

- 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) Ide S, Kobayashi H, Ujike H et al. Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of mu-opioid receptor gene polymorphisms. *Pharmacogenomics J* 2006; 6:179-188.
- 14) Ide S, Kobayashi H, Tanaka K et al. Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1025:316-324.
- 15) 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.
- 16) Thompson J, Thomas N, Singleton A et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997; 7:479-484.
- 【研究業績】
- (1)論文発表
- Ikeda, K., Ide, S., Han, W., Hayashida, M., Uhl, GR., and Sora, I.: How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 26(6): 311-317 (2005)
  - Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Ohtani, K., Kishimoto, M., Morio, A., Imamura, T., Sakai, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett* 376(3): 182-187 (2005)
  - Nishiyama, T., Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., Furukawa, T., and Ozaki, N.: Haplotype association between GABA(A) receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J* 5(2): 89-95 (2005)
  - Yamamoto, H., Imai, K., Takamatsu, Y., Kamegaya, E., Kishida, M., Hagino, Y., Hara, Y., Shimada, K., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., and Ikeda, K.: Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes.

- Brain Res Mol Brain Res** 137(1-2): 40-46 (2005)
5. Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Ohtani, K., Mishicot, M., Morio, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., and Ozaki, N.: The X-box binding protein 1 (XBP1) gene is not associated with methamphetamine dependence. **Neurosci Lett** 383(1-2): 194-198 (2005)
  6. Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Shirayama, Y., and Iyo, M.: Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis in Japanese. **Addiction Biology** 10: 145-148 (2005)
  7. Itoh, K., Hashimoto, K., Shimizu, E., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Iwata, N., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Nakata, K., Ujike, H., and Iyo, M.: Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** 132(1): 70-73 (2005)
  8. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., and Iyo, M.: A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. **Am J Med Genet** 135(1): 5-9 (2005)
  9. Ide, S., Han, W., Kasai, S., Hata, H., Sora, I., and Ikeda, K.: Characterization of the 3' untranslated region of the human mu-opioid receptor (MOR-1) mRNA. **GENE** 364:139-145 (2005)
  10. Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshiya, Y., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., and Ozaki, N.: Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. **Int J Neuropsychopharmacol** 9(1):77-81(2006)
  11. Wu, HE., Sun, HS., Terashivili, M., Schwasinger, E., Sora, I., Scott, Hall. F., Uhl, GR., and Tseng, LF.: *dextro*- and *levo*-morphine attenuate opioid delta and kappa receptor agonist produced analgesia in mu-opioid receptor knockout mice. **Eur J Pharmacol.** 531(1-3):103-107 (2006)
  12. Arai, M., Yamada, K., Toyota, T., Obata, N., Haga, S., Yoshida, Y., Nakamura, K., Minabe, Y., Ujike, H., Sora, I., Ikeda, K., Mori, N., Yoshikawa, T., and Itokawa, M.: Association Between Polymorphisms in the Promoter Region of the Sialyltransferase 8B (SIAT8B) Gene and Schizophrenia. **Biol Psychiatry** 59:652-659 (2006)
  13. Yamada, H., Shimoyama, N., Sora, I., Uhl, R. G., Fukuda, Y., Moriya, H., and Shimoyama, M.: Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors.

- Brain Research.** 1083:61-69 (2006)
14. Kasai, S., Han, W., Ide, S., Hata, H., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Uhl, GR., Sora, I., and Ikeda, K.: Involvement of the 3' non-coding region of the mu opioid receptor gene in morphine-induced analgesia. **Psychiatry Clin Neurosci.** 60: S11-17 (2006)
  15. Nomura, A., Ujike, H., Tanaka, Y., Otani, K., Morita, Y., Kishimoto, M., Morio, A., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence. **Neurosci Lett.** 400:158-162 (2006)
  16. Han, W., Kasai, S., Hata, H., Takahashi, T., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Uhl, GR., Sora, I., and 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. **Pharmacogenetics and Genomics** 16(6):451-460 (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., and Sora, I.: Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. **Am J Med Genet** 141B:482-486 (2006)
  18. Han, W., Hata, H., Imbe, H., Liu, QR., Takamatsu, Y., Koizumi, M., Murphy, NP., Senba, E., Uhl, GR., Sora, I., and Ikeda, K.: Increased body weight in mice lacking mu-opioid receptors. **Neuroreport** 17(9):941-944 (2006)
  19. 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., and Sora, I.: Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of mu-opioid receptor gene polymorphisms. **Pharmacogenomics J** 6(3):179-188 (2006)
  20. Kobayashi, H., Ujike, H., Hasegawa, J., Yamamoto, M., Kanzaki, A., and Sora, I.: Correlation of Tau gene polymorphism with age at onset of Parkinson's disease. **Neurosci Lett.** 405:202-206 (2006)
  21. Suzuki, A., Nakamura, K., Sekine, Y., Minabe, Y., Takei, N., Suzuki, K., Iwata, Y., Kawai, M., Takebayashi, K., Iyo, M., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., and Mori, N.: An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. **Psychiat Genet** 16(4):133-138. (2006)
  22. Nakamura, K., Chih-Ken, Chen., Sekine, Y., Iwata, Y., Anitha, Pillai., El-Wui, Loh., Takei, N., Kawai, M., Takebayashi, K., Suzuki, K., Minabe, Y., Tsuchiya, K., Yamada, K., Iyo, M., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T.,

- Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., David, M. Ball., Yoshikawa, T., Shih-Ku, Lin., and Mori, N.: Association Analysis of SOD2 Variants with Methamphetamine Psychosis in Japanese and Taiwanese Populations. **Hum Genet** 120(2):243-252 (2006)
23. Ide, S., Minami, M., Ishihara, K., Uhl, GR., Sora, I., and Ikeda, K.: Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. **Neuropsychopharmacology** 51(3):651-658 (2006)
24. Yamamoto, H., Imai, K., Kamegaya, E., Takamatsu, Y., Irago, M., Hagino, Y., Kasai, S., Shimada, K., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., and Ikeda, K.: Repeated methamphetamine administration alters expression of the NMDA receptor channel  $\epsilon 2$  subunit and kinesins in the mouse brain. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1074: 97–103 (2006)
25. Yamashita, M., Fukushima, S., Shen, H., Hall, FS., Uhl, GR., Numachi, Y., Kobayashi, H., and Sora, I.: Norepinephrine Transporter Blockade Can Normalize the Prepulse Inhibition Deficits Found in Dopamine Transporter Knockout Mice. **Neuropsychopharmacology** 31(10):2132-2139. (2006)
26. Ujike, H., Sakai, A., Nakata, K., Tanaka, Y., Kodaka, T., Okahisa, Y., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Hori, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., Kuroda, S.: Association study of the dihydropyrimidinase-related protein 2 gene and methamphetamine psychosis. **Ann. N.Y. Acad. Sci** 1074: 90–96 (2006)
27. Nomura, A., Ujike, H., Tanaka, Y., Mishicot, M., Otani, K., Morita, Y., Morio, A., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Hori, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S. : Association study of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and its 1A receptor gene with methamphetamine dependence. **Ann. N.Y. Acad. Sci** 1074: 116–124 (2006)
28. Morio, A., Ujike, H., Nomura, A., Tanaka, Y., Morita, Y., Otani, K., Mishicot, M., Harano, M., Inada, T., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: No association between CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) gene and methamphetamine dependence. **Ann. N.Y. Acad. Sci** 1074: 411–417 (2006)
29. Aoyama, N., Takahashi, N., Kitaichi, K., Ishihara, R., Saito, S., Maeno, N., Ji, X., Takagi, K., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, Y., Sora, I., Ujike, H., Iwata, N., Inada, T., and Ozaki N.: Association Between Gene Polymorphisms of *SLC22A3* and Methamphetamine Use Disorder. **Alcohol Clin Exp Res.** 30(10):1644-1649 (2006)
30. Kobayashi, H., Ujike, H., Hasegawa, J., Yamamoto, M., Kanzaki, A., and Sora, I.: Identification of a risk haplotype of the a-synuclein gene in sporadic Parkinson's disease. **Mov Disord.** 21(12): 2157-64 (2006)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. Kasai, S., Hayashida, M., Sora, I., and Ikeda, K.: Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opiates. **Archives of Pharmacology in press**
45. 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**
46. 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**
47. 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**
48. 曾良一郎: こころの病と脳内神経伝達物質. In: こころの病・脳の病: 9-27 NPO 法人脳の世紀推進会議編, 東京 (2006)
49. 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)
50. 曾良一郎, 小林秀昭, 沼知陽太郎: 精神疾患モデルとしての遺伝子改変動物.

