

- Yamamoto H, Kobayashi T.: Antidepressants inhibit G - protein - activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels and rescue weaver mouse from motor disability. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/15].
16. Fukushima S, Haowei S, Yamashita M, Hagino Y, Ikeda K, Numachi Y, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR, Sora I.: Effects of norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors on hyperactivity in dopamine transporter knock - out mice. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/14].
  17. Kasai S, Han W, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Genetic analyses of mouse mu-opioid receptor implication of 3'UTR difference in opiate sensitivity. The Annual Meeting of Korea Society of Biological Psychiatry 2005, Seoul, Korea [2005/09/30].
  18. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: Possibility of fluoxetine as pharmacotherapy for methamphetamine dependence. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
  19. Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Ikeda K.: Different effects of donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
  20. Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Irago M, Shimada K, Koga H, Ikeda K.: cDNA array studies of methamphetamine-induced changes in gene expression. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
  21. Sora I, Ide S, Minami M, Uhl GR, Ikeda K.: Exclusive expression of mu-opioid receptors in noradrenergic neurons reverses the decrements in stress responses noted in mu-opioid receptor knockout mice. The International Narcotics Research Conference 2005, Maryland USA [2005/07/15].
  22. Ikeda K, Ide S, Kasai S, Uhl GR, Sora I.: A possible genetic mechanism of individual sensitivity to opiates. The International Narcotics Research Conference 2005, Maryland USA [2005/07/11].
- <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, 林田真和, 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 首都大パ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癖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, 金子讓: 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 MCCA-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 MCCA-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: 電気痙攣療法のも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, 白井千恵, 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porter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].
17. 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].
  18. 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].
  19. 池田和隆, 大谷保和, 原口彩子, 渡部崇, 妹尾栄一, 山本秀子, 萩野洋子, 高松幸雄, 笠井慎也, 岩村樹憲, 曾良一郎: 薬物依存重症度評価法の構築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)研究「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序に関する研究」平成18年度班会議, 名古屋 [2007/02/23].
  20. 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].
  21. 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].
  22. Sora I, Yamamoto H, Ikeda K: Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. 日本神経精神薬理学雑誌 26:238.
  23. 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. 日本神経精神薬理学雑誌 26:259.
  24. Takamatsu Y, Sakaki Y, Hagino Y, Yamamoto H, Ikeda K: Fluoxetine and paroxetine but not fluvoxamine reduce methamphetamine preference. 日本神経精神薬理学雑誌 26:281.
  25. 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].
  26. 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癖重症度指標(A S I)の試行. 矯正医学会, 横浜 [2006/10/26].
  27. 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].
  28. 長島誠, 加藤良二, 瓜田祐, 吉田豊, 杉下雄為, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 佐藤泰雄, 田上恵, 林田眞和, 大谷保和, 池田和隆: ミューオピオイド受容体遺伝子多型とオピオイドによる鎮痛効果個人差に関する検討. 第44回日本癌

- 治療学会総会, 東京 [2006/10/18-20].
29. 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].
  30. 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].
  31. 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].
  32. 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].
  33. 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].
  34. 曾良一郎, 福島攝, 萩野洋子, 有銘預世布, 池田和隆, 富田博秋.: 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 年度文部科学省研究費補助金「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].
  35. 妹尾栄一, 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 飛鳥井望, 池田和隆.: 「渴望感」の客観的評価を目指して: 渴望感評価尺度の臨床応用. 第 41 回日本アルコール・薬物医学会総会, 京都 [2006/07/28].
  36. 井手聡一郎, 南雅文, Uhl GR, 石原熊寿, 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ブプレノルフィンとトラマドールの鎮痛・報酬効果の解析. 日本薬学会第 126 年会, 仙台 [2006/03].
  37. Sora I, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K.: Monoamine transporter as molecular target for reward and addiction. Topics in Reward and Addiction: RIKEN Brain Science Institute One-Day Workshop, Wako [2006/03/13].
  38. Ikeda K, Ide S, Kasai S, Uhl GR, Sora I.: Differences in the mu-opioid receptor gene and individual sensitivity to substances of abuse. Topics in Reward and Addiction: RIKEN Brain Science Institute One-Day Workshop, Wako [2006/03/13].
  39. 池田和隆.: 注意欠陥多動性障害の動物モデルの可能性. 第 24 回神経組織培養研究会, 東京 [2006/03/11].
  40. 井手聡一郎, 南雅文, Uhl GR, 石原熊寿, 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におけるペンタゾシンの抗熱性・機械性侵害受容効果の消失と抗化学性侵害受容効果の維持. 第 79 回日本薬理学会年会, 横浜 [2006/03/10].
  41. 高松幸雄, 山本秀子, 大谷保和, 萩野洋子,

