

濃度の標識リガンドと、それぞれの非標識リガンド 10 μ Mを用いた。競合実験には一定濃度の ^3H DAMGO、 ^3H DPDPE、 ^3H U69,593と、種々の濃度の非標識オピオイドリガンドを用い、非特異的結合は 10 μ Mの DAMGO、DPDPE、U69,593 の存在下で求めた。

3. cAMP アッセイ

24 穴マルチウェルプレートで培養した CHO/hMOPR、CHO/hDOPR、CHO/hKOPR (1×10^5 cells/well) を 0.5 ml の HBS (140 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 2.2 mM CaCl_2 , 1.2 mM KH_2PO_4 , 11 mM glucose, 15 mM HEPES, pH 7.4) で 1 回洗浄後、0.45 ml の 1 mM IBMX を含む HBS 中で 37°C、10 分間プレインキュベートした。反応は種々の濃度のオピオイドリガンド、100 μ M フォルスコリン (forskolin; 最終濃度 10 μ M)、1 mM IBMX を含む HBS 50 μ l を加えて開始した。37°C で、10 分間インキュベートした後、氷冷した 0.5 ml の 10 % TCA 添加して反応を停止した。cAMP を抽出後、cAMP assay kit (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) を用い、ラジオイムノアッセイで定量した。

4. データ解析

受容体結合実験における各オピオイドリガンドの阻害定数 (K_i) は、標識リガンドの結合を 50 % 置換するために必要な濃度 (IC_{50} 値) から Cheng & Prusoff の式により計算した。各薬物のアゴニスト活性は、フォルスコリン刺激による細胞内 cAMP 濃度上昇に対する抑制効果を指標とし、完全アゴニストの抑制効果を 100 % として最大抑制率 (Imax (%)) を算出することで検討した。検定は Student's *t*-test により行い、5 % の危険率で有意差を判定した。

C. 実験結果

表 1 では、各薬物の受容体に対する結合親和性の高さを解離定数 K_i で表している。 K_i 値は、その値が小さいほど親和性が高いことを示す。モルヒネが μ 受容体に対して比較的結合選択性が高いのに対し、拮抗性鎮痛薬のうちブトルファノールとペンタゾシンは μ 受容体と κ 受容体に同程度の親和性で結合し、 δ 受容体に対する親和性はそれらの 4-20 分の 1 程度であったことから、ブトルファノールとペンタゾシンの薬理作用は μ および κ 受容体を介するものであると考えられる。一方、ブプレノルフィンにはモルヒネと同程度の μ 受容体選択性を示した。また、従来より μ 、 δ 、 κ 各タイプに選択的なアゴニストとして用いられてきた、DAMGO、DPDPE および U69,593 は、クロール化受容体を用いた本評価系においても、各タイプに選択的に結合することが確認された。

	μ K_i (nM)	δ K_i (nM)	κ K_i (nM)
モルヒネ	21	520	250
ブプレノルフィン	13	120	180
ペンタゾシン	80	670	34
ブトルファノール	5.4	31	7.3

表 1 ヒト型オピオイド受容体に対するモルヒネおよび拮抗性鎮痛薬の親和性

μ 、 δ および κ 受容体に対する各薬物の結合親和性の高さを解離定数 K_i で示した。 K_i 値はその値が小さいほど親和性が高い。

次に、cAMP 産生抑制作用を指標として各薬物のアゴニスト活性を検討した。すなわち、CHO 細胞をフォルスコリンで刺激した際に観察される細胞内 cAMP 濃度上昇に対する抑

制効果を指標として各薬物のアゴニスト活性を評価した。図1には、 μ 受容体を介したDAMGOとブトルファノールのcAMP産生抑制効果を示している。完全アゴニストであるとしてされているDAMGOがcAMP濃度を最大約91%抑制する(図中Aの矢印で示す)のに対し、ブトルファノールは最大約61%までしか抑制せず(図中Bの矢印で示す)、ブトルファノールの μ 受容体における最大抑制率($I_{max}(\%)$)はDAMGOの67%($=B/A \times 100(\%)$)であった。ブトルファノールは最大抑制効果が完全アゴニストであるDAMGOのそれよりも弱いことから、部分アゴニストであると言える。同様の方法により各薬物の μ 、 δ 、 κ 各受容体タイプにおけるアゴニスト活性を検討した(表2)。