- 精神神経学雑誌 107(3); 285-289 (2005)
51. 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)
  52. 曾良一郎、小林秀昭：モノアミン神経系と報酬. 特集：行動を司る脳機能の分子メカニズム. 実験医学 23(8); 1159-1163 (2005)
  53. 曾良一郎、福島攝：遺伝子ノックアウトマウスの行動実験を行う前に必要なこと. 日本薬理学雑誌 125; 373-377 (2005)
  54. 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 5(3); 64-74 (2005)
  55. 池田和隆、大谷保和、西澤大輔、井手総一郎、曾良一郎：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 63増刊号12; 463-466 (2005)
  56. 曾良一郎、有銘預世布：前頭葉のモノアミン神経伝達による行動制御機構. 実験医学 24(15):84-89(2006)
  57. 曾良一郎、朴英善：モノアミン神経伝達と「こころの病」. **Bionics** 24(11):40-45(2006)
  58. 曾良一郎：薬物依存の分子病態. 実験医学 25(13):179-184(2007)
  59. 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)
- (2) 学会発表
1. Harburg, G., Hall, FS., Harrist, A., Sora, I., Uhl, GR., and Eisch, A.: Knockout of the mu opioid receptor enhances survival of progenitor cells in the adult hippocampus. The 36th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Annapolis [2005/7/10-15]
  2. Morio, A., Ujike, H., Nomura, A., Tanaka, Y., Morita, Y., Otani, K., Mishicot, M., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Association Study between the CART Gene and Methamphetamine Dependence and Psychosis. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
  3. Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Otani, K., Kishimoto, H., Morio, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: The glycine transporter 1(GlyT-1) gene is associated with methamphetamine-induced psychosis. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
  4. Otani, K., Ujike, H., Sakai, A., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Kishimoto, M., Morio, A., Morita, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Association Study between Cytochrome P450 2D6 Genotype and Patients with Methamphetamine Dependence / Psychosis. Satellite Meeting

- of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
5. Kishimoto, M., Ujike, H., Tanaka, Y., Nomura, A., Otani, K., Morita, Y., Morio, A., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Association study between the *fzd3* gene and methamphetamine psychosis. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
  6. Nomura, A., Ujike, H., Tanaka, Y., Kishimoto, M., Otani, K., Morita, Y., Morio, A., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Association studies of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and its receptor gene in methamphetamine dependence. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
  7. Ujike, H., Sakai, A., Nakata, K., Tanaka, Y., Kodaka, T., Okahisa, Y., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S.: The dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP-2) gene and methamphetamine-induced psychosis. Satellite Meeting of The International Society For Neurochemistry, Venice, Italy [2005/8/16-19]
  8. Iijima, Y., Inada, T., Arinami, T., Ohtsuki, T., Maeda, T., Iwashita, S., Kunugi, H., Ozaki, N., Iyo, M., Harano, M., Yamada, M., Sekine, Y., Sora, I., Komiyama, T., Iwata, N., and Ujike, H.: An association study of methamphetamine psychoses with CHGB. The 20th Congress of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, South Korea [2005/9/29-30]
  9. Kobayashi, H., Naka, M., Hata, H., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Iwata, N., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Numachi, Y., Itokawa, M., and Sora, I.: Association analysis of the delta opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine psychosis/dependence. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
  10. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., 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.: Haplotype analysis of PICK1 gene polymorphisms and association with methamphetamine abusers in Japanese subjects. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
  11. Harburg, GC., Hall, FS., Harrist, AV., Sora, I., Uhl, GR., and Eisch, AJ.: Knock-out of the opioid receptor enhances survival of progenitor cells in the adult hippocampus. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]

12. Yamamoto, H., Kamegaya, E., Takamatsu, Y., Imai, K., Yamamoto, T., Hagino, Y., Irago, M., Kasai, S., Numachi, Y., Sora, I., Koga, H., and Ikeda, K.: Chronic methamphetamine treatment followed by long-term withdrawal disrupted opioid receptor expression in the frontal cortex of mouse. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
13. Takahashi, M., Drgon, T., Walther, D., Kobayashi, H., Ujike, H., Komiyama, T., Harano, M., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iyo, M., Iwata, N., Yamada, M., Sora, I., and Uhl, GR.: Vesicular monoamine transporter 2 (SLC18A2) in methamphetamine abusers: Selective methylation of 5'USF1 binding sites in B haprotypes. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
14. Perona, M.T.G., Waters, S., Hall, FS., Sora, I., Lesch, K., Murphy, DL., Caron, M., and Uhl, GR.: Antidepressant-like effects of DAT, SERT, and NET gene knock-out on behavior in the forced swim test. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
15. Kasai, S., Han, W., Hata, H., Takahashi, T., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Uhl, GR., Sora, I., and Ikeda, K.: Genetic analyses of mouse mu-opioid receptors: implication of 3'UTR difference in opiate sensitivity. The 20th Annual Meeting of the Korea Society of Biological Psychiatry (KSBP), [2005]
16. Okahisa, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Otani, K., Morita, Y., Kishimoto, M., Morio, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Association Study between the NrCAM gene and Patients with Methamphetamine Dependence. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Asia-Pacific Regional Meeting Pattaya, Thailand [2006/3/14-17]
17. 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.: PICK1 polymorphisms and association with methamphetamine psychosis. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18]
18. Ito, M., Numachi, Y., Kobayashi, H., and Sora, I.: Toxicity and hyperthermia induced by methamphetamine in dopamine D1 or D2 receptor knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18]
19. 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.: PICK1 polymorphisms and association with methamphetamine psychosis. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual

- Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18]
20. Okahisa, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Otani, K., Morita, Y., Kishimoto, M., Morio, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Association study between the NrCAM gene and patients with methamphetamine use disorders. XIV world congress on psychiatric genetics, Cagliari, Italy [2006/10/28-11/1]
  21. Kishimoto, M., Ujike, H., Tanaka, Y., Otani, K., Morita, Y., Morio, A., 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 Frizzled 3 (FZD3) gene is associated with methamphetamine psychosis. XIV world congress on psychiatric genetics, Cagliari, Italy [2006/10/28-11/1]
  22. 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-HTTLPR 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]
  23. 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]
  24. 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]
  25. 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]
26. 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]
  27. 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]
  28. 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]
  29. 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]
  30. 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]
  31. 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]
  32. 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、古関比佐志、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 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
33. 笠井慎也、韓文華、畑春実、高橋雄大、高松幸雄、山本秀子、George R. Uhl、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 Involvement of 3'UTR of mu opioid receptor gene in morphine analgesia. 日本神経精神薬理学雑誌 25; 346 (2005), 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
34. 森田幸孝、氏家寛、田中有史、野村晃、大谷恭平、内田有彦、森尾亜希子、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、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: The human fatty acid amide hydrolase の機能的遺伝子多型と覚せい剤依存症および統合失調症との相関研究. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
35. 岸本真希子、氏家寛、田中有史、野村晃、大谷恭平、森田幸孝、森尾亜希子、原野陸正、稲田俊也、山田光彦、小宮山徳太郎、関根吉統、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利: FZD3 遺伝子と覚せい剤精神病の関連研究. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
36. 橋本佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、伊豫雅臣: 覚せい剤精神病と Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) 遺伝子多型との関連について. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
37. 森尾亜希子、氏家寛、野村晃、田中有史、森田幸孝、大谷恭平、岸本真希子、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、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: CART 遺伝子と覚せい剤依存症との関連研究. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
38. 小林秀昭、仲真樹、畑春実、氏家寛、尾崎紀夫、関根吉統、稲田俊也、原野陸生、岩田仲生、小宮山徳太郎、山田光彦、伊豫雅臣、沼知陽太郎、糸川昌成、曾良一郎: メタンフェタミン依存と  $\delta$  オピオイド受容体(OPRD)遺伝子多型に関する相関研究 Delta-opioid receptor gene polymorphisms in MAP dependence/psychosis. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
39. 飯嶋良味、稲田俊也、有波忠雄、大槻露華、前田貴記、岩下覚、尾崎紀夫、伊豫雅臣、原野陸生、山田光彦、関根吉統、曾良一郎、小宮山徳太郎、岩田仲生、氏家寛、薬物依存ゲノム解