- Markou A, 池田和隆.: 覚せい剤依存治療薬としての Fluoxetine の可能性. 第 79 回日本薬理学会年会, 横浜 [2006/03/09].
42. 池田和隆.: テーラーメイド緩和医療に向けたモルヒネ感受性検査キットの開発. 財団法人東京都医学研究機構第 5 回研究交流フォーラム, 東京 [2006/03/03].
43. 池田和隆, 大谷保和, 原口彩子, 石橋曜子, 妹尾栄一, 山本秀子, 萩野洋子, 高松幸雄, 笠井慎也, 曾良一郎.: 薬物依存重症度評価法の構築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) 研究「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序に関する研究」平成 17 年度班会議, 名古屋 [2006/02/24].
44. 池田和隆, 大谷保和, 西澤大輔, 笠井慎也, 長谷川準子, 萩野洋子, 繁田悦宏, 五十子将史, 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 2 回班会議, 東京 [2006/01/30].
45. 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆, 高北義彦, 金子譲.: 鎮痛関連物質受容体の遺伝子多型が下顎形成術後の疼痛治療に及ぼす影響に関する研究. 厚生労働科学研究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 2 回班会議, 東京 [2006/01/30].
46. 曾良一郎, 小松浩, 山下元康, 村上敏史, 畑春実, 井手聡一郎, 城戸幹太, 高橋雅彦, 糸川昌成, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 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 2 回班会議, 東京 [2006/01/30].
47. 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 麻生克郎, 飛鳥井望, 妹尾栄一, 池田和隆.: 薬物再使用を予測する要因の探索: ASI-J・CI の予測妥当性について. 日本神経精神薬理学雑誌 25:364.
48. 西澤大輔, 韓文華, 長谷川準子, 沼田由紀夫, 佐藤忠宏, 川合厚子, 池田和隆.: mu-オピオイド受容体遺伝子 A118G 多型のアルコール依存症患者と健常者における比較解析. 日本神経精神薬理学雑誌 25:363.
49. 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 高橋雄大, 高松幸雄, 山本秀子, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆.: モルヒネ感受性に対するミューオピオイド受容体遺伝子 3'非翻訳領域の関与. 日本神経精神薬理学雑誌 25:346.
50. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 萩野洋子, 山本敏文, 今井一英, 島田希代, 岩田健, 沼知陽太郎, 曾良一郎, 古閑比佐志, 池田和隆.: 覚せい剤連続投与はマウス脳のキネシンの発現を増加させる. 日本神経精神薬理学雑誌 25:341.
51. 福島攝, 沈昊偉, 畑春実, 小原可久, 近江香予, 池田和隆, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 曾良一郎.: モノアミントランスポーター発現変異マウスにおける中枢刺激薬による逆耐性形成の変化. 日本神経精神薬理学雑誌 25:340.
52. 高松幸雄, 山西嘉晴, 萩野洋子, 池田和隆.: 覚せい剤依存とコカイン依存に対する塩酸ドネペジルの異なる効果. 日本神経精神薬理学雑誌 25:339.
53. 池田和隆, 高松幸雄, 大谷保和, 笠井慎也, 萩

- 野洋子, 山本秀子, 妹尾栄一.: 物質使用障害克服に向けた渴望感抑制法の開発: ヒト及びモデル動物における研究. 平成 17 年度特定領域研究「統合脳」冬のシンポジウム班会議, 東京 [2005/12/23].
54. 今井一英, 池田和隆, 古閑比佐志.: 一分子蛍光検出法 (SSP-SMFD) を用いた OPRM1 遺伝子座における SNP タイピング. 第 28 回日本分子生物学会年会, 福岡 [2005/12/07].
55. Hayashida M, Ikeda K, Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ogai Y, Arita H, Hanaoka K.: Acute postoperative pain management-past, present, and future. The 8th Biennial Congress Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Chiba [2005/12/08].
56. 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 山本秀子, George Uhl, 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「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」平成 17 年度研究発表会, 小平 [2005/11/25].
57. 長島誠, 加藤良二, 吉田豊, 杉下雄為, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 佐藤泰雄, 田上恵, 林田眞和, 大谷保和, 池田和隆.: モルヒネ鎮痛効果に関連するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析. 第 43 回日本癌治療学会総会学術集会, 名古屋 [2005/10/25].
58. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 今井一英, 高松幸雄, 笠井慎也, 山本敏文, 萩野洋子, 五十子将史, 佐藤彬, 曾良一郎, 古閑比佐志, 池田和隆.: メタンフェタミンによって誘導される mu オピオイド受容体の変化: 生化学的マーカー候補. 第 48 回日本神経化学学会大会・抄録集:210, 福岡 [2005/09/29].
59. 池田和隆.: 精神疾患のマウスモデルの可能性. 平成 17 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, 長野 [2005/08/20].
60. 笠井慎也, 井手聡一郎, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆.: オピオイド感受性の個人差を生み出す遺伝子メカニズム: オピオイド低感受性モデルである CXBK マウスの解析. 第 28 回日本神経科学学会サテライトシンポジウム, 横浜 [2005/07/24].
61. 曾良一郎, 渡邊秀和, 畑春実, 城戸幹太, 高橋雅彦, 池田和隆, 沼知陽太郎, 小林秀昭.: 神経障害性疼痛の疾患脆弱性に関する遺伝子解析. 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金事業「がん患者に対する支持療法及び緩和療法の技術の向上に関する研究」第 2 回班会議 (全 4 回), 東京 [2005/07/21].
62. 福島攝, 沈昊偉, 山下元康, 萩野洋子, 池田和隆, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 曾良一郎.: 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における SSRI の効果. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/08].
63. 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 梅野充, 菊本弘次, 小宮山徳太郎, 堀達, 加藤力, 麻生克郎, 飛鳥井望, 妹尾栄一, 池田和隆.: 薬物再使用を予測する要因の探索: ASI-J・CI の予測妥当性について. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/08].
64. 西澤大輔, 韓文華, 長谷川準子, 沼田由紀夫, 佐藤忠宏, 川合厚子, 池田和隆.: mu-オピオイド受容体遺伝子 A118G 多型のアルコール依存症患者と健常者における比較解析. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/08].
65. 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. 第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
66. 福島攝, 畑春実, 小原可久, 沈昊偉, 近江香予,

