

## 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。麻酔導入前にフェンタニル 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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からフェンタニルの鎮痛効果を評価するとともに、手術後の鎮痛薬としての（患者自己静脈内投与による）術後24時間のフェンタニル必要量を評価し、それらと  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型との関連性を検討した。

研究(3)：マウスにおいて、大量のモルヒネ (10  $\text{mg}/\text{kg}$ ) の連日皮下投与によりモルヒネの鎮痛効果は5～6日で完全に消失する(耐性が発生する)。これに本邦において頻用されている鎮痛性漢方薬の性修治ブシ (PAT) の非鎮痛量やオピオイド鎮痛薬のペンタゾシンの非鎮痛量を連日併用することにより、耐性を予防あるいは治療できるか検討し、その効果を NMDA 受容体拮抗薬の MK-801 と比較した。

## C. 研究結果

研究(1)：2施設併せて 149 症例のデータが集積された。その中で、データ不備( $n=7$ )、腹壁手術( $n=4$ )を除外した外科開腹術症例 138 症例を対象として検討を加えた。この結果、 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型のうち A118G が開腹術中・後の鎮痛薬必要総量に影響する（鎮痛薬必要量は  $\text{GG}>\text{AG}=\text{AA}$  の順に多い）ことが明らかにされた。またハプロタイプ解析では A118G および IVS2+G691C を併せ持つと、オピオイド鎮痛薬必要量が多い（オピオイド鎮痛薬の効果が低い）可能性が示された。研究総括の論文は現在投稿中で

ある。

研究(2)：現時点で 200 症例のデータが集積されているが、初期の 108 症例（年齢 17～47 歳、男女 =40/68 症例）のデータにおいて途中解析を行なった。全例のデータを解析した結果、OPMR1 多型のうち、第1に A118G が、次いで IVS2+691C/G がフェンタニルの手指氷水浸漬試験による鎮痛効果に影響する（フェンタニルの鎮痛効果は前者では  $\text{AA}>\text{AG}=\text{GG}$ 、後者では  $\text{GG}>\text{GC}>\text{CC}$  の順に高い）ことが示された。また A118G が術後痛に対するフェンタニル必要量にも影響する（術後 24 時間内のフェンタニル必要量は  $\text{GG}>\text{AG}>\text{AA}$  の順に多い）ことが示された。以上より、OPMR1 遺伝子の多型のうち、A118G の他型を有する患者では麻薬の効果が弱く、したがって術後の麻薬必要量が多くなることが明白に示された。現在、ハプロタイプ解析も施行中であり、近日中に論文完成予定である。

研究(3)：マウスにおいて PAT やペンタゾシンは、モルヒネの耐性発生を予防し、かつ一旦発生したモルヒネの耐性発生をリバースし、モルヒネの鎮痛効果を回復させた。一方従来から使用されている MK-801 などの NMDA 受容体拮抗薬は、モルヒネの耐性発生を予防できるが、一端発生したモルヒネ耐性はリバースできず、その点で、PAT やペンタゾシンの方が優れていることが示された。PAT と MK-801 はすでに論文出版し、ペンタゾシンの論文は現在投稿中である。

## D. 考察

研究(1)(2)：ヒトにおいてヒト  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型のうち A118G の多型が麻薬の鎮痛効果に影響を与える可能性が示された。また IVS2+G691C の多型もわずかながら影響を与える可能性が示された。これらの結果は、遺伝子解析により個々人の麻薬感受性の相違を予測できる可能性に繋がり、臨床上極めて重要な意味を有す

と思われる。

研究(3): マウスにおいて PAT やペンタゾシンの少量併用投与がモルヒネの耐性発生を予防・治療でき、NMDA 受容体拮抗薬よりも一度発生した多モルヒネ耐性をリバースする効果が高いことが示された。これらの結果は臨床上も大きな意義を有する。なぜなら、従来からモルヒネ耐性の予防効果が示されている NMDA 拮抗薬ケタミンは、精神的副作用が大きく（このため麻薬指定を受けている）、また注射製剤しかないのに対し、修治ブシ (PAT) やペンタゾシンは、副作用も少なく従来より疼痛治療などに幅広く用いられてきた上に、経口投与が可能だからである。長期的にモルヒネ投与を受ける癌性疼痛患者において、これらの薬物の少量の経口併用投与が、長期間のモルヒネ鎮痛効果の維持・強化に役立つ可能性が大いに考えられる。

#### E. 結論

研究(1)(2)においてヒト  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子多型のうち A118G が麻薬鎮痛効果に最も影響する可能性が示された。それよりは影響が小さいが IVS2+691C/G の多型も麻薬鎮痛効果影響する可能性が示された。研究(3)において修治ブシやペンタゾシンがモルヒネ耐性を抑制することが示された。以上の研究結果は麻薬使用上の2つの大きな問題—鎮痛効果の大きな個人差と耐性発生—の解決に大いに役立つ可能性が高いと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shu H, Hayashida M, Huang W, An K, Chiba S, Hanaoka K, Arita H.: The comparison of effects of processed Aconiti tuber, U50488 and MK-801 on the antinociceptive tolerance to morphine. **Journal of Ethnopharmacology** in press.
2. Kasai S, Hayashida M, Sora I, Ikeda K.: Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. **Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol** in press [2007 Nov 13; Epub ahead of print]
3. 林田眞和: 麻薬および類似薬. In: 今日の治療薬(2008年版)(水島 裕編著) 南江堂、東京、2008, pp 939-952. 2008年2月15日
4. 林田眞和: 麻酔薬. In: 今日の治療薬(2008年版)(水島 裕編著) 南江堂、東京、2008, pp953-967. 2008年2月15日
5. 林田眞和: Not a Drop of Blood. **臨床麻酔** 32(1): 3; 2008.
6. Mizuno J, Akune T, Tsuda T, Fukui Y, Otsuji M, Kin N, Saito Y, Orii R, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K.: Time course of systolic and diastolic blood pressure decreases during the preintubation period of anesthesia Induction: Modelling with a logistic function. **Journal of Clinical Anesthesia** 19(7): 497-505; 2007.
7. Li C, Sekiyama H, Hayashida M, Takeda K, Sumida T, Sawamura S, Yamada Y, Arita H, Hanaoka K.: Effects of Topical application of clonidine cream on pain behaviors and spinal Fos protein expression in rat models of neuropathic pain, postoperative pain, and inflammatory pain. **Anesthesiology** 107(3): 486-94; 2007.
8. Ohshima N, Chinzei M, Mizuno K, Hayashida M, Kitamura T, Shibuya H, Hanaoka K.: Transient decreases in Bispectral Index without associated changes in the level of consciousness during photic stimulation in an epileptic patient. **British Journal of Anaesthesia** 98 (1); 100-4; 2007.
9. 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** 21(1); 61-7; 2007.
10. Fukuda K, Hayashida M, Fukunaga A, Kasahara