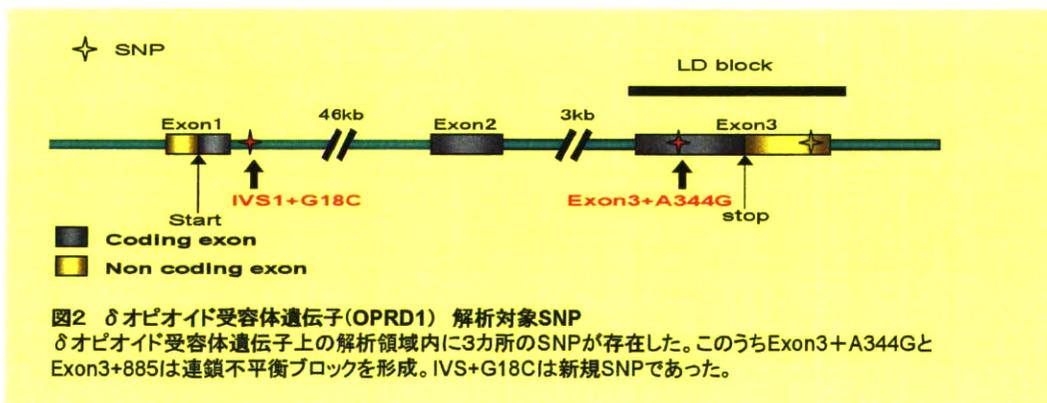
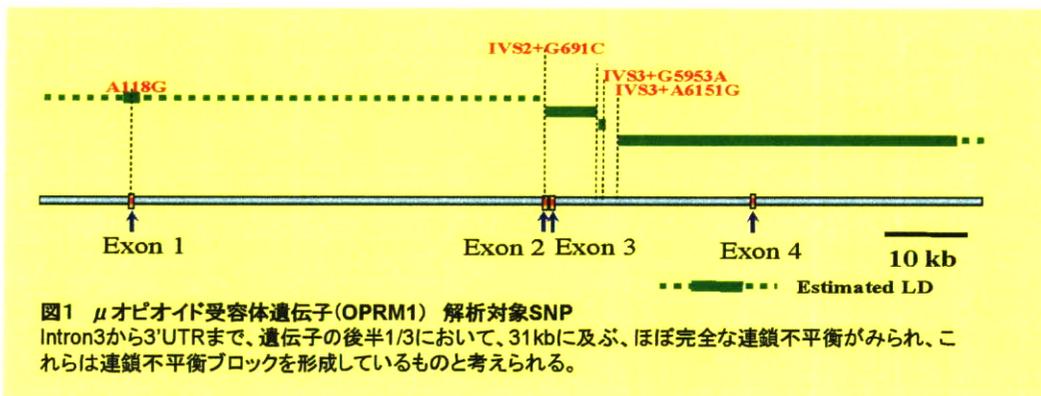
- 析研究グループ (JGIDA; Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚醒剤精神病における Chromogranin B 遺伝子の解析 An association study of methamphetamine psychoses with CHGB. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
40. 山本秀子、亀ヶ谷悦子、高松幸雄、萩野洋子、山本敏文、今井一秀、島田希代、岩田健、沼知陽太郎、曾良一郎、古閑比佐志、池田和隆: 覚せい剤連続投与はマウス海馬のキネシンの発現を増加させる Chronic MAP treatment induced kinesin expression in mouse hippocampus. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
41. 小林秀昭、仲真樹、近江香予、沼知陽太郎、曾良一郎: 同族モノアミントランスポーターによるモノアミンの取り込み. 第 28 回日本神経科学大会 /Neuroscience 2005, 横浜 [2005/7/26-28]
42. 青山渚、北市清幸、高橋長秀、齋藤真一、前野信久、岩田仲生、氏家寛、原野睦生、曾良一郎、伊豫雅臣、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫: SLC22A3 遺伝子多型と覚醒剤使用障害との関連研究. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京 [2005/10/11-13]
43. 畑春実、小林秀昭、小松浩、曾良一郎: フェンタニル、オキシコドンの腸管運動抑制作用における  $\mu$  オピオイド受容体の役割. Gastrointestinal transit inhibition by oxycodone and fentanyl is mediated by mu-opioid receptor. 第 79 回日本薬理学会年会, 横浜 [2006/3/8-10]
44. 奥山香織、荒井良枝、梶川聡子、成瀬茉耶、田村弦、櫻田忍、曾良一郎、高柳元明、大野勲: 精神的ストレス誘発性喘息における  $\mu$ -オピオイド受容体の関与. 日本薬学会第 126 年会, 仙台 [2006/3/28-30]
45. 奥山香織、荒井良枝、梶川聡子、成瀬茉耶、櫻田忍、田村弦、曾良一郎、高柳元明、大野勲: 精神的ストレス誘発性喘息における  $\mu$ -オピオイド受容体の関与. 平成 18 年度東北薬科大学ハイテク・リーサチンポジウム(文部科学省ハイテク・リーサチ・センター整備事業) 仙台 [2006/5/26]
46. 岸本真希子、氏家寛、田中有史、大谷恭平、森尾亜希子、岡久裕子、小高辰也、原野睦生、稲田俊也、山田光彦、小宮山徳太郎、堀達、関根吉統、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利: セロトニン 1B 受容体と覚醒剤依存症の関連解析. 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 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16]
47. 岡久裕子、氏家寛、田中有史、大谷恭平、森田幸孝、岸本真希子、森尾亜希子、小高辰也、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: NrCAM 遺伝子多型と覚醒剤精神病の関連研究. 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

