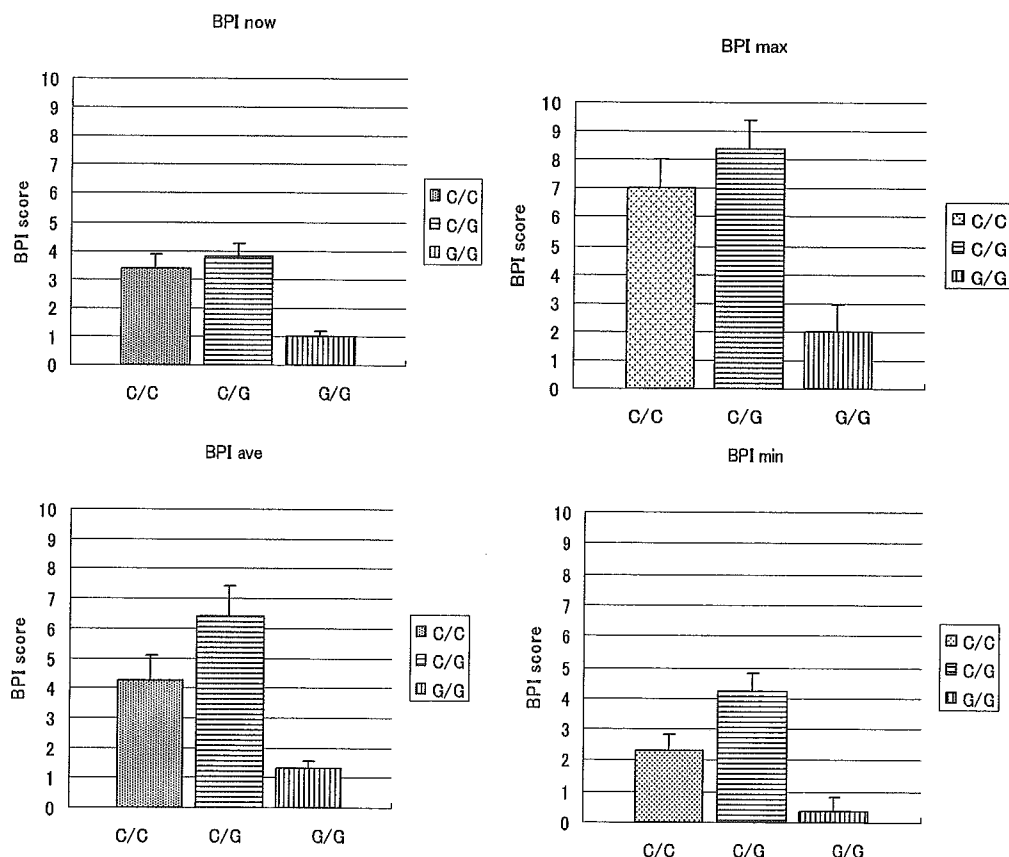


Figure2 オピオイド投与群におけるIVS2+691遺伝子型とBPIスコア
 BPI(brief pain inventory)は評価時点から24時間以内の痛みを Ptが主観的に10段階で評価。最小値(BPI min)、最大値(BPI max)、平均値(BPI ave)、評価時点(BPI now)の痛みの4パターンで評価。

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

分担研究者： 長島誠（東邦大学医学部附属佐倉病院外科）

研究協力者： 吉田豊、田中宏、杉下雄為、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次

加藤良二、山口宗之（東邦大学医学部附属佐倉病院外科）

甲田賢一郎、芝間さやか、長谷川琢、原田雅樹、菅野敬之、佐藤泰雄、井手康雄

田上恵（東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科）

大谷保和、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

分子精神医学研究チーム）

[研究要旨]

本研究は、鎮痛に関連する遺伝子群の多型を解析し、オピオイドの鎮痛効果、副作用出現と遺伝子多型との相関を明らかにすることを目的としている。遺伝子型の解析からオピオイドの鎮痛効果、副作用出現を予測できれば、個々人に合った適切なオーダーメイド疼痛治療が可能となると考えられる。

A. 研究目的

術後痛に対するオピオイド(麻薬または麻薬拮抗性鎮痛薬)の鎮痛効果は個人差が大きい(オピオイドが鎮痛効果を発揮し始める最低有効血中濃度は個人間で4倍の開きがある)。したがって、一律の鎮痛薬投与を行えば、鎮痛不足に陥ったり、逆に過剰投与から副作用に悩まされる症例が出現する。マウスにおいてもヒトにおいても、遺伝子多型が存在することが報告されており、マウスにおいてはその遺伝子型とオピオイドの鎮痛効果の間に一定の相関が認められている。ヒトにおいても、同様の相関を明らかにすることができれば、術前の遺伝子型の解析からオピオイドの鎮痛効果を予測でき、薬物感受

性の個人差に応じた適切な鎮痛薬処方が可能になると考えられる。本研究においては、外科開腹術後の疼痛の強さあるいはオピオイドの必要量と、患者の遺伝子型との相関性を検討し、オーダーメイドの疼痛治療への道を拓くことを目的とする。

なお、本研究の実施にあたっては、科学技術会議生命倫理委員会の「ヒトゲノム研究に関する基本原則」、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」を遵守する。

B. 研究方法

東邦大学医学部附属佐倉病院において外科