

7. 長島誠: INGファミリー遺伝子の機能および変異の解析 第59回東邦医学会総会(平成16年度東邦大学医学研究科・研究科推進研究報告) 東京 平成17年11月10-11日
8. 長島誠、加藤良二、吉田豊、その他: ティッシュマイクロアレイ法を用いた非小細胞肺癌手術症例における癌関連遺伝子産物の免疫組織学的検討 第46回日本肺癌学会総会 千葉 平成17年11月25-26日
9. 長島誠、加藤良二、吉田豊、その他: 特発性食道粘膜下血腫の1例 第18回日本内視鏡外科学会総会 東京 平成17年12月7-9日
10. 長島誠: オピオイド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ーオーダーメイド疼痛治療法の開発に向けて Forum2005「肺・癌・治療の動向」学術講演会 千葉 平成17年12月9日
11. 長島誠、杉下雄為、山口宗之、その他: 肺癌分子標的治療薬 Gefitinib (Iressa) と EGFR 遺伝子変異 第4回東邦薬物治療研究会 千葉 平成18年3月3日
12. 川島さやか、黒田敏久、長島誠、その他: ゲフィチニブの有効性と癌関連遺伝子産物発現の検討 第45回日本呼吸器学会学術講演会 千葉平成17年4月14-16日
13. 吉川恭子、黒田敏久、長島誠、その他: 小細胞肺癌における抗癌剤治療時のクレスチン併用によるストレス抑制効果の検討 第45回日本呼吸器学会学術講演会 千葉 平成17年4月14-16日
14. 後藤東、黒田敏久、長島誠、その他: ティッシュアレイを用いた免疫組織化学染色での肺癌と COX-2, VEGF-C との関連 第45回日本呼吸器学会学術講演会 千葉 平成17年4月14-16日
15. 杉下雄為、長島誠、加藤良二、その他: ティッシュアレイを用いた非小細胞肺癌における細胞周期関連遺伝子産物の免疫組織学的検討 第105回日本外科学会定期学術集会 名古屋 平成17年5月11-13日
16. 吉田豊、長島誠、加藤良二、その他: CADの早期肺癌補助診断への応用 第105回日本外科学会定期学術集会 名古屋 平成17年5月11-13日
17. 吉田豊、小出一樹、長島誠、その他: 直腸に直接浸潤した前立腺癌の1例 第30回日本外科系連合学会学術集会 東京 平成17年6月24-25日
18. 山田哲弘、後藤東、長島誠、その他: 手術療法を行った肺アスペルギローマの2例 第10回千葉真菌症研究会学術講演会 千葉 平成17年6月25日
19. 吉田豊、小出一樹、長島誠、その他: 大腸癌を併発した大腸型クローン病と思われる1例 第12回千葉IBDフォーラム 千葉 平成17年7月2日
20. 山田哲弘、後藤東、長島誠、その他: 手術療法を行った肺アスペルギローマの2例 第165回日本呼吸器学会関東地方会 東京

平成 17 年 7 月 9 日

21. 露崎洋平、加藤良二、長島誠、その他： 特発性食道粘膜下血腫の 1 例 第 48 回千葉県外科医会 千葉 平成 17 年 10 月 1 日
22. 大城充、加藤良二、長島誠、その他： 左下葉肺癌に対する胸腔鏡補助下右胸腔経路縦隔郭清(VATS counter approach)の併用 第 43 回日本癌治療学会総会 名古屋 平成 17 年 10 月 25-27 日
23. 朴英進、二本柳康博、長島誠、その他： Real-time Tissue Elastography による乳房腫瘍の良悪性診断 第 67 回日本臨床外科学会総会 東京 平成 17 年 11 月 9-11 日
24. 小出一樹、加藤良二、長島誠、その他： 小腸多発 GIST を合併した von Recklinghausen 病の 1 例 第 67 回日本臨床外科学会総会 東京 平成 17 年 11 月 9-11 日
25. 田中宏、若林巳代次、長島誠、その他： サルモネラ感染症により DIC、敗血症、ARDS を発症した 1 症例 第 67 回日本臨床外科学会総会 東京 平成 17 年 11 月 9-11 日
26. 瓜田祐、小出一樹、長島誠、その他： 多発性大腸穿孔をきたしたアメーバ赤痢の一例 第 67 回日本臨床外科学会総会 東京 平成 17 年 11 月 9-11 日
27. 重田英由子、小出一樹、長島誠、その他： 腹部腫瘍を契機に発見された胃癌の一例 第 67 回日本臨床外科学会総会 東京 平成 17 年 11 月 9-11 日
28. 大城充、加藤良二、長島誠、その他： 左下葉肺癌に対する胸腔鏡補助下右胸腔経路縦隔郭清 (VATS counter approach) の併用 第 46 回日本肺癌学会総会 千葉 平成 17 年 11 月 25-26 日
29. 吉田豊、加藤良二、長島誠、その他： FDG-PET にて発見し得た盲腸癌と肺カルチノイドを合併した 1 例 第 46 回日本肺癌学会総会 千葉 平成 17 年 11 月 25-26 日
30. 石田洋昭、加藤良二、長島誠、その他： 左肺上葉気管支と交通し喀毛症を合併した縦隔奇形腫瘍の 1 手術例 第 46 回日本肺癌学会総会 千葉 平成 17 年 11 月 25-26 日
31. 川島辰男、後藤東、長島誠、その他： 当院における胸膜中皮腫 5 例の検討 第 46 回日本肺癌学会総会 千葉 平成 17 年 11 月 25-26 日
32. 吉川恭子、川島辰男、長島誠、その他： 小細胞肺癌における抗癌剤治療時のクレスチン併用によるストレス抑制効果の検討 第 46 回日本肺癌学会総会 千葉 平成 17 年 11 月 25-26 日
33. 大城充、吉田豊、長島誠、その他： 局所進行肺癌に対する導入化学療法後胸腔鏡補助下手術 第 18 回日本内視鏡外科学会総会 東京 平成 17 年 12 月 7-9 日
34. 吉田豊、杉下雄為、長島誠、その他： 心不全での入院を契機に発見された肺癌の 1 手術例 第 17 回千葉 Critical Care Medicine 研究会 千葉平成 17 年 12 月 10 日