池田和隆, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 曾良一郎.:  
モノアミントランスポーター変異マウスにお  
ける中枢刺激薬による逆耐性形成の変化. 第  
35 回日本神経精神薬理学会, 大阪  
[2005/07/07].

67. 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 高橋雄大, 高松幸  
雄, 山本秀子, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆.:  
モルヒネ感受性に対するミューオピオイド受  
容体遺伝子3'非翻訳領域の関与. 第35回日本  
神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
68. 高松幸雄, 山西嘉晴, 萩野洋子, 池田和隆.:  
覚せい剤依存とコカイン依存に対する塩酸ド  
ネペジルの異なる効果. 第35回日本神経精神  
薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
69. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 萩野洋子,  
山本敏文, 今井一英, 島田希代, 岩田健, 沼知  
陽太郎, 曾良一郎, 古閑比佐志, 池田和隆.:  
覚せい剤連続投与はマウス海馬のキネシンの  
発現を増加させる. 第35回日本神経精神薬理  
学会, 大阪 [2005/07/07].
70. 池田和隆.: エタノールと報酬行動. 第59回日  
本栄養・食糧学会大会, 東京 [2005/05/14].

(3) 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]

4. 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]
5. 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]
6. 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]
7. 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

## 「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

- (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レ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

分担研究者：林田真和 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

はじめに

「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」に関する3か年の研究において下記のような4つの研究を行なった。

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):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(東大医科研および東邦大佐倉病院にて実施)、研究(2):口腔外科下顎形成術・術後痛における麻薬感受性個人差に関する臨床的研究(東京歯科大学水道橋病院で実施)を施行した。また、麻薬の鎮痛耐性の発生様式とそれへの対処法を探索するために、研究(3):超短時間作動性麻薬レ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、および研究(4):麻薬の鎮痛耐性治療に関する基礎的研究を施行した。この3か年でそれぞれの研究において大

いに有意な結果を得ることができた。以下に各研究の成果の概略をまとめる。

**研究(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**

東大医科研および東邦大佐倉病院にて外科開腹術を受け、術後硬膜外鎮痛を受けた症例を対象に、術後オピオイド鎮痛薬必要量と $\mu$ オピオイド受容体遺伝子OPRM1の5個の代表的な単ヌクレオチド多型の相関を検討した。東大医科研49症例、東邦大佐倉病院100症例の計149症例のうち、データ欠損(n=7)および腹部表面手術(n=4)の症例を除外した138症例でデータ解析を行なった。その結果、OPRM1の5つの多型のうちA118Gが外科開腹術後のオピオイド鎮痛薬必要量に有意に影響する(オピオイド鎮痛薬必要量はGG>AG=AAの順に多い)ことが示された。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。以上の結果の一部は既に紹介したが(発表論文

2,17,29,33,36,48)、総括の論文は現在投稿中である。

### 研究(2): 口腔外科下顎形成術・術後痛における麻薬感受性個人差に関する臨床的研究

本研究は、東京歯科大学水道橋病院において2008年2月現在も実施中である。本研究においては、氷水手指浸漬で測定した麻薬フェンタニルの鎮痛効果や術後痛に対する Patient-controlled analgesia (PCA) フェンタニルの必要量と、 $\mu$ オピオイド受容体遺伝子 OPRM1 の5個の代表的な単ヌクレオチド多型(SNP)の相関を検討した。2008年2月現在200例のデータが集積されているが、108例集積時点途中解析した結果、5つのSNP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AA>AG=GG、後者ではGG>GC>CCの順に高い)ことが示された。またA118Gは術後痛に対するPCAフェンタニルの必要量にも有意に影響する(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。以上より、OPRM1遺伝子のSNP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。以上の結果の一部は既に紹介したが(発表論文2,17,29,33,36,48)、総括の論文は、更にハプロタイプ解析の結果も加えて近日中に完成予定である。