- M, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y: Pain-relieving effects of intravenous ATP in chronic intractable orofacial Pain: an open-label study. *Journal of Anesthesia* 21(1); 24-30: 2007.
11. Mizuno J, Gauss T, Suzuki M, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K.: Encephalopathy and rhabdomyolysis induced by iotrolan during epiduroscopy. *Canadian Journal of Anesthesia* 54(1); 49-53: 2007.
  12. Shu H, Hayashida M, Chiba S, Sekiyama H, Kitamura T, Hanaoka K, Yamada Y, Arita H.: Inhibitory effect of processed Aconiti tuber on the development of antinociceptive tolerance to morphine: evaluation with a thermal assay. *Journal of Ethnopharmacology* 113(3): 560-3; 2007.
  13. 水野樹, 林田眞和: エピドロスコープによる腰痛治療. *総合臨床* 56(4); 773-774: 2007.
  14. 有田英子, 林田眞和, Haihua Shu H, Hongmeng Xu, 関山裕詩, 花岡一雄: ペインクリニックにおける漢方薬の応用—ブシ剤の基礎研究を中心として—. *麻酔* 56(増刊); S199-S211: 2007.
  15. 林田眞和, 花岡一雄: レミフェンタニル使用上の注意点. *Anesthesia 21 Century* 9(2); 1658-1665: 2007.
  16. 林田眞和, 福田謙一, 福永敦翁, 花岡一雄: アデノシンと痛み. *Anesthesia 21 Century* 9(2); 1694-1699: 2007.
  17. 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(11); 1451-1452: 2007.
  18. 井出康雄, 北村亨之, 関山裕詩, 鎮西美栄子, 矢島直, 林田眞和, 田上恵, 花岡一雄: 腰部交感神経節領域の直線偏近赤外線照射の下肢皮膚温への影響. *麻酔* 56(6); 706-7: 2007.
2. 学会発表
    1. Kin N, Hayashida M, Ono N, Muroya M, Yamada Y.: 'Intermittent Pressure Augmented' RCP and the Derivative of Cerebral Oxygen Saturation. The 2007 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, San Francisco, October 13-17 (October 13), 2007. (*Anesthesiology* 107(3A): A290, 2007).
    2. Chinzei M, Hayashida M, Chinzei T, Sekiyama H, Yamada Y.: Analysis of BIS, Hemodynamics and Heart Rate Variability during Intentional Total Spinal Anesthesia. The 2007 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, San Francisco, October 13-17 (October 14), 2007. (*Anesthesiology* 107(3A): A660, 2007).
    3. Mizuno J, Tsuda T, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K.: Time Course of Blood Pressure Decrease during Anesthesia Induction Is Modeled with Logistic Function. The 2007 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, San Francisco, October 13-17 (October 15), 2007. (*Anesthesiology* 107(3A): A1267, 2007).
    4. Sekiyama H, Sumida T, Asahara M, Hayashida M, Yamada Y.: Sedative and Hypothermic Actions of Dexmedetomidine Topically Administrated in Cream in Mice. The 2007 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, San Francisco, October 13-17 (October 15), 2007. (*Anesthesiology* 107(3A): A1413, 2007).
    5. Sekiyama H, Sumida T, Hayashida M, Sawamura S, Yamada Y.: Site of Action and Alpha2 Adenoceptor Subtypes Involved in Antipruritic Activity of Dexmedetomidine. The 2007 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, San Francisco, October 13-17 (October 13), 2007. (*Anesthesiology* 107(3A): A347, 2007).
    6. 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, October 25, 2007.

7. Ninagawa J, Kin N, Hayashida M, Yamada Y, Konstadt SN.: Drop of cerebral oxygen saturation in pediatrics on CPB start. The 2007 SCA (Society of Cardiovascular Anesthesiologists) Annual Meeting, Montreal, April 21-25 (April 24), 2007. (Anesthesia & Analgesia 104: SCA106, 2007).
8. Kin N, Hayashida M, Ono N, Chinzei M, Yamada Y.: Cerebral oxygen saturation during 'pulsed' retrograde cerebral perfusion. The 2007 SCA (Society of Cardiovascular Anesthesiologists) Annual Meeting, Montreal, April 21-25 (April 22), 2007. (Anesthesia & Analgesia 104: SCA25, 2007).

#### 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, 林田真和, 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

## 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, 6)（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), 阿部 裕美 1), 中野 友美 1), 猪狩 もえ 1), 長島 誠 2),  
田上 恵 2), 福田 謙一 3), 大谷 保和 6), 笠井 慎也 6), 井手 聡一郎 4,6), 林田  
眞和 5), 池田 和隆 6)  
東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学 1), 東邦大学医療センター佐倉病院 2), 東  
京歯科大学水道橋病院 3), 広島国際大学薬学部神経薬理学研究室 4), 埼玉医科大学国際医  
療センター5), 東京都精神医学総合研究所分子精神医学 6)

### [研究要旨]

術後の疼痛感受性や、オピオイド類の投与必要量、鎮痛効果には個人差が存在することが知られている。このような個人差には、様々な遺伝子多型が関係していると考えられる。本研究では、各医療機関の協力を得て、前向き研究では下顎骨切り術後の患者(n=108)から、後ろ向き研究では、外科開腹手術後の患者(n=138)から、血液ゲノムを収集した。収集した血液ゲノムをもちいて、オピオイド標的受容体である $\delta$ オピオイド受容体遺伝子(OPRD1)、 $\kappa$ オピオイド受容体遺伝子(OPRK1)上の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を解析した。さらに解析 SNPs が術後の疼痛感受性、オピオイド類の投与量や鎮痛効果に影響するかを検討した。OPRK1 の SNP (Exon1+77)に関しては、制限酵素断片長法(restriction fragment length polymorphism: RFLP)にて、OPRD1 の SNPs(IVS+18、Exon3+344)、OPRK1 の SNPs(Exon1+411、IVS3+250) は TaqMan PCR 法にてタイピングを行った。前向き研究で、OPRD1 および OPRK1 の上記の SNPs が術後痛指標(フェンタ術中追加投与量, 術後 24 時間以内フェンタ投与量, フェンタ術中追加+術後投与量, 3 時間後 VAS(visual analogue scale), 24 時間後 VAS)および冷水痛み負荷試験(冷水痛み閾値・フェンタ投与前, 冷水痛み閾値・フェンタ投与後, 投与後前後閾値差・%MPE(maximum possible effect))の結果に与える影響を検討した。さらに後ろ向き研究で、OPRD1 および OPRK1 の SNPs が鎮痛薬必要量(術後 24 時間鎮痛薬必要回数, 術後 24 時間鎮痛薬+解熱薬必要回数, ペンタゾシン換算総鎮痛薬量, ペンタゾシン換算総鎮痛薬量(解熱薬含まず))に与える影響を検討した。その結果、後ろ向き研究では、OPRK1 の Exon1+411 が術後 24 時間の鎮痛薬必要回数の個人差に影響することが示唆された。また前向き研究では、OPRD1 の Exon3+344 が術後 3 時間後の主観的な痛みの強さの個人差に影響することが示唆された。

