

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18年度  
総括研究報告書

主任研究者 池田 和隆

平成19(2007)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 麻薬感受性個人差に関する臨床的研究 (2) 麻薬鎮痛耐性治療に関する基礎的研究 林田眞和	-----	15
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	-----	32
5. 遺伝子多型が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	-----	37
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	-----	41
7. テーラーメイド疼痛治療開発のための遺伝子解析—セロトニントランス ポーターの遺伝子多型とパーソナリティおよび痛覚との相関について 岩橋和彦	-----	44

8. がん性疼痛治療個人差に関する研究 下山直人	-----	48
9. テーラーメイド疼痛治療法開発のための ATP 受容体遺伝子多型と痛覚感受性の相関解析 井手聡一郎	-----	51
10. modified MPEX 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	-----	63
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	-----	70
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	76
IV. 研究協力者氏名一覧	-----	86

## 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2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の開始、累計300例以上のゲノムと術後鎮痛データセットの収集、累計600例以上のゲノムと健常者痛覚データのセットの収集、累計50例以上のがん性疼痛患者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関連解析によって、ミューオピオイド受容体およびG蛋白質活性化型内向き整流性カリウムチャネル（GIRK）の遺伝子多型が必要鎮痛薬量と関連することを明らかにした。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とマルチプルプライマー伸長法を検討し、これらの方法によってシーケンス法と同様の精度で遺伝子型を判定する技術を開発した。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

長島誠・東邦大学医学部・助手

田上恵・東邦大学医学部・教授

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)

福田謙一・東京歯科大学・科長（助教授）

林田眞和・東京大学医科学研究所（附属病院手術部）・手術部長（助教授）

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）

曾良一郎・東北大学大学院・教授

下山直人・国立がんセンター中央病院手術部・部長

井手聡一郎・広島大学薬学部・助手

古閑比佐志・かずさDNA研究所・室長

南雅文・北海道大学薬学部・教授

### 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

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した。

### 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、デルタ、カプパオピオイド受容体、G 蛋白質活性型内向き整流性カリウムチャネル (GIRK)、CYP2D6、ATP 受容体 P2X7 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、健常者約 50 名の遺伝子塩基配列解析を行った。次に、必要に応じて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、以下の関連解析を行う際の多型を選定した。さらに、その他

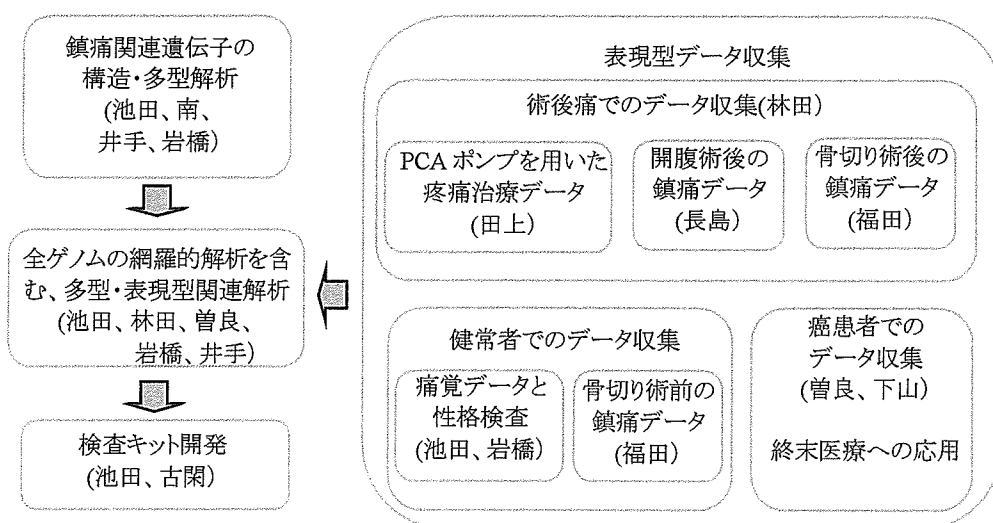


図 1: 研究項目と分担

ることが、臨床上、効果的な疼痛治療を妨げて の 25 以上の鎮痛関連遺伝子について、遺伝

子多型の検索と文献検索により、解析すべき多型を選定した。

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、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。また、鎮痛効果だけでなく、副作用についても詳細に臨床評価を行った。