### 研究(3): 超短時間作動性麻薬レ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

2007年1月に、本邦においても超短時間作用性の麻薬( $\mu$ オピオイド受容体作動薬)が臨床で使用できるようになった。それに先立ちラビット手術痛モデルにおいてレミフェンタニル持続静注の、循環、呼吸、鎮痛に及ぼす影響を検討した。その結果、レミフェンタニル持続静注が用量依存性に心拍数を低下させ、呼吸数を低下させ、動脈血炭酸ガス分圧を上昇させるとともに、発現の迅速な鎮痛効果を発揮することが確認された。一方、高用量を持続投与すると2時間ほどで各種効果の

急性耐性が発生し、鎮痛効果も減少し始めることが見出された。これらの結果の一部は、すでに論文として発表した(発表論文15,23)。

### 研究(4): 麻薬の鎮痛耐性治療に関する基礎的研究

マウスにおいて大量のモルヒネ(10mg/kg)を連日筋注投与すると、急速に鎮痛耐性が発現し、5-6日目にはモルヒネの鎮痛効果は全く消失する。鎮痛効果を発揮しない少量の漢方薬修治ブシ(PAT)を、モルヒネ筋注と併用して経口投与すると、モルヒネ耐性発生を予防することができ、また一端耐性が発現したマウスにおいてPATの少量経口投与を開始すると、耐性を軽減しモルヒネの鎮痛効果が回復することを見出した。PATのモルヒネ耐性予防・治療効果は主に主成分のメサコニチンが関与し、またカップ-オピオイド受容体を介した効果であること、すでに成立したモルヒネ鎮痛耐性をリバースできるという点ではある種のNMDA受容体拮抗薬より優れていること、などがはじめて確認された。PATはヒトにおいて数世紀以上も使用されてきた安全な薬物であり、その併用投与でモルヒネの長期投与時耐性を予防・治療できることを見出した意義は、臨床上も大きいと考えられる。これらの成果はすでにいくつかの論文に発表した(発表論文1,12,14,19,20,21)。さらに大量PATとモルヒネの間により有用な相互作用があることも見出し、論文執筆中である。

また本邦で最もよく使用されるオピオイド鎮痛薬ペンタゾシンの少量を、マウスにおいてモルヒネと併用すると、モルヒネ耐性発生を予防・治療できることも見出し、論文を投稿中である。

### まとめ

研究(1)(2)において、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ことが示され、更にハプロタイプ解析により、IVS2+G691Cもオピオイドの鎮痛効果に影響を与える可能性が示唆された。これらの結果は、患者の麻薬感受性を遺伝子解析により予測できる可能性につな

がり、臨床上極めて重要な意味を有すると思われる。

研究(3)(4)も、本邦で臨床的によく使用されている薬物の少量併用投与によりモルヒネの耐性発生が予防・治療できることを見出したものであり、臨床に直接応用できる重要な成果を挙げられたものと考えられる。

#### 【研究業績】

##### (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 Schmiedebergs 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: エピドロスコピーによる腰痛治療. *総合臨床* 56(4); 773-774; 2007.