35. 小川恵美奈、長島誠、杉下雄為、その他： 咯血のため緊急手術を施行した肺放線菌症の1例 第49回千葉県外科医会 千葉 平成18年3月4日
36. 長島誠、杉下雄為、大城充、その他： 第23回日本呼吸器外科学会総会 東京 平成18年5月25-27日
37. 長島誠、杉下雄為、黒田敏久、その他： 咯血のため緊急手術を施行し診断された肺放線菌症の1例 第29回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 つくば平成18年6月8-9日
38. 長島誠、加藤良二、隈元謙介、その他： INGファミリー遺伝子の機能とがん細胞における異常の解析 第65回日本癌学会学術総会 横浜 平成18年9月28-30日
39. 長島誠、加藤良二、瓜田祐、その他： 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 平成18年10月18-20日
40. 長島誠、瓜田祐、吉田豊、その他： ミューオピオイド受容体遺伝子多型とオーダーメイド疼痛治療の開発 第68回日本臨床外科学会総会（サージカルフォーラム(29)緩和医療4） 広島 平成18年11月9-11日
41. 長島誠、杉下雄為、大城充、その他： モルヒネ鎮痛効果と副作用発現に関するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析 第47回日本肺癌学会総会 京都 平成18年12月14-15日
42. 亀田典章、蛭田啓之、長島誠、その他： 下行結腸に発生した紡錘形細胞肉腫と同部周囲に広がる高分化脂肪肉腫の合併 第25回日本病理学会関東支部・千葉地区集会 千葉 平成18年4月22日
43. 杉下雄為、長島誠、大城充、その他： 肺扁平上皮癌手術症例の免疫組織学的検討 第23回日本呼吸器外科学会総会 東京 平成18年5月25-27日
44. 大城充、杉下雄為、長島誠、その他： 当科における自然気胸の手術成績 第23回日本呼吸器外科学会総会 東京 平成18年5月25-27日
45. 後藤東、長島誠、岡田倫明、その他： ティッシュアレイを用いた免疫組織化学染色での非小細胞肺癌とCOX-2、VEGF-Cとの関連 第46回日本呼吸器学会学術講演会 東京 平成18年6月1-3日
46. 吉川恭子、川島辰男、長島誠、その他： 小細胞肺癌における抗癌剤治療時のクレスチン併用によるストレス抑制効果の検討 第46回日本呼吸器学会学術講演会 東京 平成18年6月1-3日
47. 杉下雄為、長島誠、後藤東、その他： 気管支動脈瘤からの出血と考えられる肺出血の1例 第29回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 つくば 平成18年6月8-9日
48. 瓜田祐、小出一樹、長島誠、その他： 多発大腸穿孔を伴うアメーバ赤痢の1治験例 第2回千葉重症感染症研究会 千葉 平成18年6月10日

49. 金田和豊、後藤 東、長島 誠、その他： 咯血を繰り返した肺放線菌症の一例 第 170 回日本呼吸器学会関東地方会 東京 平成 18 年 7 月 15 日
50. 大城充、瓜田祐、長島誠、その他： 胃脾吻合の経験 第 6 回千葉肝胆脾外科フォーラム 千葉 平成 18 年 9 月 30 日
51. 秋葉靖、長島誠、杉下雄為、その他： ゴム手袋による消化管穿孔の 1 例 第 50 回千葉県外科医会 千葉 平成 18 年 10 月 7 日
52. 大城充、瓜田祐、長島誠、その他： オキサリプラチン使用時の末梢神経障害による疼痛に対するオキシコンチンの有効性 第 44 回日本癌治療学会総会 東京 平成 18 年 10 月 18-20 日
53. 二本柳康博、長島誠、小出一樹、その他： 進行乳癌に対し capecitabine が著効した 1 例 第 44 回日本癌治療学会総会 東京 平成 18 年 10 月 18-20 日
54. 朴英進、二本柳康博、長島誠、その他： Real-time Tissue Elastography による乳房腫瘍のさらなる良悪性診断 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島 平成 18 年 11 月 9-11 日
55. 大城充、瓜田祐、長島誠、その他： 直腸癌術後 5 年目に食道転移した一例 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島 平成 18 年 11 月 9-11 日
56. 二本柳康博、朴英進、長島誠、その他： 十二指腸壁内に転移をきたした乳癌（浸潤性小葉癌）の 1 例 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島 平成 18 年 11 月 9-11 日
57. 瓜田祐、森山彩子、長島誠、その他： 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島 平成 18 年 11 月 9-11 日
58. 吉田豊、大城充、長島誠、その他： 粘膜下腫瘍の診断で胃内手術を施行した胃血管腫の一例 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島 平成 18 年 11 月 9-11 日
59. 森山彩子、長島誠、杉下雄為、その他： 術後 7 年目に腹壁転移をきたした stage II (T2N1M0) 胃癌の 1 例 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島 平成 18 年 11 月 9-11 日
60. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、その他： filiform polyposis を合併した潰瘍性大腸炎の 1 例 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島 平成 18 年 11 月 9-11 日
61. 田中宏、大城充、長島誠、その他： 特発性腸間膜出血の 2 例 第 68 回日本臨床外科学会総会 広島平成 18 年 11 月 9-11 日
62. 有本昇平、長島誠、岩佐亮太、その他： 胸腔鏡下手術にて診断し得た Castleman's tumor の一例 呼吸器リサーチミーティング 千葉 平成 18 年 11 月 18 日
63. 岩佐亮太、長島誠、杉下雄為、その他： リウマチに合併した難治性胸水に対して剥皮術が有効であった 1 例 呼吸器リサーチミーティング 千葉 平成 18 年 11 月 18 日
64. 杉下雄為、長島誠、吉田豊、その他： 非小