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前後で、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・痛覚データとの関連解明(担当：池田、林田、曾良、岩橋、井手)

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・痛覚データとの関連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、一分子蛍光法およびマルチプライマー伸長法を検討した。

### 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、ミューオピオイド受容体、GIRKチャンネル、鎮痛薬代謝酵素の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）を選定した。また、計画を上回りATP受容体P2X7に関する多型の同定と、連鎖不平衡解析を行った。さらに、その他の25の鎮痛関連遺伝子について、解析すべき多型箇所を選定した。

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、下顎骨切り術および腹腔鏡下胆嚢摘出術における疼痛管理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250例を上回り、累積300例以上を既に収集した。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、累積600例を既に収集した。がん疼痛患者でも50例以上のセットを収集した。

遺伝子多型と表現型データとの関連解析では、ミューオピオイド受容体およびGIRKチャネル遺伝子多型と術後鎮痛薬必要量との間に関連がある可能性を見出し、特許を出願した。

遺伝子検査キット・システムの開発では、一分子蛍光法およびマルチプルプライマー伸長法によってシーケンス法と同様の精度で判定できる技術を開発した。

また、出願特許に関して大手企業と実施許諾契約を結び実用化準備を始めた。

#### D. 考察

##### <解析する遺伝子多型の選定>

本研究により、25 以上の鎮痛関連遺伝子に関して、解析すべき遺伝子多型を選定できたことで、今後効率的に遺伝子多型解析、関連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、鎮痛薬効果を定量的に測定する方法が確立した。また、今回確立したプロトコルでは、患者が痛いときに自分で鎮痛薬を投与できる PCA ポンプを導入しているため、臨床面でも研究面でもより良く疼痛管理がなされた。

##### <遺伝子多型と診療データとの関連>

今回、疼痛治療患者において遺伝子多型と鎮痛効果との関連が解析され、ミューオピオイド受容体および GIRK チャネル遺伝子多型と鎮痛効果との間に関連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、600 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関連解析が可能となった。この関連解析が終了すれば、疼痛個

人差も考慮したより正確な必要鎮痛薬量の計算が可能にな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結果も得られており、本研究での基盤技術を幅広い疼痛管理へ応用する準備も整いつつある。

#### 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関連解析、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：笠井慎也、西澤大輔、長谷川準子、大谷保和、萩野洋子、繁田悦宏、中川礼子、  
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]

鎮痛薬感受性に大きな個人差があることが、効果的な疼痛治療を妨げている。本研究では、鎮痛薬感受性個人差と関連する遺伝子多型を同定し、遺伝子多型検査によって鎮痛薬感受性を予測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。

今年度は、前年度までに同定、選定した、解析すべきミューオピオイド受容体、GIRKチャネル、CYP2D6の遺伝子多型について、外科手術を受けた患者のサンプル及び健常者のサンプルを用いて解析を進めた。なお、患者サンプルは、合計258例まで収集した。

特にGIRKチャネル遺伝子に関しては、外科手術を受けた123名の患者のゲノムDNAについて、GIRK2遺伝子の2つの多型（G-1250AとA1032G）を判定した。これらの遺伝子多型結果と術後の鎮痛薬投与必要回数および総鎮痛薬量との関連を解析した結果、A1032G多型がA/Aである患者群はA/GまたはG/Gである患者群と比較して、鎮痛薬投与必要回数が有意に多くかつ総鎮痛薬量も多い傾向が認められた。また、このA1032Gの判定結果にG-1250Aの判定結果を加えた場合、A1032G多型でのGの有無とG-1250AでのAの有無とが有意な交互作用を示したことから、これら2つの多型を判定することで鎮痛薬投与必要回数と総鎮痛薬量を予測できる可能性が明らかになった。

ミューオピオイド受容体およびその他の鎮痛関連分子についても、それらの遺伝子多型と鎮痛薬感受性との関連が見出されつつある。

これらの発見は、テーラーメイド疼痛治療に役立つことが期待される。

### 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

難し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、临床上、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・痛覚データとの関連解明
- 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

GIRK チャンネルサブユニット遺伝子について、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、健常者約 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。

また、25 以上の鎮痛関連遺伝子について、遺伝子多型検索および文献検索により、鎮痛薬感受性との関連が考えられる多型を選定した。

- 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前後で、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・痛覚データとの関連解明