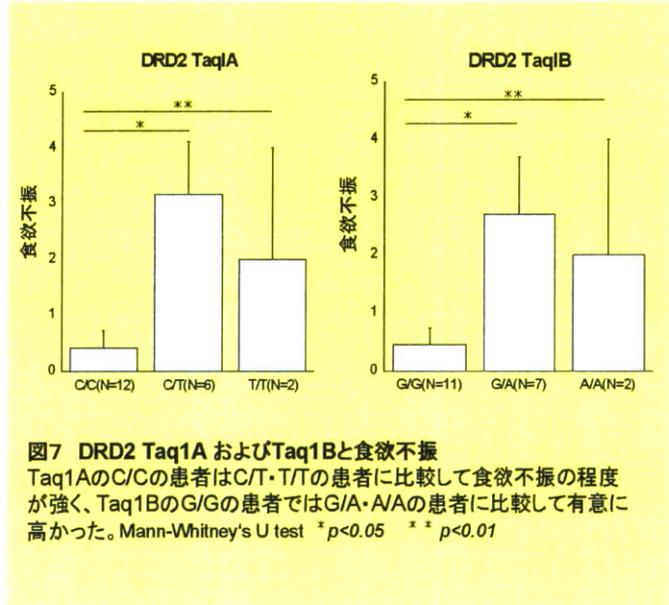
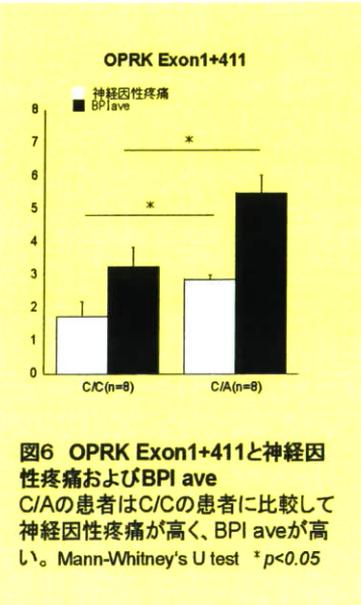
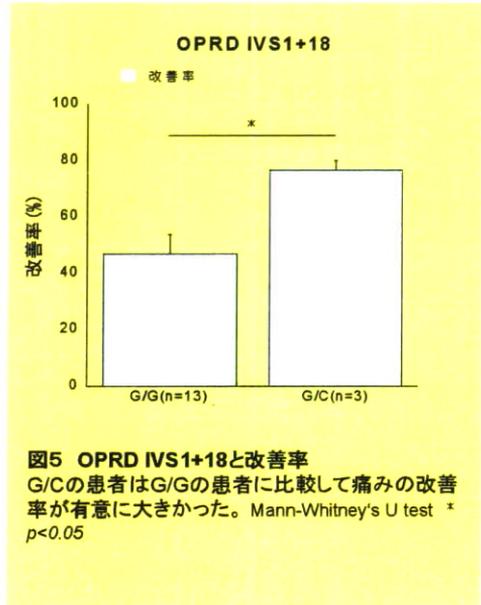
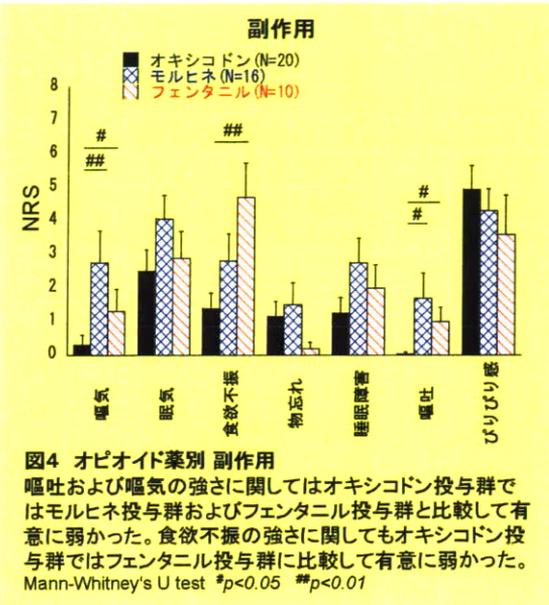
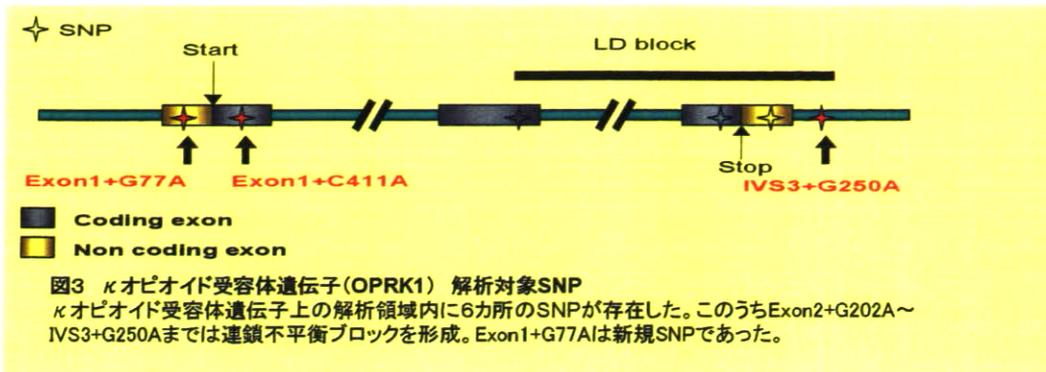
- 学会大会 三学会合同大会, 名古屋  
[2006/9/14-16]
48. 氏家寛、森田幸孝、原野睦生、稲田俊也、小宮山徳太郎、堀達、山田光彦、関根吉統、岩田 仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利：覚醒剤精神病とグリシントランスポーター遺伝子における相関研究 第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存フォーラム 平成 18 年度合同学術総会, 千葉[2006/9/28-30]
49. 奥山香織、荒井良枝、梶川聡子、成瀬茉耶、土橋和久、田村弦、櫻田忍、曾良一郎、高柳元明、大野勲：精神的ストレスによるアレルギー性気道炎症増悪における  $\mu$ -オピオイド受容体の役割. 第 56 回日本アレルギー学会秋期学術大会, 東京[2006/11/2-4]
50. Ide S, Minami M, Uhl GR, Ishihara K, Satoh M, Sora I, Ikeda K:  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子欠損を用いたブトルファンールの抗侵害受容作用評価. 第 80 回日本薬理学会年会, 名古屋 [2007/3/14-16]
51. 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]
52. 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]
53. 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]
54. 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]
55. 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]
- (3) 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