μ 受容体においてブプレノルフィン、ブトルファノール、ペンタゾシンは最大抑制率は、各々、72%、67%、65%であり、完全アゴニストと考えられるDAMGOよりもその最大抑制効果が弱いことから、これらの拮抗性鎮痛薬は μ 受容体に対して部分アゴニストとして作用すると考えられる。これら拮抗性鎮痛薬は、 κ 受容体においてもU69,593と比較した最大抑制率が63-90%であり、部分アゴニストとして作用すると考えられるが、ペンタゾシンに関しては、他の2つの拮抗性鎮痛薬に比し κ アゴニスト性が強い。一方、モルヒネの最大抑制効果はDAMGOのそれとほぼ同程度であることからモルヒネは μ 受容体の完全アゴニストとして作用する。モルヒネが μ 受容体に比較的高い結合選択性を有していることを考え併せると、モルヒネの鎮痛作用の大部分は μ 受容体を介したものであると考えられる。これは μ 受容

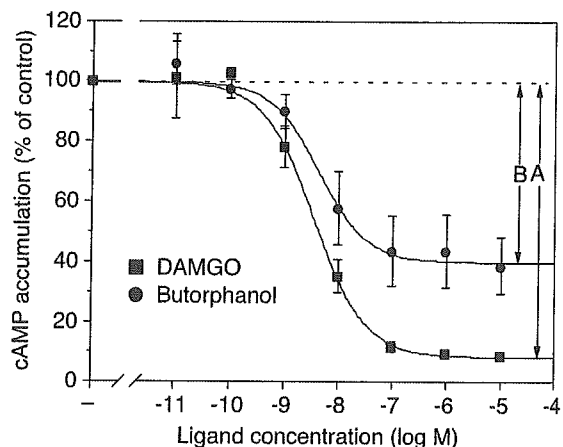


図1 μ オピオイド受容体を介したDAMGOと拮抗性鎮痛薬ブトルファノールのアゴニスト活性

	μ $I_{max}(\%)$	δ $I_{max}(\%)$	κ $I_{max}(\%)$
モルヒネ	96	91	92
ブプレノルフィン	72	82	63
ペンタゾシン	65	94	90
ブトルファノール	67	83	77

表2 ヒト型オピオイド受容体におけるモルヒネおよび拮抗性鎮痛薬のアゴニスト活性
 μ 、 δ および κ 受容体における各薬物のアゴニスト活性の強さを最大抑制率 I_{max} で示した。

体ノックアウトマウスにおいてモルヒネの鎮痛効果が消失したとする報告³⁾とも一致する。

冒頭にも述べたように「拮抗性鎮痛薬」の名称は、これらの薬物が、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬の作用には拮抗するが、単独投与により鎮痛作用を発現することに由来している。モルヒネが μ 受容体に比較的高い結合選択性を有しており、その薬理作用が主として μ 受容体を介したものであると考えられることより、拮抗性鎮痛薬のモルヒネに対する拮抗作用は μ 受容体における競合により起こるものと考えられる。そこで、拮抗性鎮痛薬が実際にモルヒネ