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・痛覚データとの関連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、一分子蛍光法およびマルチプライマー伸長法での遺伝子型を判定できるように班員（古閑）に協力した。

（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、個人情報をも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、GIRKチャンネルサブユニット遺伝子の構造および多型

を同定し、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（図1）。具体的には、GIRK2のプロモーター領域のG-1250Aとエキソン3のA1032G、およびGIRK3のアミノ酸置換を伴う多型C1339Tを選定した。GIRK1に関しては、頻度が10%以上の多型が見出されなかったため、解析する遺伝子多型は選定しなかった。

また、25以上の鎮痛関連遺伝子について、遺伝子多型検索および文献検索により、鎮痛薬感受性との関連が考えられる多型を選定した。

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250例を上回り、累計258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、累計600例以上を既に収集した。

遺伝子多型と表現型データとの関連解析では、GIRK2遺伝子多型と術後鎮痛との間に関連がある可能性を見出した(図2)。具体的には、A1032G多型がA/A型の人とはそうでないA/G型またはG/G型の人と比べて約2倍鎮痛薬の投与回数と投与量が必要であったことが明らかとなった。さらに、この多型とG-1250A多型とを組み合わせると、より顕著な差が見出された。A1032G多型がA/A型でG-1250A多型がG/G型の人とは、そうでない遺伝子型の人と比べて、4倍以上の鎮痛薬投与回数と投与量が必要であった。

また、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関連がある可能性を見出した。詳細は林田の分担報告書に記載している。その他の30以上の鎮痛関連遺伝子の多型に関しても、それぞれ200例程度の多型判定を行い、表現型との関連を解析中である。

遺伝子検査キット・システムの開発では、昨年度確立した一分子蛍光法による判定法に加えて、マルチプルプライマー伸長法によるより簡便な判定法を確立した。詳細は古閑の分担報告書に記載してある。

#### D. 考察

##### <遺伝子多型の同定>

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、解析すべき 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。また、30以上の鎮痛関連遺伝子について、解析すべき多型を選定することができたので、今後鎮痛関連遺

伝子群全体に関して、表現型との関連解析を行えるようになった。

##### <遺伝子多型と診療データとの関連解析>

今回、200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関連が解析され、オピオイド受容体および GIRK 遺伝子多型と鎮痛効果との間に関連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、600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関連解析が進められている。この解析が終了すれば、痛み感受性の個人差を考慮できるので、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、オピオイド受容体および GIRK チャネルの遺伝子多型解析によって薬物感受性を予測できる可能性を示唆している。これらの発明は、特許出願し実施許諾契約を企業と締結したので、実用化に向かって順調に進んでいると考えられる。

#### E. 結論

25以上の鎮痛関連遺伝子に関して、解析すべき多型を選定した。DNA と表現型のセットの収集は、鎮痛薬を投与された患者が累計250例以上、痛み検査に協力した健常者が累計600例以上となり、順調に進んでいる。また、ミューオピオイド受容体および GIRK チャネルの遺伝子多型が、鎮痛薬の投与回数および投与量と関連することを見出した。さらに、簡便な遺伝子多型判定法も確立されつつある。従って、テーラーメイド疼痛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. Fukushima S, Shen H, Ikeda K, Hata H, Ohara A, Ohmi K, Kobayashi H, Numachi Y, Hall F, Uhl GR, Sora I.: Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. **Psychopharmacology** in press.
2. Kobayashi T, Nishizawa D, Iwamura T, Ikeda K.: Inhibition by cocaine of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels expressed in *Xenopus* oocytes. **Toxicology in Vitro** in press.
3. Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Ishibashi Y, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Aso K, Asukai N, Senoo E, Ikeda K.: Development and validation of the stimulant relapse risk scale for drug abusers in Japan. **Drug Alcohol Depend** in press.
4. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by the antidepressant paroxetine. **J Pharmacol Sci**, 102:278-287, 2006.
5. Senoo E, Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Ishibashi Y, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Aso K, Asukai N, Wada K, Saitoh S, Ikeda K.: Reliability and validity of the Japanese version of the addiction severity index (ASI-J). **Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi**, 41(4):368-379, 2006.
6. Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Furukawa A, Takimoto T, Terayama H, Iwahashi K, Takei N, Minabe Y, Sekine Y, Suzuki K, Iwata Y, Pillai A, Nakamoto Y, Ikeda K, Yoshii M, Fukunishi I, Yoshikawa T, Mori N.: Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, 141(3):222-226, 2006.
7. Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. **Neuropharmacology**, 51:651-658, 2006.
8. 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**, 17:941-944, 2006.
9. 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. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, 141B:482-486, 2006.
10. 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**, 53:137-141, 2006.
11. 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. **Pharmacogenet Genomics**, 16(6):451-460, 2006.
12. Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: studies in mice. **Ann N Y Acad Sci**, 1074:295-302, 2006.
13. Takahashi T, Kobayashi T, Ozaki M, Takamatsu Y,

