

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

---

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19年度

総括研究報告書

主任研究者 池田 和隆

平成20(2008)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・術後痛における麻薬感受性個人差に関する臨床的研究 (2) 下顎形成術・術後痛における麻薬感受性個人差に関する臨床的研究 (3) 麻薬鎮痛耐性治療に関する基礎的研究 林田眞和	-----	15
3. 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	-----	20
4. 遺伝子多型が外科開腹術後の 疼痛治療に及ぼす影響に関する後ろ向き研究 長島誠	-----	31
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	-----	39
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	-----	43
7. 5-HT <sub>2A</sub> 受容体遺伝子多型と痛覚感受性との関連研究 岩橋和彦	-----	46

8. 癌性疼痛治療個人差に関する研究 下山直人	-----	50
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 (2) 井手聡一郎	-----	54
10. multiplex PCR による modified MPEX 法の最適化 古閑比佐志	-----	56
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	-----	63
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	67
IV. 研究協力者氏名一覧	-----	77

## 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3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350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、G蛋白質活性型内向き整流性カリウム（GIRK）チャネル、およびプロオピオメラノコルチン(POMC)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だ。

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・助教

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・准教授

林田眞和・埼玉医科大学国際医療センター・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・助教

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

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

### 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 (GIRK) チャネル、CYP2D6、ATP 受容体 P2X<sub>7</sub> 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

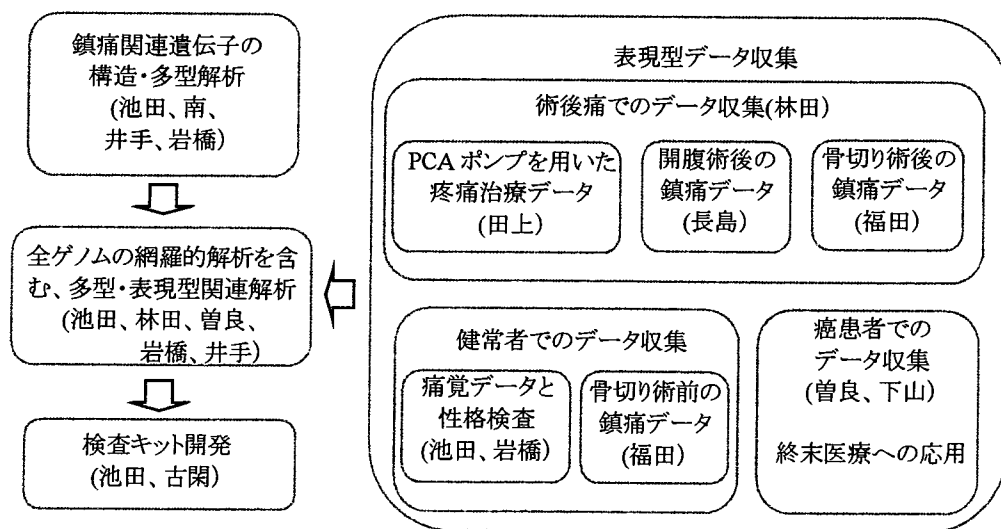


図 1 : 研究項目と分担

の他の30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に関しても多型の同定と、連鎖不平衡解析を行った。さらに、その他の30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300例を上回り、累積350例以上を収集した。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、GIRKチャンネル、およびPOMCに関して、遺伝子多型と術後鎮痛薬必要量との間の関連を見出し、国内外に特許を出願した。

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、さらに簡便法の開発を行った。

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に着手しており、追加発見も加えた契約の拡大を計画中である。

#### D. 考察

##### <解析する遺伝子多型の選定>

本研究により、30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、本研究およびその後の研究において、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、GIRKチャンネル、POMCの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。この関連解析によって、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法が改良されると期待される。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進んだ。

#### 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たと考えられる。

#### 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



## II. 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、韓文華、西明紀、大谷保和、萩野洋子、  
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、解析すべき遺伝子多型の内、特にプロオピオメラノコルチン（POMC）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351例まで収集した。

開腹外科手術を受けた139名の患者のゲノムDNAについて、POMC遺伝子の3つの多型（-1802C/T, IVS1+266C/G, TGA+63C/T）を判定した。これらの遺伝子多型と術後の鎮痛薬投与必要回数および総鎮痛薬量との相関を解析した結果、-1802C/T多型に関して、Cアレルを持たない患者群は、Cアレルを持つ患者群と比較して、鎮痛薬投与回数と鎮痛薬必要量がどちらも有意に多いことが明らかになった（それぞれ $P = 0.004$ ,  $P = 0.006$ ）。従って、この多型を判定することで鎮痛薬必要量を予測できる可能性が考えられた。