- 細胞肺癌における増殖因子、細胞シグナル伝達経路関連因子の免疫組織学的検討 第 47 回日本肺癌学会総会 京都 平成 18 年 12 月 14-15 日
65. 吉川恭子、川島辰男、長島誠、その他： 小細胞肺癌における抗癌剤治療時のクレスチン併用によるストレス抑制効果の検討 第 47 回日本肺癌学会総会 京都 平成 18 年 12 月 14-15 日
66. Nihon-Yanagi Y., Park Y., Nagashima M., et al.: The expression of Toll-like receptor 4 in carcinoma. 17th Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53rd Annual Congress of the Japan Section Kyoto, Japan June 9-10, 2007
67. Ooshiro M., Urita T., Nagashima M., et al.: 2 cases of the Fourier's gangrene that drainage as primary care was effective. 17th Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53rd Annual Congress of the Japan Section Kyoto, Japan June 9-10, 2007
68. Nishizawa D, Hayashida M., Nagashima M., et al.: Association of GIRK channel gene polymorphism GIRK2 A1032G with postoperative analgesia. 57th Annual meeting, The American Society of Human Genetics, San Diego, CA, U.S.A., October 23-27, 2007
69. Tagami M., Satoh Y., Nagashima M., et al.: Sequence variations in the mu-opioid receptor gene associated with sensitivity to opiates. 15th ASEAN Congress of Anesthesiologists Pattaya, Thailand, November 10-13, 2007
70. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、その他： 非小細胞肺癌における転移・再発・予後、抗癌剤感受性の検討—免疫組織染色と EGFR 遺伝子解析を用いて 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 平成 19 年 4 月 11-13 日
71. 大城充、森山彩子、長島誠、その他： 高齢者の消化器悪性腫瘍手術の成績 第 107 回日本外科学会定期学術集会 大阪 平成 19 年 4 月 11-13 日
72. 長島誠、杉下雄為、大城充、その他： 手術を施行し診断された肺放線菌症の 2 例 第 24 回日本呼吸器外科学会総会 横浜 平成 19 年 5 月 17-19 日
73. 杉下雄為、長島誠、大城充、その他： 胸部異常影で発見された Castleman's tumor の 1 例 第 24 回日本呼吸器外科学会総会 横浜 平成 19 年 5 月 17-19 日
74. 杉下雄為、長島誠、瓜田祐、その他： 非小細胞肺癌における再発・予後の検討：免疫組織染色と EGFR 変異を用いて 第 130 回東邦医学会例会 東京 平成 19 年 6 月 14-15 日
75. 二本柳康博、大城充、長島誠、その他： 大腿部リンパ節腫脹を契機に発見されたネコ引っかき病の 1 例 第 32 回日本外科系連合学会学術集会 東京 平成 19 年 6 月 22-23 日
76. 杉下雄為、長島誠、瓜田祐、その他： 非小細胞肺癌における免疫組織学的検討と EGFR 遺伝子解析からの治療方針、再発・予後の評

価 第 16 回日本癌病態治療研究会 東京
平成 19 年 6 月 27-28 日

都 平成 19 年 10 月 24-26 日

77. 二本柳康博、朴英進、長島誠、その他： 消化器癌における Toll-like receptor 4 の発現について 第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会 東京 平成 19 年 7 月 18-20 日

84. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、その他： 非小細胞肺癌における EGFR 蛋白質発現および EGFR 遺伝子解析の検討 第 45 回日本癌治療学会総会 京都 平成 19 年 10 月 24-26 日

78. 杉下雄為、長島誠： 非小細胞肺癌における免疫組織学的検討と EGFR 遺伝子解析からの治療方針、再発、予後の評価 第 15 回共同研究推進談話会 千葉 平成 19 年 9 月 6 日

85. 瓜田祐、長島誠、杉下雄為、その他： ティッシュマイクログレイを用いた肺腺癌手術症例の免疫組織学的検討 第 45 回日本癌治療学会総会（優秀発表） 京都 平成 19 年 10 月 24-26 日

79. 市川大輔、杉下雄為、長島誠、その他： 血気胸を契機に発見された線維形成型悪性中皮腫の一例 第 52 回千葉県外科医会 千葉 平成 19 年 9 月 22 日

86. 加藤良二、大城充、長島誠、その他： TS-1 と PSK の併用効果：動物実験モデルにおける検討(2) 第 45 回日本癌治療学会総会 京都 平成 19 年 10 月 24-26 日

80. Nagashima M., Katoh R., Kumamoto K.: Molecular analyses of ING family genes. 第 66 回日本癌学会学術総会 横浜 平成 19 年 10 月 3-5 日

87. 大城充、森山彩子、長島誠、その他： FOLFOX 療法中の神経因性疼痛に対する治療-第2報- 第45回日本癌治療学会総会 京都 平成 19 年 10 月 24-26 日

81. 加藤良二、大城充、長島誠、その他： TS-1 と PSK の併用効果：動物実験モデルにおける検討 第 20 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 札幌 平成 19 年 10 月 11-12 日

88. 大城充、吉田豊、長島誠、その他： オキサリプラチン (I-OHP) 使用時の末梢神経障害による疼痛に対してのオキシコドン (Oxycodone) の有効性 第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会 東京 平成 19 年 11 月 2-3 日

82. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、その他： 胃癌と胃悪性リンパ腫を合併した 1 例 第 27 回千葉胃癌研究会 千葉 平成 19 年 10 月 12 日

89. 長島誠、杉下雄為、瓜田祐、その他： テーラーメイド疼痛治療法開発のための鎮痛関連遺伝子多型の開発 第 48 回日本肺癌学会総会 名古屋 平成 19 年 11 月 8-9 日