2007年4月1日

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ーブシ剤の基礎研究を中心としてー. 麻酔 56(増刊); S199-S211: 2007. 2007年11月
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. 2007年6月
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. 2007年6月
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ーその2ー. *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.
19. Xu H, Arita H, Hayashida M, Zhang L, Sekiyama H, Hanaoka K.: Pain-relieving effects of processed Aconiti tuber in CCI-neuropathic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 103(3); 392-397: 2006.
20. Shu H, Arita H, Hayashida M, Sekiyama H, Hanaoka K.: Effects of processed Aconiti tuber and its ingredient alkaloids on the development of antinociceptive tolerance to morphine. *Journal of Ethnopharmacology* 103(3); 398-405: 2006.
21. Shu H, Arita H, Hayashida M, Chiba S, Sekiyama H, Hanaoka K.: Inhibition of morphine tolerance by processed Aconiti tuber is mediated through activation of kappa opioid receptors. *Journal of Ethnopharmacology* 106(2); 263-71: 2006.
22. Li C, Sekiyama H, Hayashida M, Sumida T, Arita H, Hanaoka K.: Effect of repeated topical application of clonidine cream in a rat model of postoperative pain. *PAIN RESEARCH* 21(1); 25-32: 2006. 2006年3月
23. Hayashida M, Fukunaga A, Fukuda K, Sakurai S, Mamiya H, Ichinohe T, Kaneko Y, Hanaoka K.: The characteristics of intravenous adenosine-induced antinociception in a rabbit model of acute nociceptive pain: a comparative study with remifentanyl. *Anesthesia and Analgesia* 103(4); 1004-1010: 2006.
24. 水野樹, 浅原美保, 折井亮, 矢島直, 林田眞和, 有田英子, 花岡一雄: 東京大学医学部附属病院におけるドラッグチャレンジテストの説明文書と同意文書ー方法と偶発症について. *日本ペインクリニック学会誌* 13(1); 13-17: 2006. 2006年1月25日
25. 鎮西美栄子, 林田眞和, 花岡一雄: 心拍変動で評価したプロポフォール麻酔からの回復過程とそのリバースによる修飾. *日本臨床生理学学会雑誌* 36;(2) 109-116: 2006. 2006年4月1日
26. 林田眞和, 今村佐知子, 花岡一雄: 術後痛の成因と生体に及ぼす影響. *Anesthesia 21 Century* 8(1); 1368-1373: 2006. 2006年2月発行
27. 花岡一雄, 山本華甫里, 長瀬真幸, 有田英子, 林田眞和: 痛みの診断ードラッグチャレンジテスト. *日本医師会雑誌* 135(1); 86-87: 2006. 2006年4月
28. 林田眞和, 今村佐知子: 手術後の痛み対策. *科学* 76(7); 716-720: 2006.
29. 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. 2006年7月
30. 林田眞和, 今村佐知子: ディスポーザブル持続注入ポンプ. 麻酔 55(9); 1118-1127: 2006.
31. 林田眞和, 藤本弘幸, 花岡一雄: 術後痛の成因. In: 術後痛 改訂第2版 (花岡一雄編著)

- 克誠堂出版. 東京, 2006, pp 2-18. 発行 2006 年 11 月 1 日
32. Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A.: Clinical application of adenosine and ATP for pain control. **Journal of Anesthesia** 19(3); 225-235: 2005.
  33. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I.: How individual sensitivity to opioids can be predicted by gene analyses. **Trends in Pharmacological Science** 26(6); 311-317: 2005.
  34. Bougaki M, Hayashida M, Kin N, Tomioka T, Chinzei M, Hanaoka K.: Bispectral Index monitoring during pediatric cardiac surgery: effects of anesthetic doses, hypothermic cardiopulmonary bypass, and age. **Cardiovascular Anesthesia** 9(1); 3-9: 2005. 発行 5 月
  35. Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A, Meno A, Sato K, Tarui K, Arita H, Kaneko Y, Hanaoka K.: Analgesic effect of intravenous ATP on postherpetic neuralgia in comparison with responses to intravenous ketamine and lidocaine. **Journal of Anesthesia** 19(1); 31-35: 2005.
  36. Hayashida M, Ikeda K, Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ohgai Y, Arita H, Hanaoka K.: Acute Postoperative Pain Management: Past, Present, and Future. **8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine**, Medimond, Bologna, 2005, pp 15-19. 発行 2005 年 12 月
  37. 有田英子, 水野樹, 関山裕詩, 齋藤勇一郎, 小川真, 折井亮, 林田眞和, 花岡一雄: 腰下肢痛の治療: 硬膜外内視鏡手術療法. **ペインクリニック** 26(3); 326-333: 2005.
  38. 福永敦翁, 林田眞和, 福田謙一, 櫻井学: 麻酔領域におけるアデノシン化合物の応用. **日本麻酔・薬理学会誌** 17; 9-11: 2005. 2005 年 6 月 1 日発行
  39. 林田眞和, 福永敦翁, 福田謙一: 急性痛とアデノシン化合物. **日本麻酔・薬理学会誌** 17(1); 12-14: 2005. 2005 年 6 月 1 日発行
  40. 福田謙一, 林田眞和, 福永敦翁: 慢性痛とアデノシン化合物. **日本麻酔・薬理学会誌** 17(1); 15-18: 2005. 2005 年 6 月 1 日発行
  41. 花岡一雄, 小川真, 林田眞和: 自己疼痛管理法(PCA). **臨床整形外科** 40(2); 184-186: 2005. 2005 年 2 月
  42. 藤本幸弘, 林田眞和, 花岡一雄: 術後痛の生体に及ぼす影響. **ペインクリニック** 26(別冊春号); S9-S13: 2005. 2005 年 3 月
  43. 関山裕詩, 有田英子, 碓井久子, 林田眞和, 花岡一雄: 代替医療としての光線療法. **ペインクリニック** 26(6); 775-781: 2005.
  44. 藤本幸弘, 林田眞和: 腎臓移植術の輸血・輸液療法 In: 周術期の輸液・輸血療法 (麻酔科診療プラクティス第 18 巻) (稲田英一編著) 文光堂, 東京, 2005, pp 220-221. 2005 年 11 月 15 日
  45. 藤本幸弘, 林田眞和: モルヒネは痛みを抑える一方で免疫力を落とすのか? In: 患者の疑問に答えるオピオイドの要点 (下山直人編著), 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2005, pp 48-52. 2005 年 11 月 25 日
  46. 林田眞和: 手術患者の全身状態の評価—術前検査各論—酸塩基バランス機能評価. In: 麻酔科術前管理ハンドブック 2005 (弓削孟文編著), 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2005, pp. 78-85. (2005 年 11 月 25 日)
  47. 林田眞和: 麻酔方法と周術期全身管理計画の立案—周術期全身管理計画—酸塩基バランス機能評価. In: 麻酔科術前管理ハンドブック 2005 (弓削孟文編著) 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2005, pp. 179-181 (2005 年 11 月 25 日)
  48. 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(11);

