

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17-19年度

総合研究報告書

主任研究者 池田 和隆

平成20(2008)年 4月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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) 麻薬の鎮痛耐性治療に関する基礎的研究 (4) 超短時間作動性麻薬ミフェンタニルの急性鎮痛耐性発生に関する基礎的研究 林田眞和	-----	23
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	-----	31
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	-----	53
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	-----	71
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	-----	76
7. 5-HT関連遺伝子多型と痛覚感受性との関連研究 岩橋和彦	-----	80

8. 癌性疼痛治療個人差に関する研究 下山直人	-----	85
9. テーラーメイド疼痛治療法開発のための μ オピオイド受容体遺伝子多型解析と覚醒剤依存との相関解析、 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	-----	90
10. 遺伝子多型検出法の確立 古閑比佐志	-----	108
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	-----	118
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	129
IV. 研究協力者氏名一覧	-----	158

## I. 総合研究報告

## 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た。3年間の研究をとおして、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蛋白質活性化型内向き整流性カリウム (GIRK) チャンネル、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

## 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

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。

## 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 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

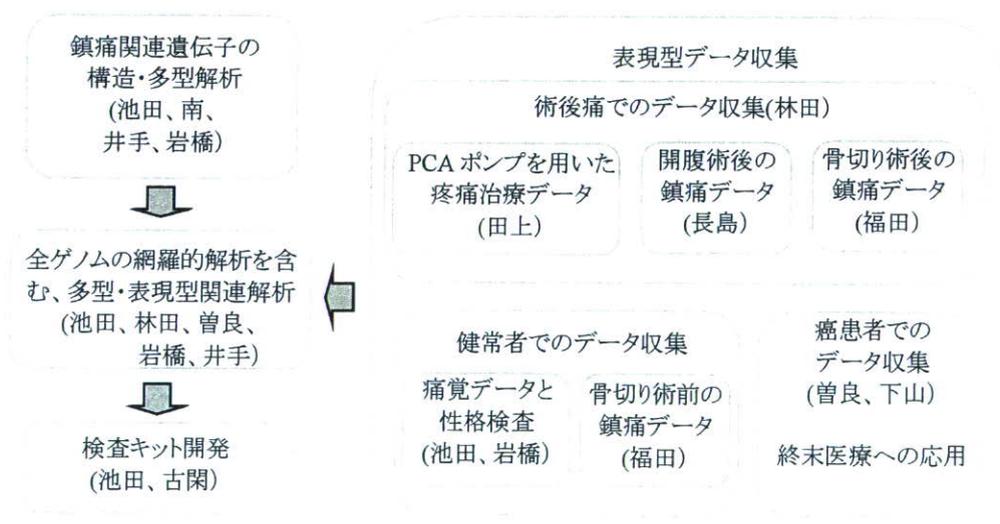


図 1: 研究項目と分担

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についても多型の同定と、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

## 「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」3年間のまとめ

### 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、大谷保和、長谷川準子、萩野洋子、西明紀、韓文華、繁田悦宏、五十子将史、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)

#### 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

ミューオピオイド受容体および G タンパク質活性化型内向き整流性カリウム(GIRK)チャ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。

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

ミューオピオイド受容体遺伝子では5つのタグSNP、GIRKチャンネルサブユニットではGIRK2のプロモーター領域およびエキソン領域にそれぞれ1つのタグSNP、GIRK3ではアミノ酸置換を伴う多型を同定した。CYP2D6では日本人で解析すべき多型箇所を確認した。

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。

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。具体的な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、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との間の関連を見出した。

ミューオピオイド受容体に関しては、5つのタグSNPの内、A118G多型がG/G型の患者群は、そうでない遺伝子型の患者群と比べて有意に鎮痛薬投与回数、投与量が多いことが見出された。また、5つのタグSNPのハプロタイプ解析により、ハプロタイプと鎮痛薬感受性が関連することが明らかとなった。詳細は林田の報告箇所に記載。

GIRKチャンネルに関しては、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。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。

POMC遺伝子に関しては、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、 $P=0.004$ 、 $P=0.006$ )。

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判定法を確立し、さらにその後その簡便法を開発した。詳細は古閑の報告箇所に記載。

#### D. 考察

##### <遺伝子多型の同定>

100箇所を超えるミューオピオイド受容体遺伝子多型から、5つのタグSNPを選定できたことで、今後効率的にミューオピオイド受容体遺伝子多型解析を進めることが出来る。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。

##### <新規プロトコールの作成>

本研究によって、健常者に対する鎮痛薬効果を定量的に測定する方法が確立した。癌性疼痛や手術による痛みは、痛み自体が同じではないので、正確な鎮痛薬効果を測定することは不可能である。健常者に一定の痛みを与えて、鎮痛薬の効果を測定することは、この観点から理想的である。しかし、オピオイド性鎮痛薬は麻薬に指定されており、健常者に投与することは倫理的にもきわめて難しい。今回確立したプロトコールでは、下顎骨切り手術という健常者が受ける形成外科手術を対象とすることで、健常者における鎮痛効果の測定がはじめて可能になった。また、患者が痛いときに自分で鎮痛薬を投与できる PCA ポンプを導入することで、より良い疼痛治療ができるとともに、定量的に鎮痛効果を測定することが可能になった。今回のプロトコールの確立により、鎮痛効果の個人差をより正確に評価することができるようになった。