## A. 研究目的

術後痛の緩和は患者の QOL の改善に重要である。モルヒネやフェンタニルを代表とするオピオイド類は強力な鎮痛効果をもち、術後痛に対して広く使用されている。オピオイド類の鎮痛効果、副作用、投与必要量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<sup>1-12</sup>。オピオイド類の鎮痛効果、副作用、投与必要量の個人差に関わる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。

本研究では、術後痛患者を対象に、オピオイド  $\delta$ ・ $\kappa$  受容体遺伝子上の SNPs が疼痛感受性、オピオイド鎮痛効果、投与量の個人差に影響をあたえるかどうかを検討した。

## B. 研究方法

各医療機関より協力を得て、術後痛患者より血液ゲノムサンプルを収集し、同時に疼痛感受性、オピオイドの鎮痛効果、投薬必要量・回数臨床評価を行った。収集した血液ゲノムサンプルよりオピオイド  $\delta$ ・ $\kappa$  受容体遺伝子上の SNPs のタイピングを行った。小林らの多型解析結果<sup>13</sup> (図 1-2) を参考に、LD ブロック情報に基づいて、解析対象 SNPs を選んだ。OPRK1 の SNP (Exon1+77) に関しては、RFLP にてタイピングを行い、残りの SNPs に関しては TaqMan PCR 法にてタイピングを行った。前向き研究では下顎骨切り術後患者(n=108) を対象とし(表 1)、SNPs が術後痛指標(フェンタ術中追加投与量, 術後 24 時間以内フェンタ投与量, フェンタ術中追加+術後投与量, 3

時間後 VAS(visual analogue scale), 24 時間後 VAS)、冷水痛み負荷試験の結果(冷水痛み閾値・フェンタ投与前, 冷水痛み閾値・フェンタ投与後, 投与後前後閾値差・%MPE(maximum possible effect))に影響するかを検討した。さらに後ろ向き研究では外科的開腹術後の患者(n=138)を対象とし(表 2、3)、SNPs が鎮痛薬投与量(術後 24 時間鎮痛薬必要回数, 術後 24 時間鎮痛薬+解熱薬必要回数, ペンタゾシン換算総鎮痛薬量, ペンタゾシン換算総鎮痛薬量(解熱薬含まず))に影響するかを検討した。

統計解析方法は術後痛の前向き研究では独立変数を SNPs と性別に、従属変数を寒冷痛み負荷試験の結果および術後痛指標に、共変量を body mass index (BMI) にして共分散分析を行った。後ろ向き研究では独立変数を SNPs と性別に、従属変数を鎮痛薬必要量個人差指標に、共変量を年齢, 手術時間にして共分散分析を行った。有意であった場合、post-hoc test は scheffe 法または LSD 法にて行った。統計解析はすべて SPSS ソフトウェアを用いた。いずれも  $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

## C. 研究結果

### 1) 前向き研究

OPRK1 の Exon1+411 を除くすべての SNPs のアレル頻度において、ハーディ・ワインバーク平衡が成立していた。性別は、冷水痛み負荷試験の結果(冷水痛み閾値・フェンタ投与後, 投与後前後閾値差・%MPE) に有意な影響を与えた(共分散分析:  $p < 0.05$ )。女性では、フェンタニル投与後の冷水痛み閾値および%MPE が有意に低かった(図 3)。

OPRK1のSNPsと、術後痛指標および冷水痛み負荷試験の結果とに有意な関連はみられなかったが、OPRD1のSNPsに関しては、Exon3+344と術後3時間後の痛みのVASとに有意な関連がみられた(共分散分析: $p < 0.01$ )。G/Gの患者はA/A・A/Gの患者に比較して、術後3時間後・痛みの強さのVASが有意に大きかった(図4)。

## 2) 後ろ向き研究

すべてのSNPsのアレル頻度において、ハーディ・ワインバーグ平衡が成立していた。年齢と鎮痛薬必要量には、有意な相関がみられた(相関係数 $r=0.18811$   $p < 0.05$ )。年齢が高くなるにつれて、ペンタゾシン換算総鎮痛薬投与量が減少する傾向にあった(図5)。OPRD1のSNPsと鎮痛薬必要量とに有意な関連はみられなかった。一方でOPRK1のSNPsに関しては、Exon1+411と術後24時間鎮痛薬必要回数、および術後24時間鎮痛薬+解熱薬必要回数とに有意な関連がみとめられた(共分散分析: $p < 0.05$ )。C/Aの患者はC/Cの患者に比較して術後24時間鎮痛薬必要回数が有意に多かった(図6)。

## D. 考察

前向き研究ではOPRD1のExon3+344が術後3時間後の主観的痛みの強さに影響することが分かった。そのためOPRD1のExon3+344が術後痛の強さの個人差に関与している可能性がある。OPRD1のExon3+344は、nonsynonymous SNPであるため、受容体そのものの機能を変化させる可能性は少ないが、mRNAの安定性に関与している可能性があるため、今後このSNPがOPRD1の機能にどのような影響を及ぼすかを検討することが、本研究果に意義を

もたせるために重要であると考えられる。術後痛を対象とした後ろ向き研究では、OPRK1のExon1+411が鎮痛薬投与回数に有意な影響を及ぼす可能性が示された。OPRK1のExon1+411もnonsynonymous SNPであるが、今後このSNPに関しても、機能解析をすすめていくことが重要と考えられる。さらに手術部位による疼痛や鎮痛への影響も考えられるため、さらに例数を増やし、統計学的に解析する必要があると考えられる。

## E. 結論

今回の研究で、オピオイド $\delta \cdot \kappa$ 受容体遺伝子上のSNPsが、疼痛感受性やオピオイドの投与量の個人差に影響している可能性が示唆された。今後はさらに例数を増やし、関連のあったSNPsの機能解析や、これらのSNPsを使って有効なオピオイドの選択および投薬量の決定が可能かを、介入研究で明らかにすることが重要であろう。

## 【参考文献】

- 1) Bruehl S, Chung O, Donahue BS et al. Anger regulation style, postoperative pain, and relationship to the A118G mu opioid receptor gene polymorphism: a preliminary study. J Behav Med 2006; 29:161-169.
- 2) Campa D Gioia A, Tomei A et al. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 Gene Polymorphisms With Morphine Pain Relief. Clin Pharmacol Ther. 2007.
- 3) Chou WY, Wang CH, Liu PH et al. Human opioid receptor A118G

- polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:334-337.
- 4) Chou WY, Yang LC, Lu HF et al. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:787-792.
- 5) Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:316-324.
- 6) Janicki PK, Schuler G, Francis D et al. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth Analg*. 2006; 103:1011-1017.
- 7) Lötsch J, Skarke C, Liefhold J et al. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:983-1013.
- 8) Nagashima M, Katoh R, Sato Y et al. Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11:115-123.
- 9) Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 2007; 130:25-30.
- 10) 池田和隆, 大谷保和, 西澤大輔. 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* 2005; 63:463-466.
- 11) 井手総一郎, 南雅文, 佐藤公道. 報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序. *日本薬理学雑誌* 2005; 125:11-15.
- 12) 小林秀昭, 曾良一郎.  $\mu$ オピオイド受容体(OPRM1)遺伝子多型. *分子精神医学* 2005; 5:64-74.
- 13) Kobayashi H, Hata H, Ujike H et al. Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141:482-486.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Doi, N., Itokawa, M., Hoshi, Y., Arai, M., Furukawa, A., Ujike, H., Sora, I., and Yoshikawa, T.: A resistance gene in disguise for schizophrenia? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144(2):165-173(2007)
- Okuyama, K., Ohwada, K., Sakurada, S., Sato, N., Sora, I., Tamura, G., Takayanagi, M., and Ohno, I.: The distinctive effects of acute and chronic psychological stress on airway



- inflammation in a murine model of allergic asthma. **Allergology International** 56(1):29-35(2007)
3. Harburg, GC., Hall, FS., Harrist, AV., Sora, I., Uhl, GR. and Eisch, AJ.: Knockout of the mu opioid receptor enhances the survival of adult-generated hippocampal granule cell neurons. **Neuroscience** 144(1):77-87(2007)
  4. Numachi, Y., Shen, H., Yoshida, S., Fujiyama, K., Toda, S., Matsuoka, H., Sora, I., and Sato, M.: Methamphetamine alters expression of DNA methyltransferase 1 mRNA in rat brain. **Neuroscience Letters** 414: 213–217(2007)
  5. Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, FS., Uhl, GR., and 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)
  6. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Miyatake, R., Shirayama, Y., 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., and Iyo, M.: Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. **American Journal of Psychiatry** 164: 1105-1114(2007)
  7. Ikeda, M., Ozaki, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kishi, T., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., and Iwata, N.: Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. **Genes Brain Behav** 6 (1):107-112 (2007)
  8. Yamamoto, H., Kamegaya, E., Hagino, Y., Imai, K., Fujikawa, A., Tamura, K., Enokiya, T., Yamamoto, T., Takeshima, T., Koga, H., Uhl, GR., Ikeda, K., and Sora, I.: Genetic deletion of vesicular monoamine transporter-2 (VMAT2) reduces dopamine transporter activity in mesencephalic neurons in primary culture. **Neurochemistry International** 51: 237–244(2007)
  9. Numachi, Y., Ohara, A., Yamashita, M., Fukushima, S., Kobayashi, H., Hata, H., Watanabe, H., Hall, FS., Lesch, KP., Murphy, DL., Uhl, GR. and Sora, I.: Methamphetamine-induced hyperthermia and lethal toxicity: role of the dopamine and serotonin transporters. **Eur J Pharmacol** 572: 120-128(2007)
  10. Job, MO., Tang, A., Hall, FS., Sora, I.,