1465-1466: 2005.

49. 林田眞和, 有田英子, 関山裕詩, 折井亮, 矢島直, 花岡一雄: CRPS の機序判別としての DCT の役割. *ペインクリニック* 26(7); 950-956: 2005.
  50. 水野樹, 有田英子, 河村岳, 浅原美保, 辻原寛子, 芝間さやか, 林田眞和, 花岡一雄: 慢性疼痛に対する薬理的疼痛機序判別試験 (ドラッグチャレンジテスト): テスト薬物に陽性反応を示した 4 症例. *治療学* 39(8); 103(883)-106(886): 2005. 2005 年 8 月 10 日
  51. 水野樹, 鈴木正寛, 齋藤勇一郎, 関山裕詩, 矢島直, 林田眞和, 有田英子, 花岡一雄: 東京大学医学部附属病院における硬膜外内視鏡手術 (エピドラスコピー) の高度先進医療の承認および説明と同意書の作成. *ペインクリニック* 26(12); 1713-1718: 2005.
  52. 水野樹, 関山裕詩, 折井亮, 鎮西美栄子, 矢島直, 林田眞和, 有田英子, 花岡一雄: 東京大学方式硬膜外内視鏡手術 (エピドラスコピー) の説明書と同意書—エピドラスコピーに伴う偶発症について—. *日本ペインクリニック学会誌* 12(4); 408-417: 2005. 2005 年 10 月 25 日
  53. 福田謙一, 笠原正貴, 西條みのり, 林田眞和, 一戸達也, 金子譲: 歯科治療後知覚神経障害による医事紛争. *日本臨床麻酔学会誌* 25(7): 696-701; 2005.
  54. 福田謙一, 林田眞和: 顎骨の痛み. *ペインクリニック* 26(8); 1074-1079: 2005
- (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).
9. Takeda K, Sekiyama H, Hayashida M, Li C, Yamada Y. Comparison in Rat Neuropathic, Inflammation, and Incisional Pain Models; Pain Behavior and Fos Study. The 2006 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, Chicago, October 14, 2006. (Anesthesiology 105(3A): A307, 2006).
10. Sekiyama H, Takeda K, Sumida T, Hayashida M, Yamada Y. Comparison of Spinal c-Fos Expression in Mice Pruritoceptive and Neurogenic Itch Models. The 2006 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, Chicago, October 15, 2006. (Anesthesiology 105(3A): A508, 2006).
11. Asahara M, Sekiyama H, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Influence of Patient Position on Incidence of Severe Postoperative Shivering: Analysis of the Cases Which Were Refractory to Conventional Therapies and Required the Meperidine Administration. The 2005 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, Atlanta, October 26, 2005. (Anesthesiology 103(3A): A1293, 2005).
12. Sekiyama H, Takeda K, Sumida T, Hayashida M, Hanaoka K. Alpha 2 Adrenergic Agonist-Induced Antipruritic Action Is Mediated by the alpha 2A Adrenoceptor Subtype in Mice. The 2005 ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting, Atlanta, October 23, 2005. (Anesthesiology 103(3A): A119, 2005).
13. Shu H, Arita H, Hayashida M, Sekiyama H, Hanaoka K. Effects of Processed Aconiti Tuber and its ingredient alkaloids on development of analgesic tolerance to morphine. 11th World Congress on Pain, Sydney, August 21-26, 2005, Abstract Book p380-1.
14. Arita H, Shu H, Hayashida M, Sekiyama H, Hanaoka K. Inhibition of morphine tolerance by Processed Aconiti Tuber is mediated through activation of kappa opioid receptors. 11th World Congress on Pain, Sydney, August 21-26, 2005, Abstract Book p380.
15. Li C, Sekiyama H, Takeda H, Sumida T, Tomioka T, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Effects of repeated topical application of clonidine cream in rat postoperative pain model. 11th World Congress on Pain, Sydney, August 21-26, 2005, Abstract Book p485-6.
16. Komori C, Kin N, Ohno N, Orii R, Chinzei M, Hayashida M. Discordance among values of three pulse oximeters from two different manufacturers: Systematic analysis in patients with congenital cyanotic heart disease. 2nd International Symposium for Cardiac Anesthesia in SENDAI, September 3-4, 2005.
17. Hayashida M, Ikeda K, Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ohgai Y, Arita H, Hanaoka K. Acute Postoperative Pain Management: Past, Present, and Future. 8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia

and Pain Medicine, Chiba, December 7-10, 2005.