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

プロオピオメラノコルチン(POMC)は、オピオイドペプチドであるβエンドルフィンその他、アドレノコルチコトロピンやメラノコルチンなどのペプチドも含む前駆体タンパク質である。この遺伝子について、プロモーター領域の-1802C/T、イントロン1のIVS1+266C/G、および3'非翻訳領域のTGA+63C/Tについて解析を

行った。これら多型は、POMC 遺伝子の多型の中で、今までに表現型との関連が報告されている多型である。-1802C/T は肥満との関連、IVS1+266C/G と TGA+63C/T は体脂肪分布との関連が示されている。

また、30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。

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

オピオイドペプチドの遺伝子の一つであるPOMC遺伝子に関して、解析すべき多型として、3つの多型（-1802C/T, IVS1+266C/G, TGA+63C/T）を選定した(図1)。

また、30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50以上選定した。

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。

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300例を上回り、累計351例を収集した。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例以上を収集した。

遺伝子多型と表現型データとの関連解析では、POMC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、C-1802T多型が、T/Tの遺伝子型を有する患者群は、C/Tを有する患者群と比較して、術後24時間における鎮痛薬投与必要回数が有意に多かった( $P = 0.036$ )。また、術後24時間における鎮痛薬投与量(ペンタゾシン換算後の総量)に関しても、C-1802T多型でT/T型の患者群は、C/T型の患者群と比べて鎮痛薬必要量が有意に多かった ( $P = 0.013$ )。Cアレルを持つ群と持たない群で比較すると、Cアレルを持たない群は鎮痛薬投与必要回数、鎮痛薬投与量のいずれにおいても、有意に多かった(それぞれ、 $P = 0.004$ 、 $P = 0.006$ )。

また、ミューオピオイド受容体遺伝子のタグ多型のジェノタイプとハプロタイプが術後鎮痛と関連することを見出した。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、関連解析を進め、一部において有意な関連を見出しているが、知的財産権の関係のため、本報告書には記載されない。

遺伝子検査キット・システムの開発では、一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、今年度はさらにその簡便法を開発した。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、GIRK に加え、今回更に POMC に関しても、その遺伝子多型が鎮痛効果と関連することが見出された。これは、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た。この成果によって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法を改良することが可能である。

##### < 研究成果の社会還元 >

本研究の成果は、オピオイド受容体、GIRK チャンネル、POMC の遺伝子多型解析によって鎮痛薬感受性を予測できる可能性を示唆している。個々人の鎮痛薬感受性が予見できることで、患者の人体を用いた鎮痛薬効果判定を最小限度に抑えることができ、十分な鎮痛作用を早期に発揮させ、副作用を軽減させることができると期待される。これらの発明は、国内外に特許出願し実施許諾契約を企業と締結しており、実用化に向かって順調に進んでいる。

#### E. 結論

30 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 350 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、順調に進んだ。また、ミューオピオイド受容体、GIRK チャンネル、POMC 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た。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. Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K.: Quantitative detection for mu opioid receptor: Western blot analyses using mu opioid receptor-knockout mice. *Ann N Y Acad Sci* in press.
2. Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K.: Inhibition of GIRK channels by phencyclidine. *Ann N Y Acad Sci* in press.
3. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. *Ann N Y Acad Sci* in press.
4. Nishizawa D, Gajya N, Ikeda K.: Identification of selective agonists and antagonists to G protein-activated inwardly rectifying potassium channels: candidate medicines for drug dependence and pain. *Ann N Y Acad Sci* in press.
5. Waga C, Ikeda K, Iwahashi K. The relationship between alcoholism and DBI gene polymorphism in Japanese -genotyping of the +529A/T in DBI gene polymorphism based on PCR-. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*

42(6):629-634, 2007.