の効果に拮抗しうるかどうかをクローン化ラット μ オピオイド受容体発現細胞を用いて検討し、代表的な麻薬拮抗薬であるナロキソンの拮抗作用と比較した。そこで、拮抗性鎮痛薬が実際にモルヒネの効果に拮抗しうるかどうかをクローン化ラット μ オピオイド受容体発現細胞を用いて検討し、代表的な麻薬拮抗薬であるナロキソンの拮抗作用と比較した。理想的なアンタゴニストはアゴニストの濃度作用曲線を高濃度側すなわち右方へ平行移動させる。本研究でも、ナロキソンは μ 受容体におけるモルヒネの濃度作用曲線を右方へほぼ平行に移動させた (図 2 A)。一方、部分アゴニストが完全アゴニストと共存する場合には、部分アゴニストの二面性、すなわち、アゴニスト性とアンタゴニスト性の両方が発揮される。図 2 B では拮抗性鎮痛薬としてブトルファノールを用いているが、モルヒネの濃度が低い場合には、ブトルファノールのアゴニスト作用がモルヒネのアゴニスト作用と相加的に働き、濃度作用曲線を下方に移動させるが、モルヒネの濃度が高くなり、ブトルファノールとモルヒネが受容体を競合するようになるとブトルファノールのアンタゴニスト性が発揮され、完全アゴニストの濃度作用曲線を右方に移動させる。これら2つの効果の合計として、ブトルファノールはモルヒネの濃度作用曲線を右下方向へ移動させた。ブトルファノール存在下の濃度作用曲線がブトルファノール非存在下の濃度作用曲線よりも上方にあるところ (図 2 B 中、アステリクス (*) で示した部分) では、ブトルファノールがモルヒネの効果に拮抗していた。同様に、ブプレノルフィンやペンタゾシンもモルヒネの濃度作用曲線を右下方向へ移動させ、モルヒ

ネ濃度の高いところではモルヒネに対する拮抗作用を示した。

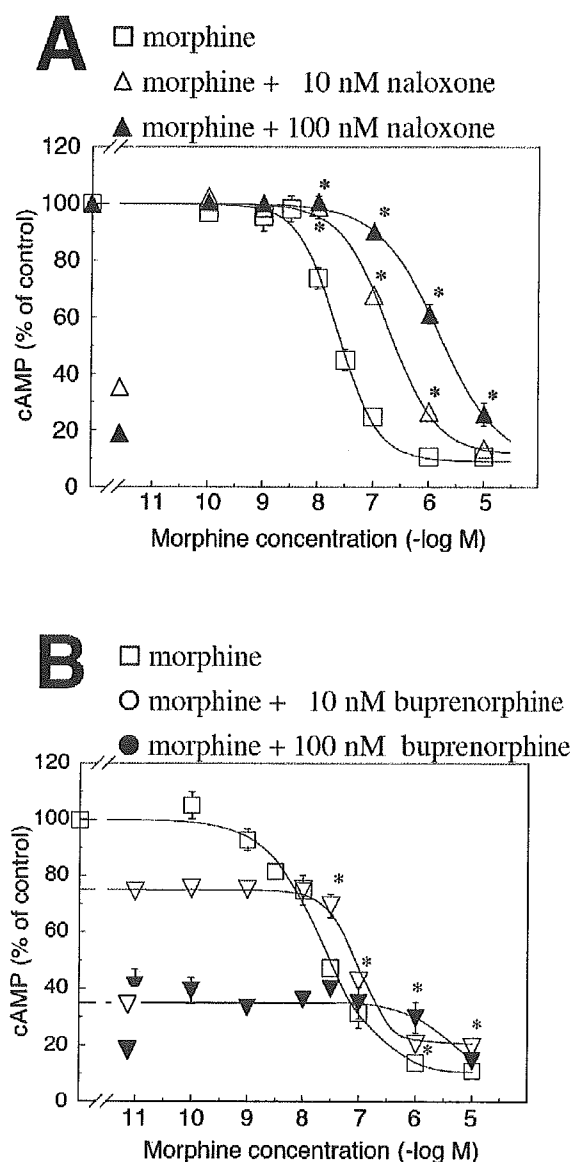


図 2 クローン化 μ オピオイド受容体におけるモルヒネの作用に対するナロキソンおよびブプレノルフィンの拮抗作用

μ 受容体におけるモルヒネの cAMP 産生抑制効果に対するナロキソン (A) およびブプレノルフィン (B) の拮抗作用を検討した。モルヒネの作用がナロキソンやブプレノルフィンにより拮抗され、cAMP 産生抑制効果が有意に減弱している部分を * で示している。