##### <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、GIRK、POMC に関して、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、順調に進んでた。また、ミューオピオイド受容体、GIRK チャネル、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。

#### 【研究業績】

##### (1)論文発表

##### <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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. Yamamoto H, Imai K, Kamegaya E, Takamatsu Y, Irigoien 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.
  25. Kasai S, Han W, Ide S, Hata H, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Involvement of the 3' non-coding region of the mu opioid receptor gene in morphine-induced analgesia. *Psychiatry Clin Neurosci* 60:11-17, 2006.
  26. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology* 31:516-524, 2006.
  27. 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. *The 8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* 15-19, 2005.
  28. 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* 364:139-145, 2005.
  29. 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 Res* 133:123-128, 2005.
  30. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes. *Mol Brain Res* 137:40-46, 2005.
- < 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, 五味渕隆志, 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.

4. 曾良一郎, 渡邊秀和, 井手聡一郎, 池田和隆: モルヒネの効き, 副作用のかたは個人で異なるか?. In: 患者の疑問に答えるオピオイドの要点(下山直人編著), pp53-62. 真興交易, 東京, 2005.

#### <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 28:43-48, 2008.
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ポーター(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ポーター. 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.
8. Kobayashi T, Ikeda K: G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des* 12:4513-4523, 2006.
9. 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.
10. 林田眞和, 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆: 報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序. 日本薬理学雑誌 125:11-15, 2005.

## (2) 学会発表

<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].
10. 笠井慎也, 西澤大輔, 池田和隆: GIRK チャネルを標的とした鎮痛薬、抗精神病薬の新規開発 [パネル展示] (財) 東京都医学研究機構第6回研究交流フォーラム, 都立駒込病院別館一階講堂, 東京 [2007/03/16].
11. 池田和隆: 個々人に合った鎮痛 [講演] 公開講座「個々人に合った緩和医療に向けて」, 津田ホール, 東京 [2007/03/12].
12. 池田和隆: 心の分子メカニズムの探索 [講演] 世界脳週間 2007, 東京学芸大学附属高等学校, 東京 [2007/02/23].
13. 池田和隆: プロジェクト紹介「大都市東京における心の健康危機管理」 [パネル展示]. 平成18年度都民講演会, 都庁第一本庁舎, 東京 [2006/11/30].
14. 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].
15. 池田和隆: ワークショップ⑧ 依存性薬物 [座長] 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].
16. 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].
17. 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].
18. 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回国際バイオフィォーラム & 国際バイオ EXPO, 東京ビッグサイト, 東京 [2006/05/18].
  19. 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].
  20. 池田和隆: 身近な医学情報コーナー「薬物依存」 [パネル展示]. 平成 17 年度都民講演会, 都庁第一本庁舎, 東京 [2005/11/28].
  21. Ikeda K, Takahashi T, Nishizawa D, Ozaki M, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kobayashi T, Antidepressants inhibit G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels and rescue weaver mouse from motor disability.[講演]. NIDA mini-conference, NIDA, Baltimore, USA [2005/11/17].
  22. 池田和隆: 脳内報酬系の分子行動薬理学[講義]. 医療薬学特論 1, 北海道大学大学院薬学研究科, 札幌 [2005/11/07].
  23. 池田和隆: ポスト ゲノムの報酬系研究 [講義]. 首都大学東京大学院ポストゲノム科学講義, 東京都精神医学総合研究所, 東京 [2005/08/12].
  24. 池田和隆: 薬物渴望感制御に向けた司法、医療、研究のネットワーク形成: 渴望感を抑制する治療薬の可能性 [講義]. 東京保護観察所研修会, 東京保護観察所, 東京 [2005/07/22].
  25. Ikeda K, Methamphetamine problems and the action against them in Tokyo Institute of Psychiatry.[講演]. Markou Lab Seminar, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA, [2005/07/18].
  26. 池田和隆: 遺伝子変異マウスの行動薬理解析: 報酬系の分子機序に関する研究を例に [講演]. 薬物・精神・行動の会, 専修大学, 東京 [2005/06/22].
  27. 池田和隆: 渴望感を抑制する治療薬の可能性 [講演]. 精神研ワークショップ・「心の健康危機管理」プロジェクト (第 328 回精神研セミナー), アルコール・薬物依存臨床研究の最前線: 依存重症度評価法の紹介 (ASI 入門) と渴望感抑制の可能性について, 精神研, 東京 [2005/05/27].
- <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].
  9. Kasai S, Han W, Hata H, Hasegawa J, Takamatsu Y, Yamamoto H, Sora I, Ikeda K.: Analyses of genetic mechanisms underlying mouse strain differences in opiate sensitivity. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Neurobiology of Addiction, Santa Fe, USA [2007/02/26].
  10. 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].
  11. 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].
  12. 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].
  13. 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. 11th International Congress of Human Genetics, Brisbane, Australia [2006/08/08].
  14. Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Irigoien M, Shimada K, Kasai S, Numachi Y, Sora I, Koga H, Ikeda K.: Chronic methamphetamine treatment followed by long - term withdrawal disrupted mu - opioid receptor expression in the frontal cortex of mouse. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/16].
  15. Ikeda K., Takahashi T, Ozaki M, Takamatsu Y,