6. 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** 193(1):55-62, 2007.
  7. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Imai K, Fujikawa A, Tamura K, Enokiya T, Yamamoto T, Takeshima T, Koga H, Uhl GR, Ikeda K, Sora I.: Genetic deletion of vesicular monoamine transporter-2 (VMAT2) reduces dopamine transporter activity in mesencephalic neurons in primary culture. **Neurochem Int** 51:237-244, 2007.
  8. 岩橋和彦, 加賀央子, 青木淳, 吉原英児, 村山洋, 渡辺全朗, 池田和隆, 石郷岡純: オランザピンの副作用による体重増加・血糖上昇と俊約遺伝子やセロトニン系遺伝子との関連—統合失調症 16 例による予備的検討—。 **脳と精神の医学** 18(2):143-148, 2007.
  9. Imai K, Ogai Y, Nishizawa D, Kasai S, Ikeda K, Koga H.: A novel SNP detection technique utilizing a multiple primer extension (MPEX) on a phospholipid polymer-coated surface. **Mol Biosyst** 3:547-553, 2007.
  10. 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. **Toxicol In Vitro** 21:656-664, 2007.
  11. 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** 88:174-181, 2007.
- (2) 著書
1. 大谷保和, 池田和隆: 麻薬. In: ストレスの科学と健康 (二木鋭雄編), pp237-241. 共立出版, 東京, 2008.
  2. 池田和隆: 薬物依存における再使用抑制薬の探索. In: 精神医学の方位: 松下正明先生古稀記念論文集 (坂口正道, 岡崎祐士, 池田和彦, 天野直二, 五味淵隆志, 斎藤正彦編), pp135-141. 中山書店, 東京, 2007.
  3. 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), pp149-182. Nova Science Publishers, Inc. New York, 2007.
- (3) 総説
1. 井手聡一郎, 笠井慎也, 池田和隆: 医療用麻薬の鎮痛効果の個人差. **神経精神薬理学雑誌** 印刷中.
  2. Kasai S, Hayashida M, Sora I, Ikeda K.: Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol** in press.
  3. 曾良一郎, 福島攝, 山本秀子, 池田和隆: ADHD 動物モデルとしてのドーパミントランスporter(DAT)欠損マウス. **脳と精神の医学** 18(4):279-283, 2007.
  4. 曾良一郎, 猪狩もえ, 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porter. **日本薬理学雑誌** 130:450-454, 2007.

5. 林田眞和, 福田謙一, 池田和隆: ゲノムペインクリニック時代へ向けて—その2—. ペインクリニック 28:1451-1452, 2007.
  6. 笠井慎也, 池田和隆: オピオイド受容体～ミューオピオイド受容体の機能を中心に～. 日本薬理学雑誌 130:235-237, 2007.
  7. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K.: Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr Pain Headache Rep* 11:115-123, 2007.
2. 学会発表
- (1)特別講演、シンポジウム
1. 池田和隆, 妹尾栄一: シンポジウム1(S1)「アルコール・薬物依存をめぐる社会問題と各機関の連携」 [座長] 第42回日本アルコール・薬物医学会・第19回日本アルコール精神医学会・第10回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成19年度合同学術総会, ピアザ淡海, 大津 [2007/09/28].
  2. 池田和隆: セッションIII 一般演題 [座長] 第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌医科大学, 札幌 [2007/09/01].
  3. 池田和隆: 鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム [講演] セミナー「平成19年度東京麻酔専門医会 リフレッシュコース」, アステラス製薬本社ビル, 東京 [2007/07/22].
  4. 池田和隆: けいれん・薬物依存・他 [座長] 第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会 合同年会, 札幌コンベンションセンター, 札幌 [2007/07/11].
  5. 池田和隆: 行動生理学の最新の研究成果 [講演] 特別講義: 報酬系の行動生理学, 玉川大学, 町田 [2007/07/02].
  6. 池田和隆: 薬物依存の神経メカニズムと治療薬の探索 [講演] 第13回ファーマサイエンスフォーラム「こころの神経科学」, 北海道大学, 札幌 [2007/06/04].
  7. 池田和隆: 快・不快情動の分子メカニズムの研究手法、疼痛治療と薬物依存治療の改善に向けた研究 [講演] 感性認知科学入門2, 筑波大学大学院, つくば [2007/05/23].
  8. 池田和隆: Prediction of individual sensitivity to opiates by gene analyses. [講演] 第5回国際受容体・シグナリング・薬物作用シンポジウム, グランシップ, 静岡 [2007/05/10].
  9. 池田和隆: 薬物依存、快情動発現の分子メカニズム [講演] 協和発酵工業株式会社 医薬研究センターセミナー, 協和発酵工業株式会社医薬研究センター, 静岡県長泉町 [2007/05/09].
- (2) 国際学会
1. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Tatsumi K, Takamatsu Y, Yasumoto S, Yamamoto T, Mishina M, Koga H, Ikeda K.: Abnormal gene expression pattern induced by PCP in NMDA receptor epsilon4 subunit knockout mice. *The Society for Neuroscience* 2007, San Diego [2007/11/07].
  2. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. *The Society for Neuroscience* 2007, San Diego [2007/11/03].
  3. Nishizawa D, Hayashida M, Ogai Y, Kasai S, Hasegawa J, Tagami M, Nagashima M, Ikeda K.: Association of GIRK channel gene polymorphism GIRK2 A1032G with