D. 考察

オピオイド受容体の3つのタイプ、 μ 、 δ 、 κ はすべてオピオイド類の鎮痛作用に関与し

ていることが知られているが、拮抗性鎮痛薬の各タイプに対する親和性と固有活性を考慮すると、ブプレノルフィンが μ 受容体を、ブトルファノールとペンタゾシンが μ および κ 受容体を介してその鎮痛作用を発揮しているものと考えられる。拮抗性鎮痛薬の「鎮痛薬」としての作用は μ および κ 受容体に対する部分アゴニストとしての作用による。一方、その「拮抗性」は μ 受容体においてモルヒネが完全アゴニストであるのに対し拮抗性鎮痛薬が部分アゴニストであるという2種の薬物間の相対的な関係にもとづくものであり、ナロキソンなどの麻薬拮抗薬とは異なり、拮抗性鎮痛薬は μ 受容体アンタゴニスト(μ 受容体拮抗薬)ではないという点には注意する必要がある。

E. 結論

拮抗性鎮痛薬の「鎮痛薬」としての作用は μ および κ 受容体、特に μ 受容体に対する部分アゴニストとしての作用によるものであり、一方、その「拮抗性」は μ 受容体においてモルヒネが完全アゴニストであるのに対し拮抗性鎮痛薬が部分アゴニストであるという2種の薬物間の相対的な関係にもとづくものであることが明らかとなった。

[参考文献]

- 1) Evans, C.J., Keith, D.E. Jr., Morrison, H., et al.: Cloning of a δ opioid receptor by functional expression. *Science*, 258: 1952-1955, 1992.
- 2) Kieffer, B.L., Befort, K., Gaveriaux-Ruff, C., et al.: The δ -opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc. Natl.*

Acad. Sci. U. S. A., 89: 12048-12052, 1992.

- 3) Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al.: Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature*, 383: 819-823, 1996.
- 4) Minami, M., Toya, T., Katao, Y., et al.: Cloning and expression of a cDNA for the rat κ -opioid receptor. *FEBS Lett.*, 329: 291-295, 1993.
- 5) Minami, M. and Satoh, M.: Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci. Res.*, 23: 121-145, 1995.
- 6) Uhl, G.R., Childers, S. and Pasternak, G.: An opiate-receptor gene family reunion. *Trends Neurosci.*, 17: 89-93, 1994.

F. 研究発表

1. 論文発表

Ide, S., Minami, M., Satoh, M., Uhl, G.R., Sora, I. and Ikeda, K. Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in μ -opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1656-1663, 2004.

2. 学会発表

井手聡一郎、南雅文、Uhl, George R.、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年3月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ⅠⅠⅠ．研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	2005	220-221
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?	下山直人編	患者の疑問に答えるオピオイドの要点	真興交易(株)医書出版部	東京	2005	48-52
林田眞和	手術患者の全身状態の評価ー術前検査各論ー酸塩基バランス機能評価.	弓削孟文編	麻酔科術前管理ハンドブック2005	真興交易(株)医書出版部	東京	2005	78-85
林田眞和	麻酔方法と周術期全身管理計画の立案ー周術期全身管理計画ー酸塩基バランス機能評価.	弓削孟文編	麻酔科術前管理ハンドブック2005	真興交易(株)医書出版部	東京	2005	179-182
曾良一郎, 渡邊秀和, 井手聡一郎, 池田和隆	モルヒネの効き, 副作用のでかたは個人で異なるか?	下山直人編	患者の疑問に答えるオピオイドの要点	真興交易(株)医書出版部	東京	2005	53-62
菅野敬之, 田上恵	合併症患者の麻酔の新しい流れー高血圧	後藤文夫、 並木昭義、 島田康弘	先端医療シリーズ33:麻酔科の新しい流れ	先端医療技術研究所	東京	2005	248-251
菅野敬之, 佐藤泰雄, 田上恵	術中のトラブルシューティングー導入時および神経ブロック施行時のトラブル	弓削孟文	麻酔科診療プラクティス:麻酔科トラブルシューティング	文光堂	東京	2005	202-205
田上恵	師弟交歓 医学界編		論座	朝日新聞社	東京	2005	169-172
下山直人, 下山恵美	モルヒネが効きにくい痛みとその対策	下山直人編	患者の疑問に答えるオピオイドの要点	真興交易(株)医書出版部	東京	2005	85-97

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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