83. 長島誠、杉下雄為、瓜田祐、その他： 遺伝子多型解析によるテーラーメイド疼痛治療法の開発 第 45 回日本癌治療学会総会 京

90. 杉下雄為、長島誠、森山彩子、その他： EGFR

- 遺伝子変異解析と臨床治療効果の検討 第
48回日本肺癌学会総会 名古屋 平成19年
11月8-9日
91. 瓜田祐、長島誠、杉下雄為、その他： EGFR
遺伝子変異を認めた原発不明腺癌の1例
第48回日本肺癌学会総会 名古屋 平成19
年11月8-9日
92. 森山彩子、長島誠、瓜田祐、その他： Gefitinib
治療中に治療抵抗性を示し、EGFR 薬剤耐性
変異を認めた1例 第48回日本肺癌学会総
会 名古屋 平成19年11月8-9日
93. 木下敬弘、吉田豊、長島誠、その他： 胃癌
に対する腹腔鏡補助下幽門側胃切除術
(LADG)の標準手技 第61回東邦医学会
総会 東京 平成19年11月8-9日
94. Kato R., Ooshiro M., Nagashima M., et al.:
TS-1 と PSK の併用効果：動物実験モデルに
おける検討 / Effect of TS-1 and PSK
combination therapy: a study in animal model.
日本免疫学会総会 東京 平成19年11月
20-22日
95. 長島誠、杉下雄為、瓜田祐、その他： オピ
オイド鎮痛作用と鎮痛関連遺伝子多型の相
関 第69回日本臨床外科学会総会（サージ
カルフォーラム） 横浜 平成19年11月
29日-12月1日
96. 朴英進、二本柳康博、長島誠、その他： 4
列および64列MD-CTで作製された3次元
構築画像による乳癌浸潤範囲診断 第69回
日本臨床外科学会総会（ワークショップ）
横浜 平成19年11月29日-12月1日
97. 大城充、森山彩子、長島誠、その他： イマ
ニチブ耐性GISTの治療戦略 第69回日本
臨床外科学会総会（サージカルフォーラム）
横浜 平成19年11月29日-12月1日
98. 大城充、森山彩子、長島誠、その他： 肝・
大網・総腸骨動脈リンパ節・骨盤内再発に対
して計5回の切除を行い16年生存中の小腸
原発GISTの1例 第69回日本臨床外科学
会総会（サージカルフォーラム） 横浜 平
成19年11月29日-12月1日
99. 二本柳康博、大城充、長島誠、その他： 転
移性肝腫瘍に対し腹腔鏡下肝外側区域部分
切除を施行した1例 第69回日本臨床外科
学会総会 横浜 平成19年11月29日-12月
1日
100. 二本柳康博、朴英進、長島誠、その他：
短期間に経験した同時性原発性両側乳癌の4
例 第69回日本臨床外科学会総会 横浜
平成19年11月29日-12月1日
101. 田中宏、大城充、長島誠、その他： 臍
solid pseudopapillary tumorの1例 第69回日
本臨床外科学会総会 横浜 平成19年11月
29日-12月1日
102. 吉田豊、大城充、長島誠、その他： 巨
大後腹膜脂肪肉腫の1例 第69回日本臨床
外科学会総会 横浜 平成19年11月29日
-12月1日
103. 瓜田祐、大城充、長島誠、その他： 虫
垂瘻造設にて改善を認めた盲腸軸捻転症の1
例 第69回日本臨床外科学会総会 横浜

平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日

104. 森山彩子、大城充、長島誠、その他： 盲腸癌を先進部として発症した腸重積の 1 例
第 69 回日本臨床外科学会総会 横浜 平成 19 年 11 月 29 日-12 月 1 日

105. 二本柳康博、朴英進、長島誠、その他：
RT-PCR 法を用いた癌腫における Toll-like receptor 4 の発現 第 131 回東邦医学会例会
東京 平成 20 年 2 月 8 日

106. 菊地秀昌、長島誠、森山彩子、その他：
慢性膵炎経過中に偶然に発見された非機能性膵内分泌悪性腫瘍の 1 例 第 53 回千葉県外科医会 千葉 平成 20 年 3 月 1 日

(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

Table 1. Polymorphisms in the 5' -flanking region and 5' -UTR of the OPRM1 gene.

Region (analyzed region)	Nucleotide position (amino acid position)	dbSNP database	
		Reference SNP identification	Allelic frequencies
5'-flanking region and 5'-UTR (-5763 ~ 0)	A-5580G	rs6936615	A, 0.850–0.967; G, 0.033–0.150
	C-5342T	No rs number	
	A-5308G	No rs number	
	C-5236T	No rs number	
	G-5026T	No rs number	
	G-4936A	No rs number	
	C-4504A	No rs number	
	T-2694G	rs1210856	*T, 0.000; C, 1.000
	A-2693C	rs12190259	ND
	T-2683C	No rs number	
	A-2413G	No rs number	
	T-2402C	No rs number	
	G-2358A	rs17084907	G, 0.975–1.000; A, 0.000–0.025
	C-2312A	No rs number	
	G-2078C	No rs number	
	C-2044A	rs17180961	C, 0.989; A, 0.011
	T-1793A	rs17180968	T, 0.961; A, 0.039
	G-1748A	rs12205732	G, 0.833–0.950; A, 0.050–0.167
	-1699 ins(T)	rs17180982	-, 0.961; ins(T), 0.039
	C-1609T	No rs number	
	T-1595C	No rs number	
	T-1565C	No rs number	
	T-1469C	No rs number	
	A-1320C	rs17174629	*A, 0.961; G, 0.039
	A-1255T	No rs number	
	A-1236G	No rs number	
	A-1171C	rs17174630	*A, 0.983; G, 0.017
	A-1045C	No rs number	
C-995A	No rs number		

G-696T	No rs number	
G-692C	rs17180989	G, 0.989; C, 0.011
-665 del(3bp)	No rs number	
G-554A	No rs number	
G-490T	No rs number	
G-488T	No rs number	
A-254C	No rs number	
A-236C	rs17181003	*A, 0.978; G, 0.032
G-172T	rs6912029	G, 0.887–0.959; T, 0.041–0.113
C-133T	No rs number	
C-111T	rs17174638	C, 0.961; T, 0.039
C-38A	rs9282815	C, 0.938–1.000; A, 0.000–0.062

*In these polymorphisms, 15 SNPs have been submitted in the dbSNP database. Nucleotides of some of these SNPs are different between our data and the dbSNP database.

del—deletion; ins—insertion; ND—; SNP—single nucleotide polymorphism; UTR—untranslated region.