- postoperative analgesia. The American Society of Human Genetics 57th Annual Meeting, San Diego [2007/10/25].
4. Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K.: Mu-opioid peptide receptors (MOPs) are detected as broad bands around 65 kDa in western blotting: analyses using MOP knockout mice. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
  5. Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K.: Inhibition of GIRK channels by phencyclidine. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
  6. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
  7. Nishizawa D, Gajya N, Ikeda K.: Identification of selective agonists and antagonists to G protein-activated inwardly rectifying potassium channels: candidate medicines for drug dependence and pain. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
  8. Ogai Y, Yamashita M, Endo K, Haraguchi A, Ishibashi Y, Kurokawa T, Muratake T, Suga R, Hori T, Umeno M, Asukai N, Senoo E, Ikeda K.: Application of the relapse risk scale to alcoholics in Japan: comparison with stimulant abusers. CPDD 2007 Annual Meeting, Quebec, Canada [2007/06/19].
- (3) 一般学会
1. 池田和隆, 大谷保和, 高松幸雄, 原口彩子, 萩野洋子, 山本秀子, 笠井慎也, 渡部崇, 妹尾栄一, 曾良一郎: 薬物依存における薬物再使用危険度評価尺度の開発と候補治療薬の探索. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業)「乱用薬物による神経毒性・依存症に対する診断・予防及び治療法に関する研究」平成 19 年度研究成果報告会, 名古屋 [2008/01/31].
  2. 池田和隆, 笠井慎也, 西澤大輔, 長谷川準子, 韓文華, 西明紀, 大谷保和, 萩野洋子, 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 (創薬基盤推進研究事業)「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 4 回班会議, 東京 [2008/01/28].
  3. 曾良一郎, 小松浩, 阿部裕美, 中野友美, 猪狩もえ, 長島誠, 田上恵, 福田謙一, 大谷保和, 笠井慎也, 井手聡一郎, 林田眞和, 池田和隆: 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 (創薬基盤推進研究事業)「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 4 回班会議, 東京 [2008/01/28].
  4. 池田和隆, 高松幸雄, 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 指一3「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 [2007/11/25].
5. Han W, Hata H, Imbe H, Liu Q-R, Takamatsu Y, Koizumi M, Murphy NP, Senba E, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: ミューオピオイド受容体欠損マウスにおける体重増加. 研究交流会 首都大バイオコンファレンス 2007, 八王子 [2007/10/25].
  6. 原口彩子, 大谷保和, 妹尾栄一, 池田和隆, 樋口進: アルコール依存症患者に対する嗜癮重症度指標日本語版 (ASI-J) の適用. 第 42 回日本アルコール・薬物医学会・第 19 回日本アルコール精神医学会・第 10 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成 19 年度合同学術総会, 大津 [2007/09/28].
  7. 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆, 宮尾真理子, 半田麻里子, 齋田菜緒子, 笠原正貴, 高北義彦, 一戸達也, 金子謙: 心理的要因が術後痛及び鎮痛薬使用量に影響するか. 第 8 回口腔顔面痛学会, 塩尻 [2007/09/15].
  8. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Tatsumi K, Tamura K, Yasumoto S, Yamamoto T, Mishina M, Koga H, Ikeda K.: PCP-induced abnormal gene expression pattern in NMDAR epsilon4 KO mice. Neuro2007 第 30 回日本神経科学大会, 第 50 回日本神経化学学会大会, 第 17 回日本神経回路学会大会合同学会及びサテライトシンポジウム (第 2 回 MCCS-Asia シンポジウム高次脳機能の解明), 横浜 [2007/09/11].
  9. Tamura K, Tatsumi K, Yasumoto S, Yamamoto T, Ikeda K, Yamamoto H.: Inhibition of selective serotonin reuptake inhibitors on vesicular monoamine transporter 2. Neuro2007 第 30 回日本神経科学大会, 第 50 回日本神経化学学会大会, 第 17 回日本神経回路学会大会合同学会及びサテライトシンポジウム (第 2 回 MCCS-Asia シンポジウム高次脳機能の解明), 横浜 [2007/09/10].
  10. 井手聡一郎, 南雅文, 石原熊寿, Uhl GR, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆: ミューオピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いた麻薬拮抗性鎮痛薬の抗侵害受容作用の評価. 第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌 [2007/08/31].
  11. 岩田健, 山本秀子, 高松幸雄, 土井永史, 池田和隆: 電気痙攣療法のモルヒネ耐性に与える影響. 第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌 [2007/08/31].
  12. 土井永史, 米良仁志, 生方祐介, 諏訪浩, 鮫島達夫, 中村満, 一瀬邦弘, 臼井千恵, 岩田健, 池田和隆: 電気けいれん療法は求心路遮断性疼痛とモルヒネ耐性を軽減する. 第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌 [2007/08/31].
  13. 有銘預世布, 萩野洋子, 池田和隆, 曾良一郎: DAT 欠損マウスにおける PPI 障害へのノルエピネフリン再取込み阻害剤の効果. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 札幌 [2007/07/12].
  14. 中本百合江, 麦島剛, 佐藤弥都子, 中山繁, 高松幸雄, 池田和隆, 吉井光信: ADHD モデル動物としての EL (てんかん) マウス. 第 37 回日本神経精神薬理学会, 札幌 [2007/07/12].
  15. 曾良一郎, 福島攝, 山本秀子, 池田和隆: 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. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 札幌 [2007/07/11].
  16. 繁田悦宏, 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 萩野洋