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 <i>weaver</i> mouse motor functions by antidepressants.	Neurosci Res	54	104-111	2006
Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.	Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K ⁺ channels by ifenprodil.	Neuropsychopharmacology	31	516-524	2006
Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Harada Y, Shimada K, Yamamoto T, Sorai 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
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
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
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
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
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
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
Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A.	Clinical application of adenosine and ATP for pain control.	Journal of Anesthesia	19(3)	225-235	2005

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	19(1)	31-35	2005
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
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
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)	1-7	2005
Shu H., Arita H., Hayashida M., Chiba S., Sekiyama H., Hanaoka K.	Inhibition of morphine tolerance by processed Aconiti tuber is mediated by kappa-opioid receptors.	Journal of Ethnopharmacology			2006
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.	8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine		15-19	2005
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
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

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
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) の説明書と同意書ーエピドラスコピーに伴う偶発症についてー.	日本ペインクリニック学会誌	12(4)	408-417	2005
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
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	17	9-11	2005
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
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)	1713-1718	2005
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
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
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
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ー方法と偶発症についてー.	日本ペインクリニック学会誌.	13(1)	13-17	2006
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	1368-1376	2006
Wu HE, Sun HS, Terashivili M, Schwasinger E, Soraya I, Scott Hall F, Uhl GR, Tseng LF.	dextro- and levomorphine attenuate opioid delta and kappa receptor agonist produced analgesia in mu-opioid receptor knockout mice.	Eur J Pharmacol	531(1-3)	103-107	2006

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
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
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
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.	Addiction Biology	10	145-148	2005

Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshiya Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujiike H, Inada T, Ozaki N.	Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder.	Int J Neuropsychopharmacol	8	1-5	2005
Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujiike 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
Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujiike 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
Arai M, Yamada K, Toyota T, Obata N, Haga S, Yoshida Y, Nakamura K, Minabe Y, Ujiike H, Sora I, Ikeda K, Mori N, Yoshikawa T, Ito kawa M.	Association Between Polymorphisms in the Promoter Region of the Sialyltransferase 8B (SIAT8B) Gene and Schizophrenia.	Biol Psychiatry	in press		2006
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	in press		2006
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
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

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
Tetsuya Okano, Akihiko Gemma, Yoko Hosoya, Yukio Hosomi, Michiya Nara, Yutaka Kokubo, Akinobu Yoshimura, Masahiko Shibuya, Makoto Nagashima, Curtis C. Harris, Shoji Kudoh.	Alterations in novel candidate tumor suppressor genes, ING1 and ING2 in human lung cancer.	Oncology Reports	15	545-549	2006
柳平博文, 山口晶, 野口雅裕, 若林巳代次, 大城充, 小出一樹, 長島誠, 田中宏, 二本柳康博, 加藤良二, 山口宗之	転移性肝癌の早期診断治療に対するAngio-CT (CTAP and CTHA) の有用性	東邦医学会雑誌	52	127-133	2005
井手康雄, 田上恵	四肢・体表の術後鎮痛	ペインクリニック	26	S37-S41	2005
井手康雄, 田上恵, 角田俊信, 花岡一雄	亜酸化窒素麻酔下の脊髄後角WDR単一細胞活動への過換気の影響	麻酔	54	747-751	2005
田上恵	慢性疼痛に麻薬処方有可能に！！	治療学	39(8)	16	2005
佐藤泰雄, 田上恵	術後痛の現状と展望—四肢・体表の術後鎮痛	Anesthesia 21 Century	8(1-24)	19-23	2006
福田 謙一, 高北義彦, 金子譲	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	厚生労働科学研究研究費補助金(萌芽的先端医療技術推進研究事業)分担研究報告書			2006
福田謙一, 林田眞和	顎骨の痛み	ペインクリニック	26(8)	1074-1079	2005
福田謙一, 金子譲	感じていますか？患者さんの痛み	デンタルハイジーン	25	875-891	2005
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	696-701	2005