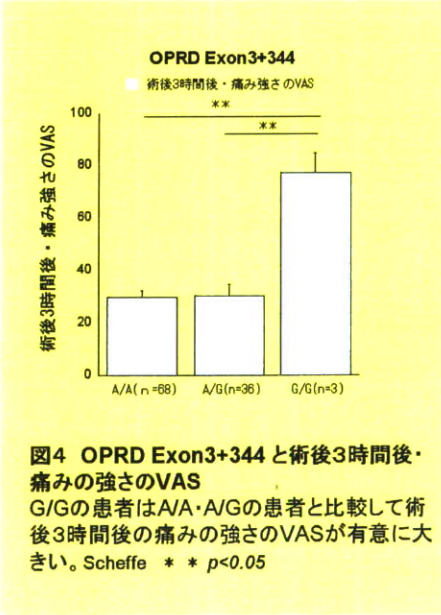
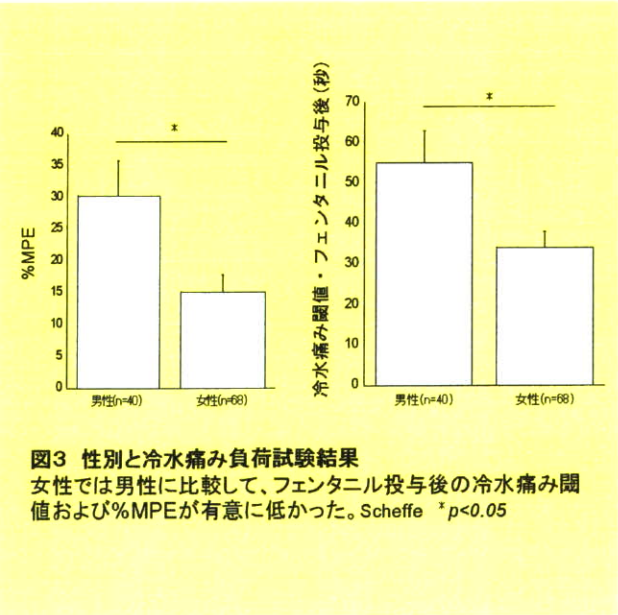
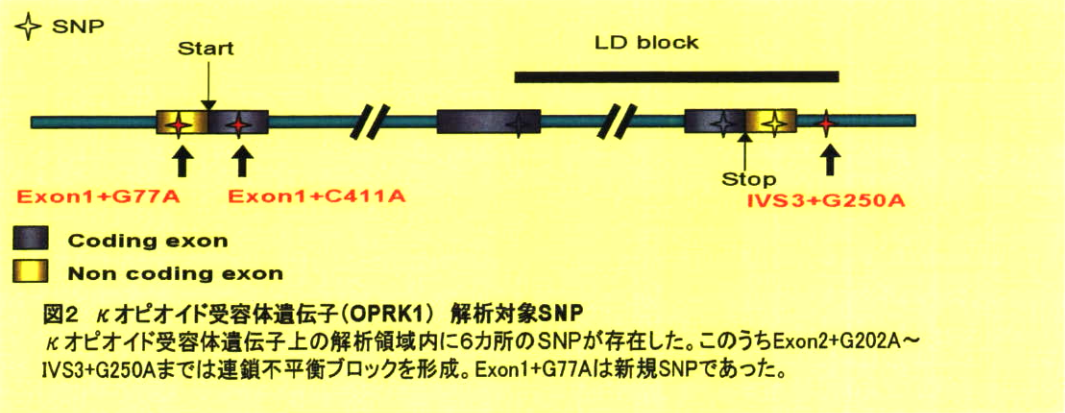
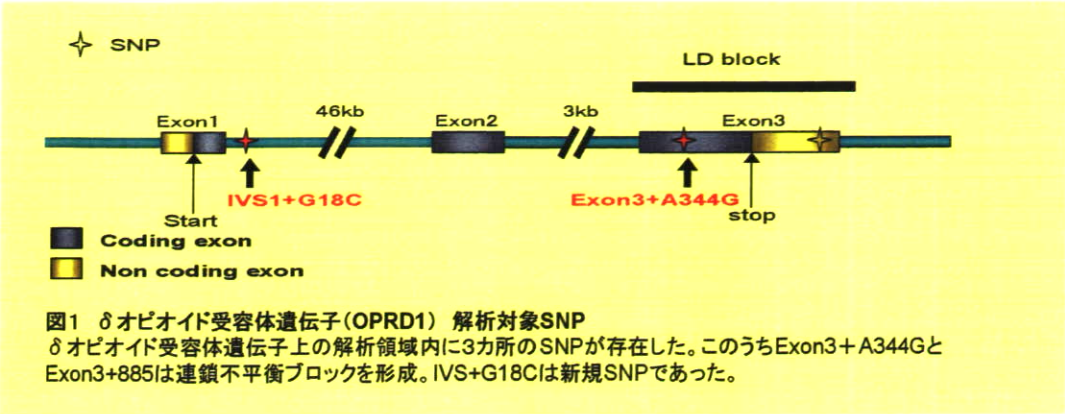
- Uhl, GR., Bergeson, SE., and Gonzales, RA.: Mu opioid receptor regulation of ethanol-induced dopamine response in the ventral striatum: evidence of genotype specific sexual dimorphic epistasis. **Biol Psychiatry** 62 (6): 627–634 (2007)
11. Arai, M., Obata, N., Kockelkorn, TT., Yamada, K., Toyota, T., Haga, S., Yoshida, Y., Ujike, H., Sora, I., Ikeda, K., Yoshikawa, T., and Itokawa, M.: Lack of association between polymorphisms in the 5' upstream region of the *DISC1* gene and mood disorders. **Psychiatric Genetics** 17(6):357 (2007)
  12. Kishimoto, M., Ujike, H., Motohashi, Y., Tanaka, Y., Okahisa, Y., Kotaka, T., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Hori, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S.: The dysbindin gene (*DTNBP1*) is associated with methamphetamine psychosis. **Biol Psychiatry** 15;63(2):191-196 (2008)
  13. Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Kishimoto, M., Okahisa, Y., Kotaka, T., Harano, M., Inada, T., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: The glycine transporter 1 gene (*GLYT1*) is associated with methamphetamine-use disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** 5;147(1):54-8 (2008)
  14. Kasai, S., Hayashida, M., Sora, I., and Ikeda, K.: Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opiates. **Archives of Pharmacology in press**
  15. Uhl, GR., Drgon, T., Liu, QR., Johnson, C., Walther, D., Ujike, H., Komiyama, T., Harano, M., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iyo, M., Iwata, N., Yamada, M., Sora, I., Chen, CK., Liu, HC., and Lin, SK.: Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from two samples. **Arch Gen Psychiatry in press**
  16. Otani, K., Ujike, H., Sakai, A., Okahisa, Y., Kotaka, T., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Reduced CYP2D6 activity is a negative risk factor for methamphetamine dependence. **The American Journal of Psychiatry in press**
  17. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Miyatake, R., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., and Iyo, M.: Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr**

*Genet in press*

18. 曾良一郎: オピオイド受容体 Opioid receptor. In: KEY WORD 精神, 第4版, (樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 宮岡等編): 150-151, 先端医学社, 東京 (2007)
  19. 曾良一郎: 薬物依存の分子病態. 実験医学 25(13):179-184(2007)
  20. 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ポーター. 日本薬理学雑誌 130(6):450-454(2007)
  21. 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. シンポジウム4 AD/HD 研究の新機軸-基礎と臨床のクロストーク-. 脳と精神の医学 18(4):279-283(2007)
2. 学会発表
1. Ezaki, N., Nakamura, K., Sekine, Y., Iyo, M., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., and Mori, N.: Association analysis of 5-HT1PR variants with methamphetamine psychosis in Japanese populations. The First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting in collaboration with The International Society for Neurochemistry / The American Society for Neurochemistry, Hyatt Regency Merida, Merida, Mexico[2007/8/14-17]
  2. Kotaka, T., Ujike, H., Morita, Y., Kishimoto, M., Okahisa, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Kuroda, S.: Association study between the casein kinase 1 epsilon gene and methamphetamine dependence The First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting in collaboration with The International Society for Neurochemistry / The American Society for Neurochemistry, Hyatt Regency Merida, Merida, Mexico[2007/8/14-17]
  3. Okahisa, Y., Ujike, H., Kishimoto, M., Kotaka, T., Morita, Y., Morio, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Kuroda, S.: Association study between the neuropeptide Y gene and patients with methamphetamine dependence/psychosis The First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting in collaboration with The International Society for Neurochemistry / The American Society for Neurochemistry, Hyatt Regency Merida, Merida, Mexico[2007/8/14-17]
  4. Kinoshita, Y., Ikeda, M., Ujike, H., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kishi, T., Kawashima, K., Ohkouchi, T., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y.,

- Iyo, M., Sora, I., Aleksici, B., and Iwata, N.: Association study of the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) and methamphetamine use disorder in the Japanese population. The First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting in collaboration with The International Society for Neurochemistry / The American Society for Neurochemistry, Hyatt Regency Merida, Merida, Mexico[2007/8/14-17]
5. Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., Ozaki, N., and Iwata, N.: No association between alpha4 and beta2 subunit of neuronal nicotinic acetylcholine receptors genes and Methamphetamine use disorder in the Japanese population. The First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting in collaboration with The International Society for Neurochemistry / The American Society for Neurochemistry, Hyatt Regency Merida, Merida, Mexico[2007/8/14-17]
  6. Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., Ozaki, N., and Iwata, N.: No association between Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene and Methamphetamine use disorder in the Japanese population. The First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting in collaboration with The International Society for Neurochemistry / The American Society for Neurochemistry, Hyatt Regency Merida, Merida, Mexico[2007/8/14-17]
  7. Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., Ozaki, N., and Iwata, N.: No association between Prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) and Methamphetamine use disorder in the Japanese population. The First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting in collaboration with The International Society for Neurochemistry / The American Society for Neurochemistry, Hyatt Regency Merida, Merida, Mexico[2007/8/14-17]
  8. Perona, M.T.G., Waters, S., Hall, FS., Sora, I., Murphy, DL., Lesch, KP., Caron, MG., and Uhl, GR.: The effects of DAT, NET and SERT gene knockout in animal models of depression. The Society for Neuroscience (SFN) 37th Annual Meeting, San Diego , USA [2007/11/6]
  9. Komatsu, H., Ohara, A., Hattori, H., Abe, H., Hall, F.S., Uhl, GR., and Sora,