(3) 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 池田和隆, 笠井慎也, 林田真和, 樋口進  
(2007) 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  
(2007) 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  
(2007) 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]
4. 池田和隆, 林田真和, 西澤大輔, 曾良一郎  
(2006) 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]

## 「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

### 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), 林田 眞和 5), 村上 敏文 7), 高橋 秀徳 7), 井手 聡一郎 4, 6), 下山 直人 7), 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)、国立がんセンター中央病院麻酔緩和ケア科 7)

#### [研究要旨]

がん疼痛を含む末梢神経障害疼痛の緩和は患者の QOL の改善に有用である。モルヒネを代表とするオピオイド類は強力な鎮痛効果をもち、がん疼痛患者の第一選択薬である一方で、嘔気・便秘・依存・耐性等の副作用が治療の大きな妨げとなっている。オピオイドの鎮痛効果や副作用には個人差が存在し、様々な遺伝子多型が関係していると考えられる。我々は過去3年間でがん疼痛患者(n=61)を対象に、オピオイド標的受容体である $\mu$ オピオイド受容体遺伝子(OPRM1)、 $\delta$ 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)およびオピオイドの嘔気と関連があるとされているドーパミン D2 受容体遺伝子(DRD2)の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)の解析をおこない、各 SNPs の遺伝子型とオピオイド鎮痛効果・副作用との関連について検討した。嘔気等の副作用の評価には、numerous rating scale(NRS)を、痛みの評価に関しては Brief pain inventory (BPI)を使用し、痛みの改善率に対しては0~100%の間で主観的な評価を行った。OPRM1 の4カ所の SNPs(A118G, IVS2+691, IVS3+5953, IVS3+6151)、および OPRK1 の SNP (Exon1+77)、DRD2 の SNPs(S3111C、-141C/del)に関しては、制限酵素断片長法(RFLP)にて、OPRD1 の SNPs(IVS+18、Exon3+344)、OPRK1 の SNPs(Exon1+411、IVS3+250)、DRD2 の SNPs(Taq1A、Taq1B)は TaqMan PCR 法にてタイピングを行った。各臨床評価項目と遺伝子多型との関連解析を行ったところ、いくつかの臨床症状と SNPs とに有意な関連をみとめた。症例数がまだ少ないものの、オキシコドン投与群(n=20)で DRD2 の Taq1A および Taq1B が食欲不振の強さに影響し、モルヒネ投与群(n=16)では OPRD1 の IVS1+18 と OPRK1 の Exon1+411 が主観的な痛みの強さや、痛みの改善率に影響している可能性が示

唆された。術後の疼痛感受性や、オピオイド類の投与必要量や鎮痛効果にも個人差が存在することが知られている。本研究では、過去3年間に各医療機関の協力により、前向き研究で下顎骨切り術後の患者(n=108)を対象に、OPRD1 および OPRK1 の上記の SNP 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外科開腹手術後の患者(n=138)を対象に OPRD1 および OPRK1 の SNP 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し、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された。

#### A 研究目的

がん疼痛および術後痛の緩和は患者の QOL の改善に重要である。モルヒネを代表とするオピオイド類は強力な鎮痛効果をもち、がん疼痛および術後痛に対して広く使用されている。一方で、嘔気、便秘、依存、耐性等の副作用が効果的な疼痛治療の妨げとなり、临床上大きな問題となっている。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、がん疼痛患者および術後痛患者で、オピオイド $\mu$ ・ $\delta$ ・ $\kappa$ 受容体遺伝子およびドーパミン D2 受容体遺伝子の SNPs が疼痛感受性、オピオイド鎮痛効果、副作用、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、がん疼痛および術後痛患者より血液 DNA 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、副作用、投薬必要量・回数の臨床評価を行った。収集した血液 DNA サンプルよりオピオイド $\mu$ 受容体・ $\delta$ 受容体・ $\kappa$ 受容体・ドーパミン D2 受容体遺伝子多型のタイピングを行った。解析対象 SNPs は、オピオイド $\mu$ 受容体遺伝子は井手らの多型解析結果<sup>13 14</sup>(図 1)を、オピオイド $\delta$ ・ $\kappa$ 受容体遺伝子に関しては小林らの多型解析結果<sup>15</sup>(図 2-3)を、ドーパミン D2 受容体遺伝子に関しては、国際 HapMap データベース(<http://www.hapmap.org/index.html.ja>)を参考に、連鎖不平衡ブロック情報を基に各連鎖不平衡ブロック上から代表的な SNPs を選択し、解析することとした。OPRM の 4 カ所の SNPs(A118G,IVS2+691,IVS3+5953,IVS3+6151)、および OPRK1 の SNP (Exon1+77)、DRD2