Ogai Y, Ohta M, Yamamoto H, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel inhibition and rescue of weaver mouse motor functions by antidepressants. **Neurosci Res**, 54:104-111, 2006.

14. 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 mu-opioid receptor gene polymorphisms. **Pharmacogenomics J**, 6:179-188, 2006.
15. Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Yamamoto H, Ikeda K.: Differential effects of donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. **Ann N Y Acad Sci**, 1074:418-426, 2006.
16. 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 epsilon2 subunit and kinesins in the mouse brain. **Ann N Y Acad Sci**, 1074:97-103, 2006.
17. 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 Clin Neurosci**, 60:11-17, 2006.
18. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by ifenprodil. **Neuropsychopharmacology**, 31:516-524, 2006.

## (2) 著書

1. Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Koga H, Ikeda K.:

Prolonged changes in expression of genes underlying methamphetamine abuse. In: New research on methamphetamine abuse (Toolaney GH, ed), Nova Science Publishers, New York, in press

## (3) 総説

1. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K.: What is the genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates: a review. **Curr Pain Headache Rep**, in press.
2. Kobayashi T, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. **Curr Pharm Des**, 12:4513-4523, 2006.
3. 笠井慎也, 池田和隆, 下山直人. がん性疼痛患者におけるオピオイドの作用, 副作用に関する遺伝子解析. **ペインクリニック** 27:965-973, 2006.
4. 林田真和, 今村佐知子, 池田和隆, 花岡一雄: 術後痛対処における現況と展望. **日本医師会雑誌**. 135(4):803-805, 2006.
5. 和賀央子, 寺山隼人, 伊藤正裕, 村山洋, 池田和隆, 岩橋和彦: 喫煙行動と CYP2D6 遺伝子多型と STAI による不安との関連について. **臨床精神医学**. 35(3):343-347, 2006.
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.

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演、シンポジウム

1. 池田和隆: 脳内報酬系の研究: 薬物依存や疼痛の治療改善に向けて [講演] 研究交流会 首都

大バイオコンファレンス 2006, 首都大学東京  
国際交流会館, 八王子 [2006/10/12].

2. 池田和隆: 鎮痛薬の効きやすさを調べる遺伝子検査法 [講義] 市民大学麻布大学コース講義, 麻布大学, 相模原 [2006/08/09].
3. 池田和隆: オピオイド感受性個人差の遺伝子メカニズム [講演] 星薬科大学薬品毒性学教室卒論旅行講演会, ラフォーレ修善寺, 伊豆 [2006/07/29].
4. 池田和隆: テーラーメイド疼痛治療に向けた遺伝子検査システムの開発 [講演] 第5回国際バイオフィオーラム & 国際バイオ EXPO, 東京ビッグサイト, 東京 [2006/05/18].
5. 池田和隆: 脳における情報伝達の分子メカニズム: オピオイドシステムとモノアミンシステム [講演] 独立行政法人産業技術総合研究所ヒューマンストレスシグナル研究センター, 池田 [2006/04/19].

## (2) 国際学会

1. Arime Y, Yamashita M, Fukushima S, Shen HW, Hagino Y, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Kobayashi H, Ikeda K, Sora I: Norepinephrine transporter blockade reversed the prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/18].
2. Yamamoto H, Hagino Y, Takamatsu Y, Kamegaya E, Imai K, Tamura K, Yamamoto T, Takeshima T, Koga H, Uhl GR, Ikeda K, Sora I: Genetic depletion of vesicular monoamine transporter - 2 (VMAT2) reduces dopamine transporter activity in primary culture. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/17]

3. Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Ishibashi Y, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Aso K, Asukai N, Senoo E, Ikeda K.: Development and validation of a stimulants craving questionnaire for drug abusers in Japan. 2006 NIDA International Forum, Scottsdale, USA [2006/06/18].