- I.: Chronic social defeat stress induced behavioral and neurochemical changes in mu opioid receptor knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 37th Annual Meeting, San Diego, USA [2007/11/7]
10. Komatsu, H., Ohara, A., Hattori, H., Abe, H., Hall, F., Uhl, G., and Sora I.: Decreased psychosocial stress response in mu opioid receptor knockout mice. The 1st International Conference of Tohoku Neuroscience GCOE, Zao, Japan [2008/1/23-24]
11. 岡久祐子、氏家寛、岸本真希子、小高辰也、森尾亜希子、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、堀達、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：ニューロペプチドY遺伝子多型と覚せい剤依存症/精神病の関連研究. 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, 札幌[2007/7/11-13]
12. 岸本真希子、氏家寛、岡久祐子、小高辰也、森尾亜希子、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、堀達、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：FZD3 遺伝子は精神病に関連する. 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, 札幌[2007/7/11-13]
13. 小高辰也、氏家寛、岸本真希子、岡久祐子、森田幸孝、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、堀達、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：Casein Kinase 1 Epsilon 遺伝子と覚醒剤依存症との関連研究. 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, 札幌[2007/7/11-13]
14. 小松浩、小原可久、服部寿妃、安部裕美、畑春実、曾良一郎：Chronic social defeat stress におけるオピオイド神経伝達の役割. 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, 札幌 [2007/7/11-13]
15. 井手聡一郎、南雅文、石原熊寿、George R Uhl、佐藤公道、曾良一郎、池田和隆：mu 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(JNRC), 札幌 [2007/9/1]
- 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  
なし



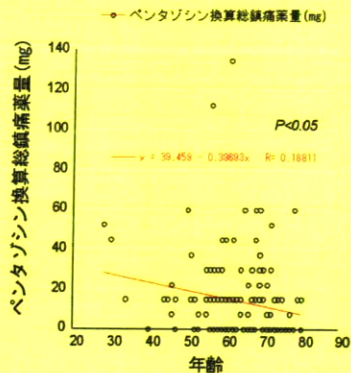


図5 年齢とペンタゾシン換算総鎮痛薬量  
年齢と鎮痛薬必要量との間に有意な相関がみられた。高年齢ほど鎮痛薬必要量が少なかった。  
Pearson  $p < 0.05$

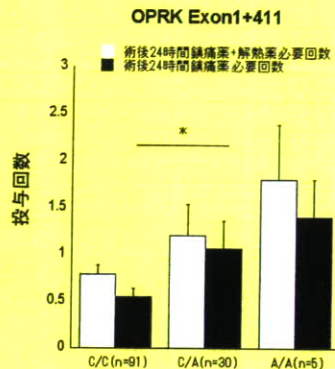


図6 OPRK Exon1+411と鎮痛薬投与回数  
C/Aの患者はC/Cの患者に比較して術後24時間の鎮痛薬必要回数が有意に多かった。  
LSD \*  $p < 0.05$

表1 下顎骨切り手術患者 (n=108)

	男性 (n=40)	女性 (n=68)	全体 (n=108)
手術時間(分)	103.3±2.2	107.3±2.5	105.8±1.8
麻酔時間(分)	167.9±3.5	166.2±2.9	166.8±2.2
年齢(年)	23.6±0.9	25.7±0.8	24.9±0.6
身長(cm)	173.1±0.9***	159.2±0.6	164.3±0.8
体重(kg)	66.5±0.9***	53.2±0.8	58.1±0.9

表2 外科的開腹手術患者 (n=138)

	男性 (n=80)	女性 (n=58)	全体 (n=138)
手術時間(分)	228.3±12.1	219.2±11.1	224.5±8.4
年齢(年)	64.8±0.9	61.7±1.5	63.5±0.8
身長(cm)	162.6±0.7***	152.2±0.7	158.3±0.7
体重(kg)	60.1±1.0***	51.4±1.2	56.5±0.8

表3 手術部位内訳(n=138)

胃	67
大小腸	55
肝胆	8
膵十二指腸	4
腎	2
大動脈	2

## 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

分担研究者： 長島誠（東邦大学医療センター佐倉病院・外科）

研究協力者： 森山彩子、杉下雄為、瓜田祐、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、木下敬弘、加藤良二（東邦大学医療センター佐倉病院・外科）

甲田賢一郎、大高利人、原田雅樹、菅野敬之、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵（東邦大学医療センター佐倉病院・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]

開腹手術の術後は、オピオイドを用いて疼痛治療を行うことが主流となっている。ミューオピオイド受容体、GIRK チャンネル、CYP2D6 等、鎮痛に関連する遺伝子群の多型を解析することによって、オピオイドによる鎮痛効果の発揮、副作用の出現と、鎮痛関連遺伝子の多型との相関を明らかにすることを本研究の目的としている。鎮痛関連遺伝子の多型解析から、オピオイドの鎮痛効果、副作用の出現を、オピオイド投与前に予測することが可能となれば、個々人に合った適切なテーラーメイド疼痛治療、緩和医療が可能となる。

---

### A. 研究目的

癌性腹膜炎や骨転移、肺転移等、癌の進行に伴う末期癌患者に出現する癌性疼痛、開腹術後の急性疼痛は激しく、患者の QOL を低下させ、肉体的・精神的な苦痛をもたらす。モルヒネやフェンタニルなどの強オピオイドは強い鎮痛効果を発揮し、癌性の疼痛や術後の急性疼痛に対して、広く実地臨床の現場で用いられている。しかし、日本においては患者 1 人あたりのモルヒネ使用量が、欧米諸国の 5 分の 1 から 10 分の 1 とまだまだ少なく、適切で有効な疼痛・緩和医療が実現していないのが現状である。さらに、オピオイドの鎮痛効果の発揮や副作用の発現には、個人差が大きく、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 倍の開きがあることが指摘されている。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ため、個々の患者に対して適切で有効な投与量を設定することは、早急に臨床の現場で解決されなければならない課題である。マウスにおいてもヒトにおいても、鎮痛に関連する遺伝子群に遺伝子多型が存在することはすでに報告されており、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、同様の相関を解明することができれば、オピオイド投与前の各患者の遺伝子型の解析から、オピオイドの