子, 高松幸雄, 小出剛, 城石俊彦, 網島浩一, 加藤進昌, 池田和隆: ミューオピオイド受容体の一次構造に違いを持つHMI系統マウスでのモルヒネ高感受性. 第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌 [2007/07/11].

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

### 1. 特許取得

1. 池田和隆, 笠井慎也, 林田眞和, 樋口進: POMC 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 2007-114968 [2007/04/25]
2. Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I: Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [出願] European Patent Office, 07017086.5 [2007/08/31]
3. Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I: Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [出願] United States Patent and Trademark Office, 番号未着 [2007/08/30]

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記すべきことなし

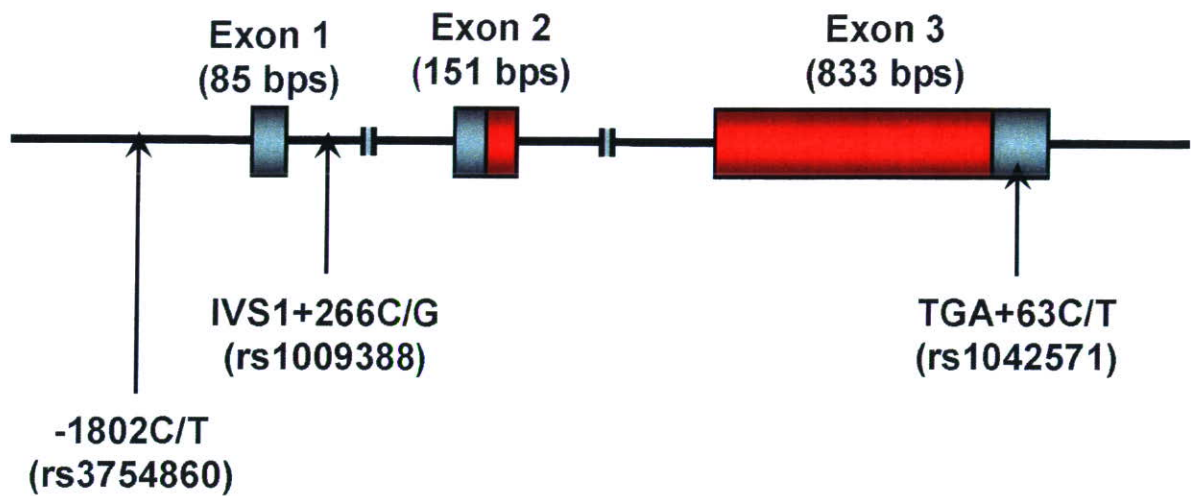


図 1 : POMC の遺伝子構造と多型

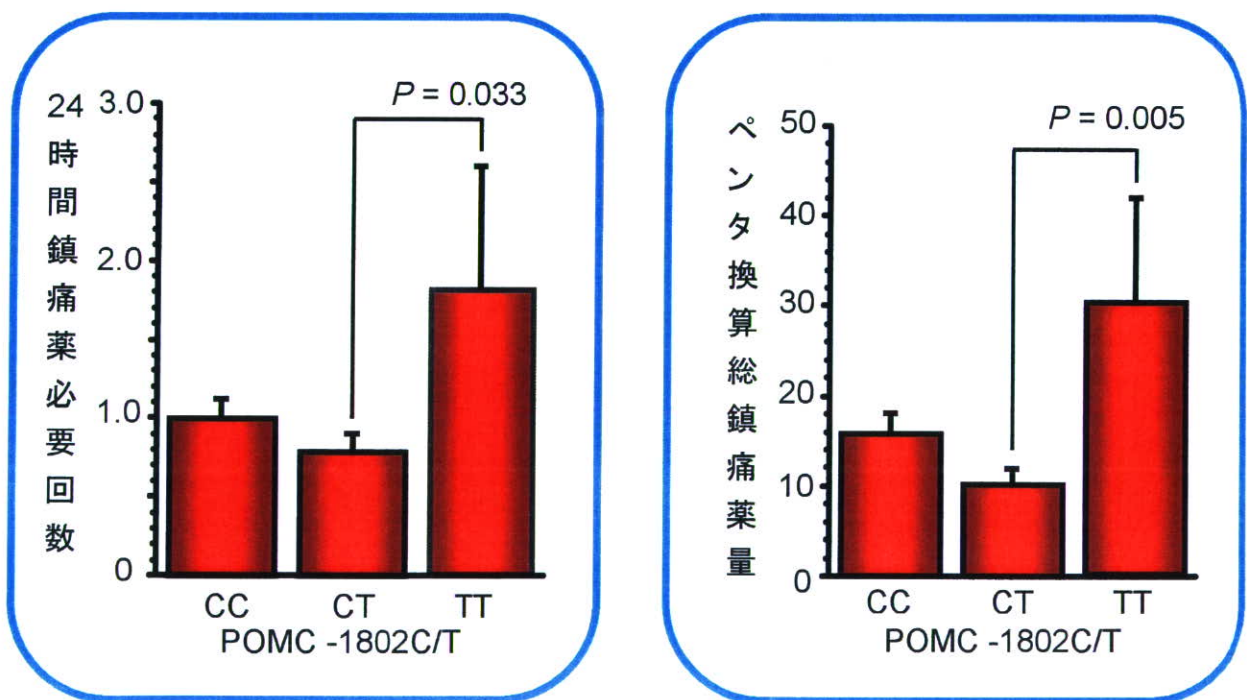


図 2 : POMC の遺伝子多型とオピオイド感受性との関連

**(1)外科開腹手術・術後痛における麻薬感受性個人差に関する臨床的研究**

**(2)下顎形成術・術後痛における麻薬感受性個人差に関する臨床的研究**

**(3) 麻薬鎮痛耐性治療に関する基礎的研究**

分担研究者：林田眞和 1)