Table 2. Polymorphisms in exon 1, 2, 3, and 4, and parts of the introns of the OPRM1 gene.

Region (analyzed region)	Nucleotide position (amino acid position)	dbSNP database		JSNP database	
		Reference SNP identification	Allelic frequencies	JSNP identification	Allelic frequencies
Exon 1	C17T (Ala6Val)	rs1799972	C, 0.792–0.994; T, 0.006–0.208		
	G24A (Thr8Thr)	rs1799973	G, 1.000; A, 0.000		
	A118G (Asn40Asp)	rs1799971	A, 0.625–0.978; G, 0.022–0.375	IMS-JST030372	A, 0.511–1.000; G, 0.000–0.489
	◦ ◦ ◦				
Intron 1 (IVS1-5380 ~ -4196)	IVS1-A4980G	rs3798677	A, 0.967; G, 0.033	IMS-JST56886	A, 0.967; G, 0.032
	IVS1-A4910G	rs3798678	A, 0.850–0.966; G, 0.034–0.150	IMS-JST56887	A, 0.085–0.966; G, 0.034–0.150
	IVS1-4908 (AC) ₁₂₋₂₀	No rs number			
	IVS1-G4690A	No rs number			
	IVS1-T4591G	No rs number			
	IVS1-T4456G	No rs number			
	◦ ◦ ◦				
Exon 2	C440G (Ser147Cys)	rs17174794	C, 0.987–0.994; G, 0.006–0.013		
	A454G (Asn152Asp)	rs17174801	A, 0.994; G, 0.006		
Intron 2	IVS2+G31A	rs9479757	G, 0.864–0.956; A, 0.044–0.136		
	IVS2+T106C	rs17181192	T, 0.989; C, 0.011		
	IVS2+T397A	rs17181199	T, 0.977; A, 0.023		
	IVS2+G438A	No rs number			
	IVS2+T480C	No rs number			
	IVS2+G518A	No rs number			
	IVS2+C534T	rs17181213	C, 0.983; T, 0.017		
	IVS2+G691C	rs2075572	G, 0.188–0.617; C, 0.383–0.812	IMS-JST003207	ND

Exon3	G779A (Arg260His)	No rs number				
	G794A (Arg265His)	No rs number				
	T802C (Ser268Pro)	No rs number				
	G877A (Val293Ile)	rs11575856	G, 1.000; A, 0.000			
	G942A (Thr314Thr)	rs1799975	G, 0.942–1.000; A, 0.000–0.058			
Intron 3 (IVS3+1 ~ +210)	IVS3+A37C	No rs number				
	°					
	°					
	°					
	(IVS3+5729 ~ +6351)	IVS3+G5807A	rs3798683	G, 0.554–1.000; A, 0.000–0.446	IMS-JST156893	G, 0.554–1.000; A, 0.000–0.446
		IVS3+G5953A	rs599548	G, 0.850–0.940; A, 0.060–0.150	IMS-JST156894	G, 0.850–0.940; A, 0.060–0.150
		IVS3+6113 (GT) ₁₀₋₁₅	rs5881063	ND		
		IVS3+A6151G	rs598682	*C, 0.792–0.956; T, 0.044–0.208		
		°				
	(IVS3+8226 ~ +9028)	IVS3+A8449G	rs9384179	ND		
		IVS3+C8497T	rs9371774	ND		
		IVS3+8761 (32bp) ₂₋₁₇	No rs number			
		°				
		°				
	(IVS3-8806 ~ -8470)	IVS3-G8804A	No rs number			
°						
°						
°						
(IVS3-324 ~ -1)		IVS3-G77A	rs11575857	ND		

*In these polymorphisms, 21 SNPs have been submitted in the dbSNP database. Nucleotides of some of these SNPs are different between our data and the dbSNP database.

IVS—intervening sequence; ND—; SNP—single nucleotide polymorphism.

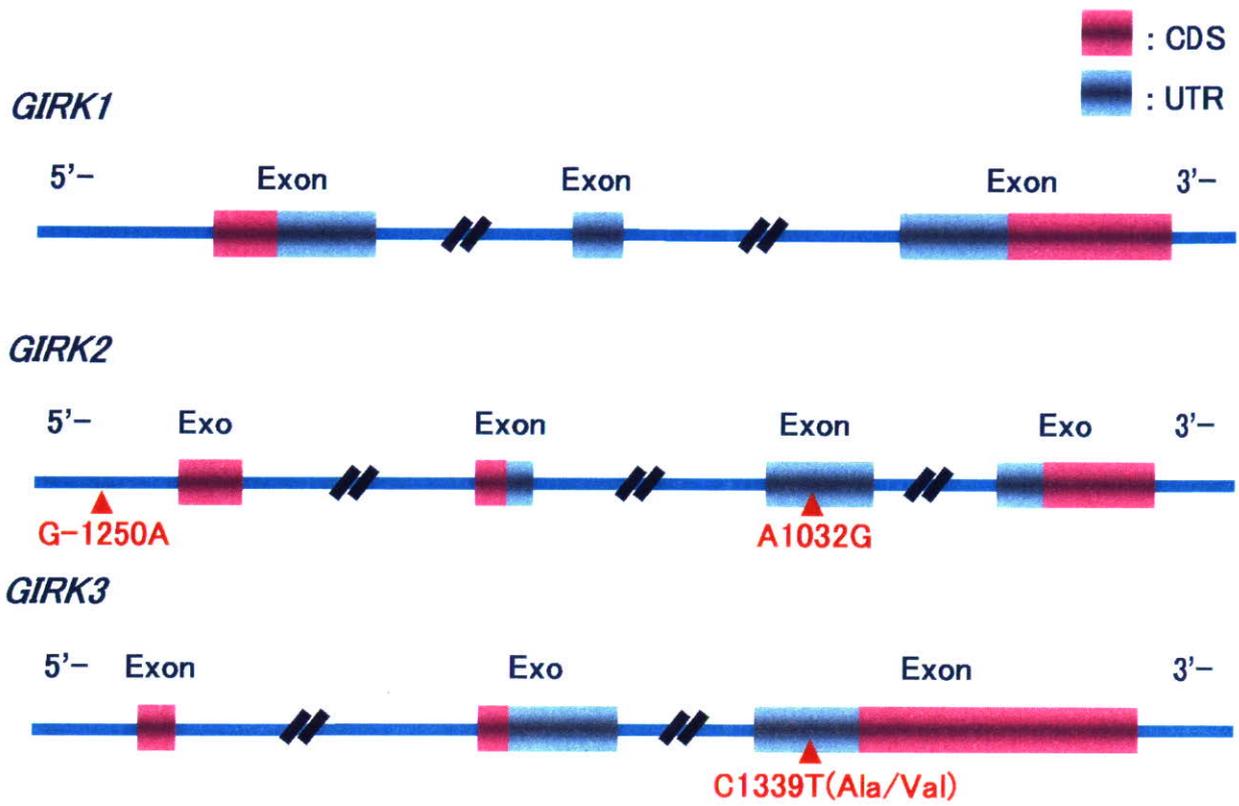
Table 3. Polymorphisms in the 3' -UTR and 3' -flanking region of the OPRM1 gene.