鎮痛効果や副作用の出現を予測することが可能となり、薬物感受性の個人差に応じた適切な鎮痛薬の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強度、あるいはオピオイドや補助鎮痛薬の必要量と、患者の遺伝子型との相関性を検討し、テーラーメイド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。

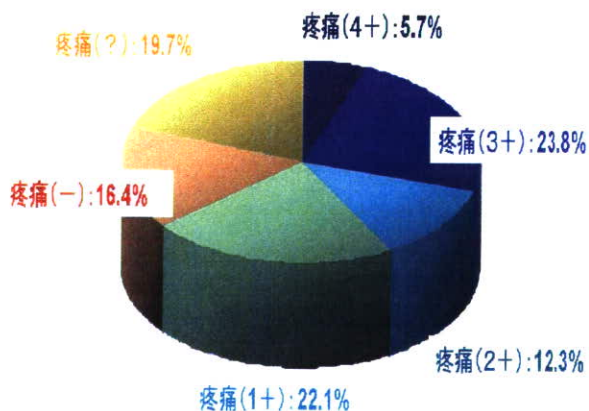
## B. 研究方法

東邦大学医療センター佐倉病院において外科開腹手術を受け、術後にオピオイドを用いた持続硬膜外麻酔によって疼痛管理を行った患者の中で、研究協力に同意したものを対象とし、後ろ向き研究を行っている。硬膜外麻酔は、手術創が上腹部正中切開の場合は胸椎 8/9、下腹部正中切開の場合は胸椎 10/11 からカテーテルを挿入し、頭側に 5-6cm 進めて留置している。硬膜外腔からクエン酸フェンタニル、あるいは塩酸モルヒネと塩酸ロピバカインを持続投与することによって鎮痛を行っている。十分な鎮痛が得られない場合は、適宜、補助鎮痛薬を投与し対応している。まず、各患者に研究への協力の可能性を打診する。研究に協力する意志のある患者のみが、本人の自由意思に基づいて研究協力の意志、住所、氏名の 3 情報を提供する。研究協力の意志を伝えた患者には、研究の趣旨説明を行い、自由意思によって研究協力に文書同意したものを被験者とする。被験者は、口腔粘膜あるいは血液によって、遺伝子解析用の試料を提供する。個人情報管理者が連結可能匿名化した上で、試料からゲノム DNA の精製を行う。匿名化されたゲノム DNA サンプルを用いて、遺伝子型の解析を行い厳重に保管する。ミューオ

ピオイド受容体遺伝子の多型を解析、その他、GIRK チャンネル等、鎮痛に関わる重要な遺伝子群についても解析する。しかる後に、年齢、性別、体格、手術術式、硬膜外オピオイドの使用有無、術後 24 時間の補助鎮痛薬必要量あるいは回数、術後疼痛の強度の指標、および硬膜外オピオイドの副作用などの診療情報を収集し、遺伝子多型の解析結果と対応させる。その上で、遺伝子型と診療情報との相関関係を統計的に解析する。

## C. 研究結果

現在までに約 100 例のサンプルを収集し、ゲノム DNA の精製、鎮痛関連遺伝子群の遺伝子多型の解析が終了した。遺伝子多型の解析結果と様々な診療情報に対応させ、相関関係の統計学的な解析を行っている。その結果、オピオイドの鎮痛効果と相関するミューオピオイド受容体遺伝子多型の存在が示唆されている。



術後硬膜外オピオイドによる鎮痛効果の相違

## D. 考察

本研究の遂行により、個々人におけるオピオイドの鎮痛効果を発揮する作用強度について、遺伝子多型を解析することによって、迅速かつ効率的に予測する方法が見出され、テーラーメイド疼痛・緩和治療法の実現に向けて道が開か

れることが期待される。具体的には、オピオイド作用強度予測用遺伝子キットの開発準備が整うと考えられる。

## E. 結論

さらに 100 例のサンプルを収集することを目標とする (合計で 200 例)。引き続き、遺伝子多型解析と診療情報の収集を継続する。論文を執筆し、研究成果を発表する。腹腔鏡下胆嚢摘出術に対する前向き研究、癌性疼痛や化学療法時の神経因性疼痛に対しても鎮痛関連遺伝子の多型解析の実施に向けて準備を開始する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K.: Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? **Current Pain and Headache Reports** 11: 115-123, 2007
2. Sugishita Y, Nagashima M, Ooshiro M, Urita T, Moriyama A, Yoshida Y, Tanaka H, Nihon-Yanagi Y, Koide K, Wakabayashi M, Ueda T, Yamaguchi M, Katoh R.: Fournier's gangrene progressing from the buttocks to the scrotum following a perianal abscess: report of a case. **Journal of Infection and Chemotherapy** 14: 56-58, 2008

### 2. 学会発表

1. Nihon-Yanagi Y, Youngjin Park, Moriyama A, Urita T, Yoshida Y, Tanaka H, Sugishita Y, Nagashima M, Ooshiro M, Katoh R, Murano T.: The expression of Toll-like receptor 4 in carcinoma 17<sup>th</sup> Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53<sup>rd</sup> Annual Congress of the Japan Section, Kyoto, Japan, June 9-10,

2007

2. Ooshiro M, Urita T, Yoshida Y, Moriyama A, Tanaka H, Sugishita Y, Nihon-yanagi Y, Nagashima M, Youngjin Park, Katoh R.: 2 cases of the Fourier's gangrene that drainage as primary care was effective 17<sup>th</sup> Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53<sup>rd</sup> Annual Congress of the Japan Section, Kyoto, Japan, June 9-10, 2007
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. 57<sup>th</sup> Annual meeting, The American Society of Human Genetics, San Diego, CA, U.S.A., October 23-27, 2007
4. Tagami M, Satoh Y, Kohda K, Harada M, Sugano T, Ide Y, Nagashima M, Ikeda K.: Sequence variations in the mu-opioid receptor gene associated with sensitivity to opiates. 15<sup>th</sup> ASEAN Congress of Anesthesiologists Pattaya, Thailand, November 10-13, 2007
5. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次、朴英進、加藤良二 非小細胞肺癌における転移・再発・予後、抗癌剤感受性の検討—免疫組織染色と E G F R 遺伝子解析を用いて 第 107 回日本外科学会定期学術集会、大阪、平成 19 年 4 月 11-13 日
6. 大城充、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、長島誠、小出一樹、若林巳代次、朴英進、加藤良二 高齢者の消化器悪性腫瘍手術の成績 第 107 回日本外