研究協力者：池田 和隆 2), 田上恵 3), 長島誠 4), 福田 謙一 5)

- 1) 東京大学医科学研究所附属病院・手術部、現・埼玉医科大学国際医療センター・麻酔科
- 2) 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
- 3) 東邦大学医療センター佐倉病院・麻酔科
- 4) 東邦大学医療センター佐倉病院・外科
- 5) 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

---

**[研究要旨]**

本研究の2007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（東大医科研および東邦大佐倉病院にて実施）の結果解析、(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継続実施（東京歯科大学水道橋病院で実施）と結果途中解析、(3)麻薬の鎮痛耐性の実用的な予防・治療法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が外科開腹術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）ことが示された。研究(2)においては、OPMR1多型のうち、A118Gが、氷水手指浸漬で測定した麻薬フェンタニルの鎮痛効果に影響する（鎮痛効果はAA>AG=GG）ことが示され、またA118Gは術後痛に対するPatient-controlled analgesia (PCA)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）ことが示された。研究(3)においては、これまでの結果に加えて更に、モルヒネの耐性を予防・治療する上で、修治ブシ (PAT) やペンタゾシンがNMDA受容体拮抗薬に比べて、いったん成立したモルヒネ耐性を治療できる能力の高いことが示された。

---

**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動物実験の研究(3)を施行した。