Region (analyzed region)	Nucleotide position (amino acid position)	dbSNP database	
		Reference SNP identification	Allelic frequencies
3'-UTR and 3'-flanking region (TAA+1 ~ +13830)	TAA+C9T	rs11575858	C, 0.989–1.000; T, 0.000–0.011
	TAA+G140C	No rs number	
	TAA+G886A	rs671531	G, 0.490–0.878; A, 0.122–0.510
	TAA+T1360C	No rs number	
	TAA+T1371C	rs583664	*A, 0.629–0.960; G, 0.040–0.371
	TAA+G1670A	rs658156	*C, 0.632–0.933; T, 0.067–0.368
	TAA+G1709A	rs9371776	G, 0.889–1.000; A, 0.000–0.111
	TAA+C2007T	rs558948	*A, 0.750–0.917; G, 0.750–0.917
	TAA+A2109G	rs558025	*C, 0.040–0.400; T, 0.600–0.960
	TAA+A2274G	rs645027	*C, 0.112–0.188; T, 0.812–0.888
	TAA+G2287A	rs598160	*C, 0.067–0.381; T, 0.619–0.933
	TAA+G2395C	rs644261	G, 0.044–0.212; C, 0.788–0.956
	TAA+C6922G	rs582924	C, 0.609–0.942; G, 0.058–0.393
	TAA+7075 del(322bp)	rs10525587	ND
	TAA+C7427T	rs494612	ND
	TAA+7483 del (A)	rs11356195	ND
	TAA+T7536C	rs581439	T, 0.067–0.316; C, 0.684–0.933
	TAA+A7589G	No rs number	
	TAA+C8116T	rs2003185	ND
	TAA+C8165T	rs676370	ND
	TAA+G8281A	rs523731	ND
	TAA+8386 (A)n	rs3070836 or rs5881065	ND
	TAA+C9000T	No rs number	
	TAA+A9564G	rs556716	A, 0.022–0.125; G, 0.875–0.978
	TAA+G9669A	rs680796	G, 0.125–0.375; A, 0.625–0.875
	TAA+T9716A	No rs number	
	TAA+T9839G	rs612512	T, 0.067–0.351; G, 0.649–0.933
	TAA+C9994A	rs613355	C, 0.067–0.395; A, 0.605–0.933

TAA+C10083A	rs613759	ND
TAA+10223 (A)n	No rs number	
TAA+A10247T	rs678122	A, 0.640–0.932; T, 0.068–0.360
TAA+A10535G	rs666446	*C, 1.000; T, 0.000
TAA+G10704A	No rs number	
TAA+T10752G	rs627210	T, 0.340; G, 0.660
TAA+C11100T	rs628618	C, 0.022–0.125; T, 0.875–0.978
TAA+C11129A	rs628648	ND
TAA+11132 (CA)n	No rs number	
TAA+A11133G	rs502627	ND
TAA+11368 del(TCTC)	No rs number	
TAA+T11411C	No rs number	
TAA+T11431C	rs505340	T, 0.067–0.373; C, 0.627–0.933
TAA+11449 ins(TTTC)	No rs number	
TAA+G11541A	rs506320	ND
TAA+A11602C	rs507129	ND
TAA+C11650T	rs641457	ND
TAA+C11918T	rs642393	ND
TAA+A11956C	rs649840	*G, 0.661–0.978; T, 0.022–0.339
TAA+A12143G	No rs number	
TAA+A12630G	rs636433	*C, 0.875–0.978; T, 0.022–0.125
TAA+T12681C	rs538174	T, 0.800–0.958; C, 0.042–0.200
TAA+T12831C	rs635522	T, 0.034–0.291; C, 0.709–0.966
TAA+G12834C	rs635511	G, 0.000–0.022; C, 0.918–1.000
TAA+13236 (T)n	No rs number	
TAA+T13971G	rs620496	*A, 0.890–0.978; C, 0.022–0.110

*In these polymorphisms, 41 SNPs have been submitted in the dbSNP database. Nucleotides of some of these SNPs are different between our data and the dbSNP database.

del—deletion; ins—insertion; ND—; SNP—single nucleotide polymorphism; UTR—untranslated region.