## (3) 一般学会

1. 池田和隆, 笠井慎也, 西澤大輔, 長谷川準子, 大谷保和, 萩野洋子, 繁田悦宏, 中川礼子, 高松幸雄, 山本秀子: 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. 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 (H17 ファーマコ 001) 第3回班会議, 東京 [2007/01/22].
2. 曾良一郎, 小松浩, 村上敏文, 高橋秀徳, 阿部裕美, 井手聡一郎, 下山直人, 池田和隆: 癌性疼痛治療個人差の遺伝子メカニズムに関する研究. 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 (H17 ファーマコ 001) 第3回班会議, 東京 [2007/01/22].
3. Ide S, Minami M, Uhl GR, Ishihara K, Satoh M, Sora I, Ikeda K: Analyses of antinociceptive effects of butorphanol in mu-opioid receptor knockout mice. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋 [2007/03/15].
4. 曾良一郎, 山本秀子, 池田和隆: 依存性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋 [2007/03/15].



5. 池田和隆：快・不快情動発現制御の神経回路機構. 日米科学技術協力事業「脳研究」分野研究成果報告会, 東京 [2006/12/06].
  6. 渡部崇、古賀武紘、大谷保和、妹尾栄一、池田和隆、森則夫：覚せい剤使用による受刑者への嗜癮重症度指標 (A S I) の試行. 矯正医学会, 横浜 [2006/10/26]
  7. 池田和隆、高松幸雄、阪木有紀子、萩野洋子、山本秀子、Uhl GR、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 18 指-3「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」班会議, 小平 [2006/11/24]
  8. Hagino Y, Takamatsu Y, Yamamoto H, Iwamura T, Sora I, Ikeda K : Distinct effects of MDMA and 5-MeO-DIPT on extracellular dopamine and serotonin levels. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 合同年会, 名古屋 [2006/09/14].
  9. Sora I, Yamamoto H, Ikeda K : Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 合同年会, 名古屋 [2006/09/16].
  10. Shigeta Y, Kasai S, Takamatsu Y, Han W, Hagino Y, Nishi A, Koide T, Shiroishi T, Tsunashima K, Kato N, Ikeda K : Mu-opioid receptor gene polymorphisms and distinct morphine susceptibilities in wild mouse strains. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 合同年会, 名古屋 [2006/09/14].
  11. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Takamatsu Y, Imai K, Tamura K, Yamamoto T, Takeshima T, Koga H, Ikeda K, Sora I : Reduced dopamine transporter activity in vesicular monoamine transporter 2 knockout mice . 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 合同年会, 名古屋 [2006/09/14].
  12. Takamatsu Y, Sakaki Y, Hagino Y, Yamamoto H, Ikeda K : Fluoxetine and paroxetine but not fluvoxamine reduce methamphetamine preference. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 合同年会, 名古屋 [2006/09/16].
  13. 曾良一郎、福島攝、萩野洋子、有銘預世布、池田和隆：前頭前野皮質に特徴的なモノアミン神経伝達制御の認知機能障害における役割. 平成 18 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, 札幌 [2006/08/22].
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
    1. Ikeda K, Ide S, Sora I : Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the mu-opioid receptor gene. [出願] European Patent Office, 05728909.2-2401-JP2005006701 [2006/09/29]
    2. Ikeda K, Ide S, Sora I : Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the mu-opioid receptor gene. [出願] United States Patent and Trademark Office, 10/594,597 [2006/09/28]
    3. 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 [出願] 特許庁, 特願 2006-511871  
[2006/09/28]

4. 池田和隆、林田眞和、西澤大輔、曾良一郎：  
GIRK 遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [出願] 特許庁, 特願 2006-235352  
[2006/08/31]