## 臨床評価項目と評価方法

BPI <sub>max</sub>	評価時点から24時間以内でもっとも痛みが強かったときのbrief pain inventory score
BPI <sub>min</sub>	評価時点から24時間以内でもっとも痛みが弱かったときのbrief pain inventory score
BPI <sub>ave</sub>	評価時点から24時間以内の平均的な痛みのbrief pain inventory score
BPI <sub>now</sub>	評価時点のbrief pain inventory score
嘔気	0(まったくなかった)～10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
眠気	0(まったくなかった)～10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
食欲不振	0(まったくなかった)～10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
物忘れ	0(まったくなかった)～10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
睡眠障害	0(まったくなかった)～10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
嘔吐	0(まったくなかった)～10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
しびれ	0(まったくなかった)～10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
改善度	評価時点から24時間以内の治療による痛みの改善度(増強or0～100%(11段階))
骨転移痛の強さ	0:なし 1:否定できない 2:可能性が高い 3:診断されている
神経因性疼痛の強さ	0:なし 1:痛みはあるがもっとも強い痛みでない 2:時に最も強い痛みとなる 3:最も強い痛みである

表 1





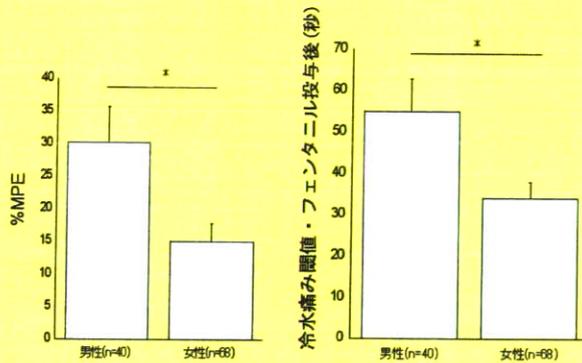


図8 性別と冷水痛み負荷試験結果  
女性では男性に比較して、フェンタニル投与後の冷水痛み閾値および%MPEが有意に低かった。Scheffe \*  $p < 0.05$

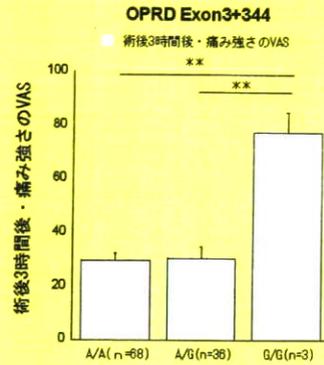


図9 OPRD Exon3+344 と術後3時間後・痛みの強さのVAS  
G/Gの患者はA/A・A/Gの患者と比較して術後3時間後の痛みの強さのVASが有意に大きい。Scheffe \* \*  $p < 0.05$

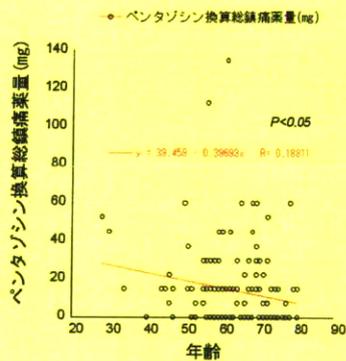


図10 年齢とペンタゾシン換算総鎮痛薬量  
年齢と鎮痛薬必要量との間に有意な相関がみられた。高年齢ほど鎮痛薬必要量が少なかった。  
Pearson  $p < 0.05$

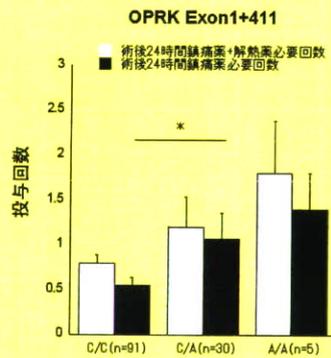


図11 OPRK Exon1+411と鎮痛薬投与回数  
C/Aの患者はC/Cの患者に比較して術後24時間の鎮痛薬必要回数が有意に多かった。  
LSD \*  $p < 0.05$