GIRK チャネルの遺伝子構造と遺伝子多型

「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

分担研究者： 田上恵（東邦大学医療センター佐倉病院・麻酔科）

研究協力者： 井手康雄、佐藤康雄、菅野敬之、原田雅樹、大高利人、甲田賢一郎（東邦大学医療センター佐倉病院・麻酔科）

長島誠、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）

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）

本研究は、鎮痛に関連する遺伝子群の多型を解析し、オピオイドの鎮痛効果の発揮、および副作用の出現と、鎮痛関連遺伝子の多型との相関を明らかにすることを目的として実施した。遺伝子多型の解析を行うことによって、術後の急性疼痛や癌性疼痛に対してオピオイドを投与する際に、オピオイドの鎮痛効果や副作用出現を、投与前に予測することが可能となる。今後、個々人に合った適切なテーラーメイド疼痛治療が実現される日も遠くないと考えられる。

手術後の急性疼痛や癌性疼痛に対して、オピオイドが広く実地臨床の現場で用いられている。しかし、オピオイドの薬理作用は個人差が大きく、オピオイドが鎮痛効果を発揮し始める最低有効血中濃度は、個人間で4-10倍の開きがあることが明らかになっている。したがって、従来のように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。

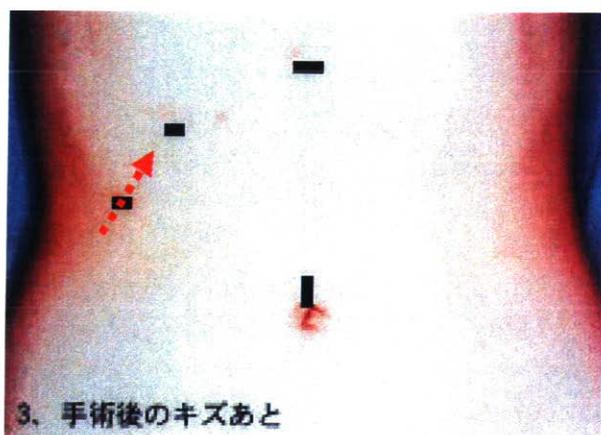
マウスにおいてもヒトにおいても、鎮痛に関連する遺伝子に多型が存在することが報告されており、マウスにおいてはその遺伝子型とオピ

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明らかにすることができれば、オピオイドの投与前に、遺伝子型の解析からオピオイドの鎮痛効果や副作用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処方、テーラーメイド疼痛治療ができることが期待され、本研究を計画・実施した。

本研究においては、腹腔鏡下胆嚢摘出術後の疼痛の強さ、あるいはオピオイド鎮痛薬の必要量と、患者の遺伝子型との相関を検討した。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」を遵守する。

東邦大学医療センター佐倉病院において腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者のうち、研究協力を同意するものを対象として、前向き研究を行った。上腹部に11.5mm、11.5mm、5.5mm、5.5mmの計4ヶ所の皮膚切開、小開腹を行い、臍部から腹腔鏡を挿入して胆嚢摘出術を行った。術後

に1-2日間、右上腹部よりフィルムドレーンが挿入留置されるが、創部とドレーン留置の両方が、術後疼痛の主要な原因と考えられた。



まず、東邦大学医療センター佐倉病院の麻酔科あるいは外科の担当医師が、同病院にて腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者を術前訪問し、口頭および文書で研究の趣旨説明を行い、自由意思によって研究協力に文書同意したものを被験者とした。被験者は、他の患者と同様の方法による全身麻酔下の腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。遺伝子解析用の試料として末梢血(10ml)を採取した。末梢血の試料は、東邦大学の個人情報管理者が連結匿名化した上で、ゲノムDNAの精製を行った。匿名化されたゲノムDNAサンプルは、東京都精神医学総合研究所において遺伝子型の解析、および保管を行った。具体的には、ミューオピオイド受容体遺伝子の多型を解析したが、その他、GIRKチャンネル等、鎮痛に関連する重要な遺伝子についても適宜解析を追加・施行した。腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた患者の術後疼痛に対しては、従来は非ステロイド性抗炎症薬の坐薬を用いていたが、除痛不十分の患者が多かったため、本研究では従来法に代えて、より鎮痛効果の高いオピオイドを用いたPCA法 (Patient-controlled analgesia : 痛みを感じる度に患者が自分でボタンを押すことによって鎮痛薬

を自己投与する方法) による疼痛管理を実施した。PCA法には専用のPCAポンプを使用した。



スミスメディカルジャパン社製 CADD-Legacy ポンプ

PCAポンプは以下のように設定した。

- ・ 1回のフェンタニルの投与量は20ug
- ・ ロックアウトタイムは5分間
- ・ フェンタニルの持続投与は行わない
- ・ 術後24時間でモニターする

術後、東邦大学医療センター佐倉病院の麻酔科、あるいは外科の担当医師が、年齢、性別、体格、手術術式、術後疼痛の強さや術後24時間のオピオイド鎮痛薬必要量などの、術後痛の強さ・オピオイドの鎮痛効果・オピオイドの副作用などの指標となる診療情報を調査・収集した。東邦大学医学部の個人情報管理者は、遺伝子解析結果と診療情報を対応させ、連結可能匿名化した上で、東京都精神医学総合研究所および東邦大学医療センター佐倉病院の研究者に情報を提供した。連結匿名化された遺伝子情報と臨床情報を用いて、東京都精神医学総合研究所において遺伝子型と診療情報との相関関係を統計学的に解析した。

本研究の遂行により、個々人におけるオピオイド鎮痛薬作用強度を遺伝子解析のみで迅速かつ効率的に予測する方法が見出され、テーラー

メイド疼痛治療法の実現に向けて道が開かれることが期待される。今後、オピオイド鎮痛薬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。また、本研究の成果はゲノム研究を応用した革新的テーラーメイド医療の先駆けとなることも見込まれる。類似の研究開発手法により他の治療薬においてもテーラーメイド治療が可能となることが考えられ、医療技術の進歩につながると期待される。