科学会定期学術集会、大阪、平成 19 年 4 月  
11-13 日

第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会、  
東京、平成 19 年 7 月 18-20 日

7. 長島誠、杉下雄為、大城充、加藤良二 手術を施行し診断された肺放線菌症の 2 例 第 24 回日本呼吸器外科学会総会、横浜、平成 19 年 5 月 17-19 日
8. 杉下雄為、長島誠、大城充、加藤良二 胸部異常影で発見された Castleman's tumor の 1 例 第 24 回日本呼吸器外科学会総会、横浜、平成 19 年 5 月 17-19 日
9. 杉下雄為、長島誠、瓜田祐、加藤良二、川島辰男、亀田典章 非小細胞肺癌における再発・予後の検討：免疫組織染色と EGFR 変異を用いて 第 130 回東邦医学会例会、東京、平成 19 年 6 月 14-15 日
10. 二本柳康博、大城充、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、長島誠、若林巳代次、朴英進、加藤良二、蛭田啓之、亀田典章 大腿部リンパ節腫脹を契機に発見されたネコ引っかき病の 1 例 第 32 回日本外科系連合学会学術集会、東京、平成 19 年 6 月 22-23 日
11. 杉下雄為、長島誠、瓜田祐、森山彩子、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、朴英進、加藤良二 非小細胞肺癌における免疫組織学的検討と EGFR 遺伝子解析からの治療方針、再発・予後の評価 第 16 回日本癌病態治療研究会、東京、平成 19 年 6 月 27-28 日
12. 二本柳康博、朴英進、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、杉下雄為、長島誠、大城充、若林巳代次、加藤良二、村野武義 消化器癌における Toll-like receptor 4 の発現について
13. 杉下雄為、長島誠 非小細胞肺癌における免疫組織学的検討と EGFR 遺伝子解析からの治療方針、再発、予後の評価 第 15 回共同研究推進談話会、千葉、平成 19 年 9 月 6 日
14. 市川大輔、杉下雄為、瓜田祐、長島誠、石渡誉朗、森山彩子、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、朴英進、川嶋健吾、川島辰男、蛭田啓之、亀田典章、加藤良二 血気胸を契機に発見された線維形成型悪性中皮腫の一例 第 52 回千葉県外科医会、千葉、平成 19 年 9 月 22 日
15. Makoto N, Ryoji K, Kensuke K. Molecular analyses of ING family genes. 第 66 回日本癌学会学術総会、横浜、平成 19 年 10 月 3-5 日
16. 加藤良二、大城充、長島誠、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、二本柳康博、杉下雄為、田中宏、小出一樹、木下敬弘、朴英進 TS-1 と PSK の併用効果：動物実験モデルにおける検討 第 20 回日本バイオセラピー学会学術集会総会、札幌、平成 19 年 10 月 11-12 日
17. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、蛭田啓之、亀田典章、佐藤貴史、脇田久、加藤良二 胃癌と胃悪性リンパ腫を合併した 1 例 第 27 回千葉胃癌研究会、千葉、平成 19 年 10 月 12 日
18. 長島誠、杉下雄為、瓜田祐、大城充、吉田豊、森山彩子、田中宏、二本柳康博、朴英進、加藤良二 遺伝子多型解析によるテーラーメイド疼痛治療法の開発 第 45 回日本癌治療学会総会、京都、平成 19 年 10 月 24-26 日

19. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、朴英進、加藤良二 非小細胞肺癌における EGFR 蛋白質発現および EGFR 遺伝子解析の検討 第 45 回日本癌治療学会総会、京都、平成 19 年 10 月 24-26 日
20. 瓜田祐、長島誠、杉下雄為、大城充、森山彩子、吉田豊、田中宏、二本柳康博、朴英進、加藤良二 ティッシュマイクロアレイを用いた肺腺癌手術症例の免疫組織学的検討 第 45 回日本癌治療学会総会 (優秀発表)、京都、平成 19 年 10 月 24-26 日
21. 加藤良二、大城充、長島誠、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、二本柳康博、杉下雄為、田中宏、小出一樹、朴英進 TS-1 と PSK の併用効果:動物実験モデルにおける検討(2) 第 45 回日本癌治療学会総会、京都、平成 19 年 10 月 24-26 日
22. 大城充、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、二本柳康博、杉下雄為、田中宏、長島誠、小出一樹、朴英進、加藤良二 FOLFOX 療法中の神経因性疼痛に対する治療-第 2 報- 第 45 回日本癌治療学会総会、京都、平成 19 年 10 月 24-26 日
23. 大城充、吉田豊、田中宏、杉下雄為、長島誠、小出一樹、若林巳代次、山口宗之、木下敬弘、加藤良二 オキサリプラチン (I-OHP) 使用時の末梢神経障害による疼痛に対してのオキシコドン (Oxycodone) の有効性 第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、平成 19 年 11 月 2-3 日
24. 長島誠、杉下雄為、瓜田祐、森山彩子、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、木下敬弘、朴英進、加藤良二 テーラーメイド疼痛治療法開発のための鎮痛関連遺伝子多型の開発 第 48 回日本肺癌学会総会、名古屋、平成 19 年 11 月 8-9 日
25. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、瓜田祐、吉田豊、田中宏、二本柳康博、大城充、朴英進、蛭田啓之、亀田典章、加藤良二 EGFR 遺伝子変異解析と臨床治療効果の検討 第 48 回日本肺癌学会総会、名古屋、平成 19 年 11 月 8-9 日
26. 瓜田祐、長島誠、杉下雄為、蛭田啓之、亀田典章、加藤良二 EGFR 遺伝子変異を認めた原発不明腺癌の 1 例 第 48 回日本肺癌学会総会、名古屋、平成 19 年 11 月 8-9 日
27. 森山彩子、長島誠、瓜田祐、杉下雄為、川島さやか、川島辰男、蛭田啓之、亀田典章、加藤良二 Gefitinib 治療中に治療抵抗性を示し、EGFR 薬剤耐性変異を認めた 1 例 第 48 回日本肺癌学会総会、名古屋、平成 19 年 11 月 8-9 日
28. 木下敬弘、吉田豊、森山彩子、瓜田祐、杉下雄為、田中宏、二本柳康博、長島誠、大城充、加藤良二 胃癌に対する腹腔鏡補助下幽門側胃切除術 (LADG) の標準手技 第 61 回東邦医学会総会、東京、平成 19 年 11 月 8-9 日
29. Kato R, Ooshiro M, Nagashima M, Moriyama A, Urita T, Yoshida Y, Nohonyanagi Y, Tanaka H, Sugishita Y, Koide K, Kinoshita T, Park Young Jin. TS-1 と PSK の併用効果:動物実験モデルにおける検討 / Effect of TS-1 and PSK combination therapy: a study in animal model.