の SNPs(S3111C、-141C/del)に関しては制限酵素断片長法(RFLP)にて、OPRD1 の SNPs(IVS+18、Exon3+344)、OPRK1 の SNPs(Exon1+411、IVS3+250)、DRD2 の SNPs(Taq1A、Taq1B)は TaqMan PCR 法にてタイピングを行った。術後痛に関しては、前向き研究では下顎骨切り術後患者(n=108)を対象とし 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=140)を対象とし、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。またがん疼痛患者(n=61)では、SNPs がオピオイド投与後の主観的な痛みの強さおよび副作用の強さの結果に影響するかを検討した。がん疼痛患者の臨床症状評価に関しては、嘔気等の副作用の評価には、numerous rating scale(NRS)を、痛みに関しては Brief pain inventory (BPI)を使用し、痛みの改善率に対しては 0~100% の間で主観的な評価を行った(表 1)。

統計解析方法は術後痛の前向き研究では独立変数を SNPs と性別にし、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し、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 と性別にし、従属変数を鎮痛

薬必要量個人差指標とし、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。がん疼痛患者を対象にした研究では、SNPs が各臨床評価項目に与える影響を Kruskal-Walis 検定にて統計解析し、有意であった場合、post-hoc test は Mann-Whitney's U test 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)がん疼痛を対象にした研究

61 名のオピオイド投与中のがん疼痛患者をオピオイド投与薬剤別に分けて解析を行った。副作用のうち嘔吐、嘔気の高さは、オキシコドン投与群(n=20)では、フェンタニル投与群(n=10)、モルヒネ投与群(n=16)と比較して有意に弱く、食欲不振の高さに関してもオキシコドン投与群は、フェンタニル投与群と比較して有意に弱かった(図 4)。一方、SNPs がオピオイド投与群の臨床症状に及ぼす影響を検討したところ、モルヒネ投与群では、OPRD の IVS1+18 と痛みの改善率とに有意な関連がみられた。G/C の患者では、G/G の患者と比較して痛みの改善率が大きかった(図 5)。また、OPRK の Exon1+411 と神経因性疼痛、および BPI の平均値とに有意な関連がみられた(Kruskal-Walis 検定： $p < 0.05$ )。C/A の患者は、C/C の患者と比較して、神経因性疼痛および主観的な痛みの強さが大きかった(図 6)。オキシコドン投与群では、DRD2 の機能性多型である Taq1A および Taq1B と食欲不振の高さとに有意な関連がみられた

(Kruskal-Wallis 検定:  $p < 0.05$ )。Taq1A では、C/C の患者は C/T・T/T の患者と比較して、有意に食欲不振の程度が弱く、Taq1B では、G/G の患者は、G/A・A/A の患者と比較して有意に食欲不振の程度が弱かった (図 7)。

## 2)術後痛を対象とした研究

### i)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 8)。

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 の患者と比較して、術後 3 時間後・痛みの強さの VAS が有意に大きかった(図 9)。

### ii)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・ワインバーク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 10)。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 の患者と比較して術後 24 時間鎮痛薬必要回数が有意に多かった(図 11)。

## D 考察

まだ例数が少ないが、がん疼痛患者を対象とした研究では、薬剤別に臨床症状との関連を比較したところ、モルヒネ投与群では OPRD1 の IVS1+18 が痛みの改善率に、OPRK1 の Exon3+411 が、主観的な痛みの強さや、神経因性疼痛に影響する可能性があることが示唆された。オキシコドン投与群で DRD2 の Taq1A および Taq1B が、副作用である食欲不振の強さに影響する可能性が示唆された。Taq1A はドパミン D2 受容体の機能に関係しており<sup>16</sup>、今後さらに例数を増やし確認することで、DRD2 の Taq1A および Taq1B を使って、オキシコドンの副作用の個人差を予測できるかもしれない。一方術後痛患者を対象とした、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 は、がん疼痛患者

(モルヒネ投与群)の主観的な痛みの強さや、神経因性疼痛に影響する可能性があることから、この SNP はオピオイドの治療反応性に関与しているかもしれない。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。

#### E 結論

今回の研究で、オピオイド  $\delta \cdot \kappa$  受容体遺伝子およびドーパミン受容体遺伝子の一部の SNPs が、疼痛感受性やオピオイドの鎮痛効果・副作用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