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

特記すべきことなし

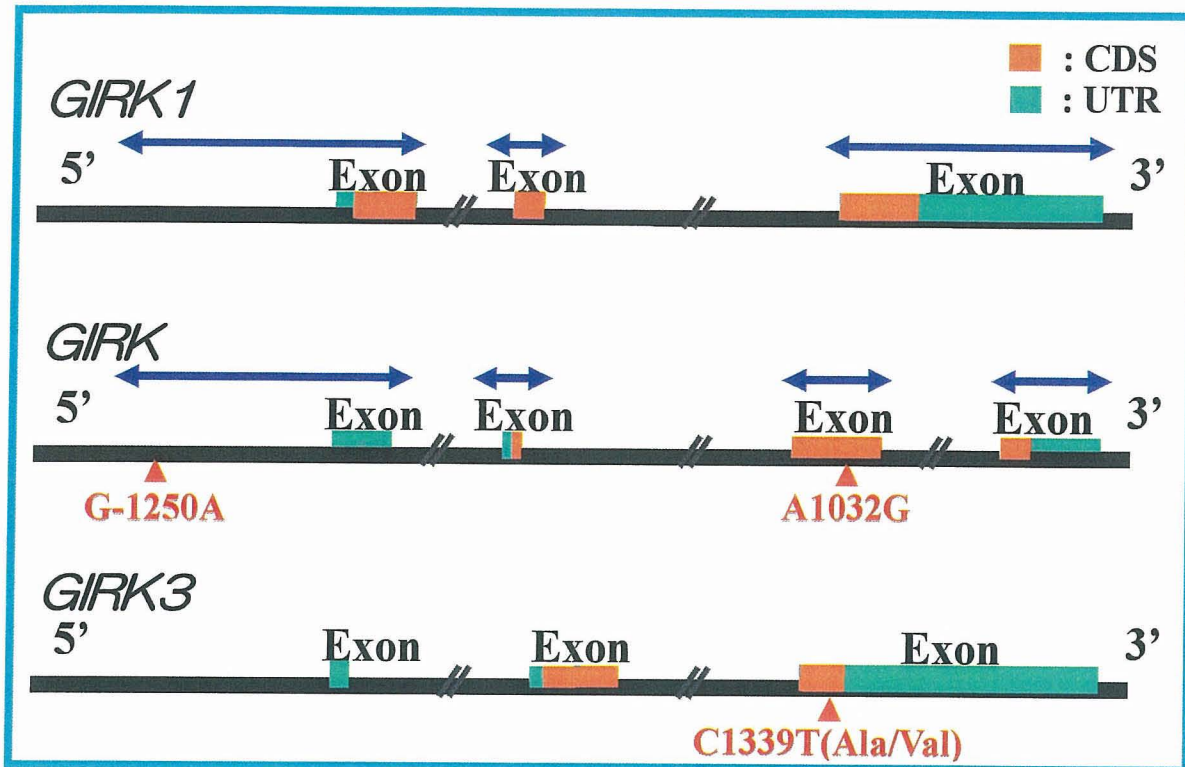


図 1 : GIRK チャンネルサブユニットの遺伝子構造と多型

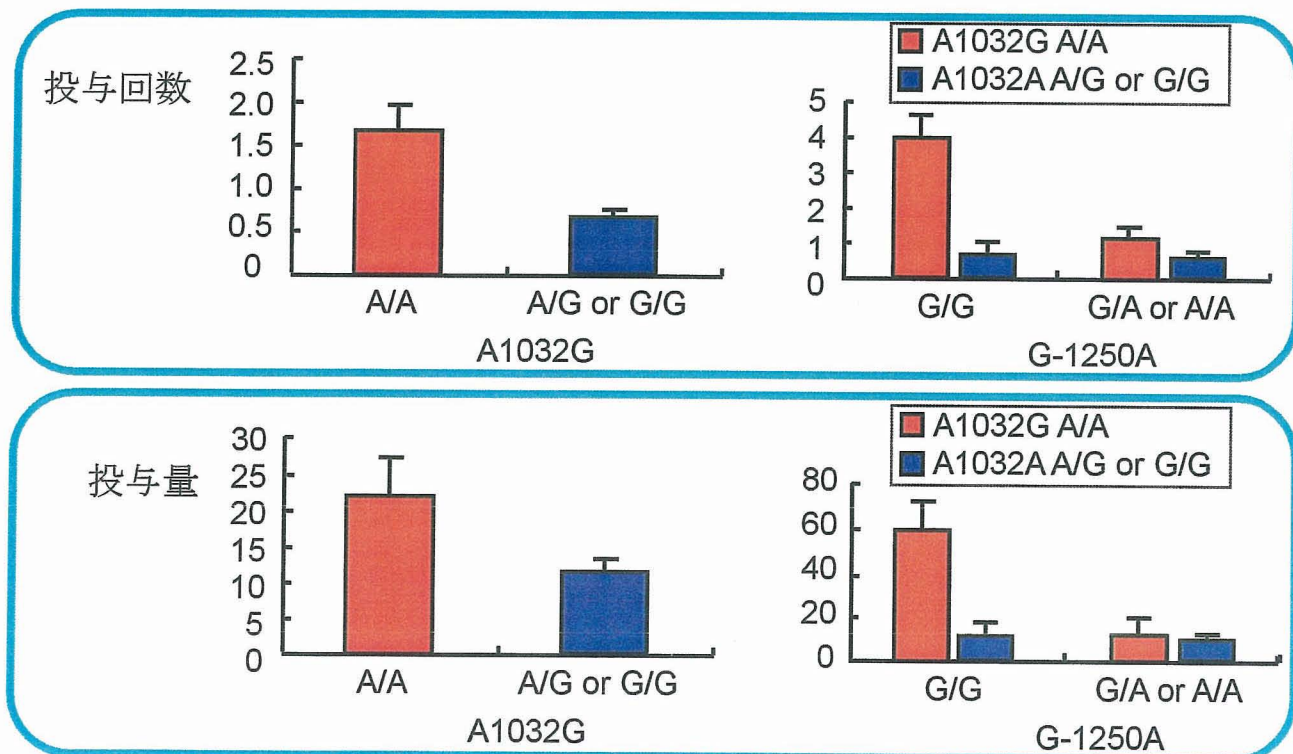


図 2 : GIRK2 サブユニットの遺伝子多型とオピオイド感受性との関連

## (1) 外科開腹手術後における麻薬感受性個人差に関する臨床的研究

## (2) 麻薬鎮痛耐性治療に関する基礎的研究

分担研究者：林田真和

（東京大学医科学研究所附属病院手術部）

### [研究要旨]

本研究の2006年度において、(1)外科開腹手術後における硬膜外麻薬感受性個人差に関する臨床的研究の実施（東大医科研および東邦大学佐倉病院にて実施）と結果解析、(2)口腔外科下顎骨骨切り術前後の麻薬フェンタニル感受性の個人差に関する臨床的研究の実施（東京歯科大学水道橋病院で実施）と結果解析、(3)麻薬鎮痛耐性発生に関する基礎的研究を施行した。研究(1)においては、ヒト $\mu$ オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型のうちA118Gが開腹術中・後の鎮痛薬必要量の総量に影響する（鎮痛薬必要量はGG>AG=AAの順に多い）可能性が示された。研究(2)においては、OPMR1多型のうち、第1にA118Gが、次いでIVS2+691C/Gが麻薬フェンタニルの鎮痛効果に影響する（鎮痛効果は前者ではAA>AG=GG、後者ではGG>GC>CCの順に高い）可能性が示され、またA118Gは術後痛に対するフェンタニルの必要量にも影響する（フェンタニル必要量はGG>AG>AAの順に多い）可能性が示された。研究(3)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し、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すること、 $\kappa$ -オピオイド受容体刺激を介して発揮されることが見出された。またラット手術痛モデルにおいて長短時間作用性麻薬のレミフェンタニルが持続投与2時間ほどで急性耐性が発生することが確認された。

### A. 研究目的

モルヒネやフェンタニルは最もよく使用される強力な麻薬性鎮痛薬であるが、その鎮痛効果が個々人間で大きく異なることが問題とされてきた。また連用による鎮痛効果の減弱、すなわち鎮痛耐性の発生が問題とされてきた。人において麻薬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)および(2)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、また本年度に本邦で新発売された長短時間作用性麻薬レミフェンタニルの鎮痛作用特性を明らかにすることを目的

として、動物実験の研究(3)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および東邦佐倉病院で外科開腹術を受けた患者において、硬膜外フェンタニルを含めた鎮痛薬の必要量を調査するとともに $\mu$ オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型を解析し、両者の関連性を検討した。

研究(2)：東京歯科大学水道橋病院において下顎骨切り術後を受ける患者を対象とした。麻薬導入前にフェンタニル2 $\mu$ g/kgの静注前後の、冷水手指浸漬試験による疼痛感知潜時の変化