谷田部純子、福田謙一、半田俊之、齋田菜緒子、綱川和美、西條みのり、笠原正貴、宮地建次、高北義彦、一戸達也、金子讓	全身麻酔の不安に対する麻酔情報提供の効果	日本歯科麻酔学会雑誌	33	705-708	2005
谷田部純子、福田謙一、高北義彦、大野建州、間宮秀樹、半田俊之、西條みのり、笠原正貴、服部 清、一戸達也、金子讓	プロポフォールを使用した肥満患者の全身麻酔3症例	日本歯科麻酔学会雑誌	33	289-290	2005
福田謙一、平山明、杉山あや子、塚越完子、高北義彦、一戸達也、金子讓	歯科治療前のSpO2測定により誤嚥性肺炎の早期発見につながった脊髄小脳変性症の2症例	日本歯科麻酔学会雑誌	33	287-288	2005
齋田菜緒子、福田謙一、長束智晴、金子完子、高北義彦、一戸達也、金子讓	Williams症候群患者の歯科治療時の全身麻酔経験	日本歯科麻酔学会雑誌	33	734-735	2005
福田謙一、林田眞和、福永敦翁	慢性痛とアデノシン化合物	Pharmacoaesthesia	17	15-18	2005
福田謙一	ヘルペス、上顎洞炎による歯痛	デンタルダイヤモンド	30	50-53	2005
半田俊之、高北義彦、谷田部純子、齋田菜緒子、綱川和美、福田謙一、一戸達也、金子讓	下顎枝矢状分割術の術後痛に対するフルルビプロフェン静注の先制鎮痛効果について	日歯麻誌	33	709-713	2005
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 Research	133	123-128	2005
渡辺全朗、内藤智道、岩橋和彦	Olanzapineが体重、糖脂質代謝に与える影響	精神医学	48(1)	29-35	2006
寺島茂、和賀央子、吉原英児、岩橋和彦	日本人高血圧患者の頸動脈エコーによる内膜中膜複合体壁厚およびプラークと高血圧候補遺伝子多型—動脈硬化症患者疾患の早期発見の可能性について—	臨床病理	53	290-296	2006

Shimoyama N, Shimoyama M, Antonia M. Davis, Daniel T. Monaghan, Charles E. Inturrisi.	An antisense oligonucleotide to the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) subunit, NMDAR1, attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia and morphine tolerance,	Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics	312(2)	834-840	2005
Shimoyama, M., Tatsuoka, H., Ohtori, S., Tanaka, K., Shimoyama, N.	Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain,	Pain	114	221-230	2005
Shimoyama, M., Kuwaki, T., Nakamura, A., Fukuda, Y., Shimoyama, N., Peter W. Schiller., Hazel H. Szeto.	Differential respiratory effects of [Dmt ¹]DALDA and morphine in mice.	European Journal of Pharmacology	511	199-206	2005
村上敏史、高橋秀徳、下山直人	がん治療における緩和ケアチームの役割	癌の臨床	51(10)	781-786	2005
下山直人	骨転移痛治療の新たな展開 序	緩和医療学	7(4)	349-350	2005
市田智彦、高橋秀徳、下山直人	WHOラダー第2段階としての役割	緩和医療学	7(1)	32-38	2005
下山直人、村上敏史、高橋秀徳	疼痛コントロール	治療	87(4)	1571-1574	2005
下山直人、下山恵美	神経因性(障害性)疼痛治療法—基礎と臨床—	癌の臨床	51(3)	153-157	2005
下山恵美、下山直人	がん性疼痛のメカニズム	呼吸器科	7(2)	159-164	2005
下山直人、中田稚子、村上敏史、高橋秀徳、中山理加、首藤真理子、下山恵美	モルヒネは現在でもがん性疼痛治療におけるスタンダードである	日本臨床麻酔学会誌	25(5)	526-532	2005
武田文和、下山直人	がん疼痛緩和対策のアドバイス	がん患者と対症療法	16(1)	69-71	2005
下山直人	自分に影響を与えた痛みのエピソード	がん患者と対症療法	16(2)	69-74	2005
下山直人、村上敏史、高橋秀徳、中山理加、首藤真理子、下山恵美	オピオイドスイッチングにおけるオキシコドン徐放錠の役割	がん患者と対症療法	16(2)	33-38	2005