## 「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

### 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）

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た。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。

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や、開腹手術後の急性疼痛は激烈で、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、癌性疼痛や術後急性疼痛に対して、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、外科開腹手術後の疼痛強度、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

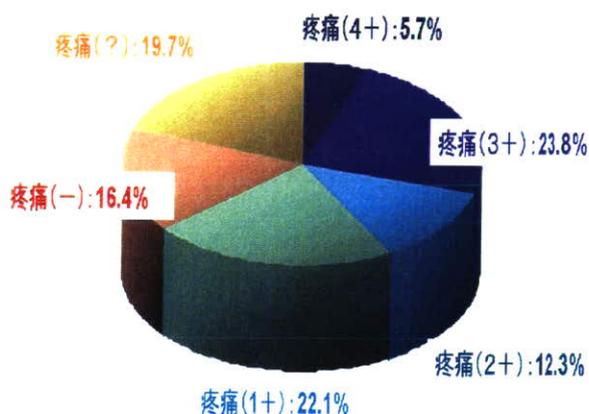
した。なお、本研究の実施にあたっては、科学技術会議生命倫理委員会の「ヒトゲノム研究に関する基本原則」、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。

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、研究協力を同意したものを対象とし、後ろ向き研究を行った。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 進めて留置した。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い、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た。

まず、各患者に研究への協力の可能性を打診した。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 情報を提供した。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を文書同意したものを被験者とした。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した。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 の精製を行った。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した。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を行った。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た。その上で、遺伝子

型と診療情報との相関関係について、統計学的に解析を行った。

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を行った。遺伝子多型の解析結果と様々な診療情報を対応させ、相関関係の統計学的な解析を行った。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た。



術後硬膜外オピオイドによる鎮痛効果の相違

本研究によって、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関して、遺伝子多型を解析することにより、迅速かつ効率的に予測する方法が見出され、今後、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。

#### 【研究業績】

##### (1) 論文発表

1. Pedeux R, Sengupta S, Nagashima M., et al.: ING2 regulates the onset of replicative senescence by induction of p300-dependent p53 acetylation. **Molecular and Cellular Biology** 25: 6639-6648, 2005

2. Okano T., Gemma A., Nagashima M., et al.: Alterations in novel candidate tumor suppressor genes, ING1 and ING2 in human lung cancer. **Oncology Reports** 15: 545-549, 2006
3. 柳平博文、山口晶、長島誠、その他： 転移性肝臓の早期診断治療に対する Angio-CT (CTAP and CTHA) の有用性 東邦医学会雑誌 52: 127-133, 2005
4. Du Q., Park K.S., Nagashima M., et al.: Regulation of human nitric oxide synthase 2 expression by Wnt  $\beta$ -catenin signaling. **Cancer Research** 66: 7024-7031, 2006
5. 長島誠、加藤良二： 臨床検体を用いた癌悪性度診断—オーダーメイド医療の実現に向けて 東邦医学会雑誌 53: 221-226, 2006
6. 小出一樹、加藤良二、長島誠、その他： 成人大網リンパ管腫の1切除例 日本消化器外科学会雑誌 39: 1582-1585, 2006
7. Nagashima M., Katoh R., Sato Y, et al.: Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? **Current Pain and Headache Reports** 11: 115-123, 2007
8. Sugishita Y., Nagashima M., Ooshiro M., et al.: 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
1. Du Q., Hussain P., Nagashima M., et al.: Human iNoS expression is induced by Wnt  $\beta$ -catenin signaling. Experimental Biology 2005 San Diego, CA, U.S.A. April 2-6, 2005
2. Katoh R., Ohshiro M., Nagashima M., et al.: Evaluation of extended lymph nodes dissection by VATS (counter approach method) 1st Asian Pacific Congress on Bronchology and Interventional Pulmonology Chiba, Japan November 26-27, 2005
3. 長島誠： 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—テーラーメイド疼痛治療法の開発に向けて—第9回東邦大学佐倉病院共同研究推進談話会 佐倉 平成17年9月2日
4. 長島誠、加藤良二、隈元謙介、その他： ING Family 遺伝子群の多彩な生理機能 第64回日本癌学会学術集会 札幌 平成17年9月14-16日
5. 長島誠、加藤良二、吉田豊、その他： 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 (シンポジウム7 がん疼痛対策の科学—現場で活かす基礎と臨床の進歩—) 名古屋 平成17年10月25-27日
6. 長島誠、加藤良二、吉田豊、その他： ミューオピオイド受容体遺伝子多型とモルヒネ鎮痛効果個人差の検討 第67回日本臨床外科学会総会 (パネルディスカッション1 術後鎮痛法としての硬膜外麻酔の有用性と問題点) 東京 平成17年11月9-11日

(2) 学会発表