下山直人、村上敏史、高橋秀徳、中山理加、首藤真理子、下山恵美	麻酔科医がペインクリニシャン、そして緩和ケア医となって	日本臨床麻酔学会誌	26(1)	18-24	2005
下山直人、村上敏史、高橋秀徳、笹子三津留	がんのInformed Consentの最近の変化	癌と化学療法	32(2)	152-155	2005
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
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	日薬理誌	125	11-15	2005
Koga H, Izawa I, Araki N, Saya H, Mimori T.	Observation of the intracellular behavior of recombinant Yersinia pseudotuberculosis invasin protein.	Microbiol Immunol	49(4)	297-302	2005
Okazaki N, Imai K, Kikuno RF, Misawa K, Kawai M, Inamoto S, Ohara R, Nagase T, Ohara O, Koga H.	Influence of the 3'-UTR-length of mKIAA cDNAs and their Sequence Features to the mRNA Expression Level in the Brain.	DNA Res.	12	181-189	2005
Nakajima D, Saito K, Yamakawa H, Kikuno R, Nakayama M, Ohara R, Okazaki N, Koga H, Nagase T, Ohara O.	Preparation of a set of expression-ready clones of mammalian long cDNAs encoding large proteins by the ORF trap cloning method.	DNA Res.	12	257-267	2005
Murakami M, Shimada K, Kawai M, Koga H.	InCeP: Intracellular pathway based on mKIAA protein-protein interactions.	DNA Res.	12	379-387	2005
Koga H.	Establishment of the platform for reverse chemical genetics targeting novel protein-protein interactions.	Molecular BioSystems	2	159-164	2006

Imai K, Mimori T, Kawai M, Koga H.	Microarray Analysis of Host Gene-Expression during Intracellular Nests Formation of Trypanosoma cruzi Amastigotes.	Microbiol Immunol.	49(7)	623-631	2005
Ozaki A, Nagase T, Watanabe A, Nakajima D, Shimada K, Nagano M, Ohara O, Koga H, Inamoto S.	Utilization of mammalian cells for efficient and reliable evaluation of specificity of antibodies to unravel the cellular function of mKIAA proteins.	Gene	360	35-44	2005
Usui-Aoki K, Shimada K, Nagano M, Kawai M, Koga H.	A novel approach to protein expression profiling using antibody microarrays combined with surface plasmon resonance technology.	Proteomics.	5(9)	2396-2401	2005
Shimada K, Nagano M, Kawai M, Koga H.	Influences of amino acid features of glutathione S-transferase fusion proteins on their solubility	Proteomics.	5	3859-3863	2005

IV . 研究協力者氏名一覽

研究協力者一覧

大谷保和	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
西澤大輔	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
笠井慎也	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
長谷川準子	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
萩野洋子	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
繁田悦宏	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
五十子将史	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
高松幸雄	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
山本秀子	東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム
田原秀晃	東京大学医科学研究所附属病院外科
伊藤精彦	東京大学医科学研究所附属病院外科
高山卓也	東京大学医科学研究所附属病院外科
有田英子	東京大学病院麻酔科
花岡一雄	東京大学病院麻酔科
小松浩	東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学
山下元康	東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学
畑春実	東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学
沼知陽太郎	東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学
小林秀昭	東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学
城戸幹太	東北大学大学院歯学研究科生体機能制御学
高橋雅彦	東北大学大学院歯学研究科生体機能制御学
糸川昌成	東京都精神医学総合研究所・統合失調症研究チーム
村上敏史	国立がんセンター中央病院麻酔緩和ケア一科
吉田豊	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
田中宏	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
杉下雄為	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
二本柳康博	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
小出一樹	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
大城充	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
若林巳代次	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
加藤良二	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
山口宗之	東邦大学医学部附属佐倉病院外科
甲田賢一郎	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科
芝間さやか	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科
長谷川琢	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科
原田雅樹	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科
菅野敬之	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科
佐藤泰雄	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科
井手康雄	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科
高北義彦	東京歯科大学水道橋病院歯科麻酔科・口腔顔面痛みセンター
金子讓	東京歯科大学水道橋病院歯科麻酔科・口腔顔面痛みセンター
和賀央子	麻布大学大学院
吉原英児	麻布大学大学院
村山洋	麻布大学大学院
川勝寛子	三船病院