【研究業績】

(1)論文発表

1. 田上恵：慢性疼痛に麻薬処方を可能に！！
治療学 vol.39 no.8: 16, 2005
2. 井手康雄、田上恵、角田俊信、その他：亜酸化窒素麻酔下の脊髄後角 WDR 単一細胞活動への過換気の影響 麻酔 54 : 747-751, 2005
3. 井手康雄、田上恵：四肢・体表の術後鎮痛
ペインクリニック 26 : S37-S41, 2005
4. 佐藤泰雄、田上恵：術後痛の現状と展望—
四肢・体表の術後鎮痛 **Anesthesia 21
Century** vol.8 no.1-24: 19-23, 2006
5. 田上恵：師弟交歓 医学会編 論座
169-172 東京 平成 17 年
6. 菅野敬之、田上恵：合併症患者の麻酔の新しい流れ—
高血圧 先端医療シリーズ 33 : 麻酔科の新しい流れ（後藤文夫、並木昭義、島田康弘） 248-251 東京 平成 17 年
7. 菅野敬之、佐藤泰雄、田上恵：術中のトラブルシューティング—
導入時および神経ブロック施行時のトラブル 麻酔科診療プラクティス：麻酔科トラブルシューティング（弓削孟文） 202-205 東京 平成 17 年
8. 井手康雄、田上恵：治療薬に重篤なアレルギーを持つ三叉神経痛患者の治療 慢性疼痛 25 (1): 129-130, 2006
9. 田上恵、甲田賢一郎：麻酔にかかわる合併症とその対策—
血管確保関連の合併症 オペナーシング：ゼロからはじめる麻酔&看護トレーニング 藤田保健衛生大学医学部麻酔学講座教授・武田清 編 241-246, 2006, 9 株メディカ出版 大阪
10. Nagashima M., Katoh R., Tagami M., et al.: Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? **Current Pain and Headache Reports** 11: 115-123, 2007
11. 井手康雄、北村享之、田上恵、その他：腰部交感神経節領域の直線偏光近赤外線照射の下肢皮膚温への効果 麻酔 56(6): 706-707, 2007
12. 甲田賢一郎、菅野敬之、田上恵、その他：Brugada 症候群様心電図を呈する患者の術前評価と麻酔管理 麻酔 56 (12) : 1398-1403, 2007
13. 甲田賢一郎、田上恵 (共著)、岡元和子 (編)：輸液管理とケア Q&A こんなとき、どうしたらよいの？末梢静脈ルートとケア 点滴が皮下に大量に漏れたら、どうするの？ナーシングケア Q&A : 78-79, 2007 07 総合医学社

14. 花岡一雄、永村陽子、田上恵、その他： 骨粗鬆症における疼痛管理 クリニカ 34(6):345-348, 2007
15. 花岡一雄、有田英子、田上恵、その他： ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン®錠, ノイロトロピン®注射液 1.2 単位, 3.6 単位, ナプトピン®注, ノルポート®注, ローズモルゲン®注 3.6 単位) ペインクリニック 29(1): 125-126, 2008
- (2) 学会発表
1. 井手康雄、佐藤泰雄、田上恵、その他： 慢性心不全患者 2 症例の肺切除術の麻酔経験 日本麻酔科学会第 52 回学術集会 神戸 平成 17 年 6 月
2. 菅野敬之、長谷川奈美、田上恵、その他： 心電図低電位から診断された無症候性甲状腺機能低下症の 2 例 日本麻酔科学会第 52 回学術集会 神戸 平成 17 年 6 月
3. 芝間さやか、関山裕詩、田上恵、その他： 視野共有システムで捉えた気管挿管操作各ステップの時間的解析 日本麻酔科学会第 52 回学術集会 神戸 平成 17 年 6 月
4. 井手康雄、浅原美保、田上恵、その他： 安静後の腰部交感神経節領域への直線偏光近赤外線照射の皮膚温への影 日本ペインクリニック学会第 39 回大会 栃木 平成 17 年 7 月
5. 原田雅樹、田上恵、阿久根透、その他： 腰部脊柱管狭窄症におけるカルバマゼピン投与の有用性及び作用機序の考察 日本ペインクリニック学会第 39 回大会 栃木 平成 17 年 7 月
6. 井手康雄、田上恵： 治療薬に重篤なアレルギーを持つ三叉神経痛患者の治療 第 35 回日本慢性疼痛学会 東京 平成 18 年 2 月
7. Shibama S., Sekiyama H., Tagami M., et al.: Influence of Training Duration on Intubation Procedure Time: What Parts of Intubation Procedure Become Shorter by Advance in Ski ASA 2006 Annual Meeting Chicago.Illinois, U.S.A. October 14-18, 2006
8. 井手康雄、佐藤泰雄、田上恵、その他： Phantom visceral sensation に対するケタミン微量療法の有効性 日本麻酔科学会第 53 回学術集会 神戸 2006.6
9. 甲田賢一郎、菅野敬之、田上恵、その他： Brugada 症候群様心電図を呈した患者の術前評価及び麻酔管理の検討 日本麻酔科学会第 53 回学術集会 神戸 2006.6
10. 芝間さやか、関山裕詩、田上恵、その他： 挿管者焦点距離と挿管所要時間の検討 日本麻酔科学会第 53 回学術集会 神戸 2006.6
11. 井手康雄、田上恵、佐藤泰雄、その他： 腰背部偏光近赤外線照射が有効だった腰下肢部痛の 2 症例 第 40 回日本ペインクリニック学会 神戸 2006.7
12. 井手康雄、田上恵： 星状神経節ブロックが有効であった抗ヒスタミン薬抵抗性掻痒の 1 症例 第 28 回日本疼痛学会 神戸 2006.7

13. 井手康雄、佐藤泰雄、田上恵： 直線偏光近赤外線が著効した疼痛発作を主訴とする難治性疼痛の一症例 第36回日本慢性疼痛学会 京都 2007.2
14. Tagami M., Satoh Y., Ohtaka R., et al.: Sequence variations in the mu-opioid receptor gene associated with sensitivity to opiates. 15th ASEAN Congress of Anesthesiologists. PATAYA 2007. 12
15. Satoh Y., Ide Y., Tagami M., et al: Effects of thiopental on Ca²⁺ channels and intracellular Ca²⁺ transient in single atrial myocytes from guinea pig. 15th ASEAN Congress of Anesthesiologists. PATAYA 2007. 12
16. Satoh Y., Ide Y., Tagami M., et al.: Hypotensive and hypertensive effects of acetaldehyde on blood pressure in rats. 15th ASEAN Congress of Anesthesiologists. PATAYA 2007. 12
17. 甲田賢一郎、大高利人、田上恵、その他： 高齢者に合併するパーキンソン病の麻酔経験 日本老年麻酔学会 栃木 2008. 1
18. 井手康雄、大高利人、田上恵、その他： 塩酸エルゴメトリンによると思われる帝王切開術中の呼吸困難に関する検討 第27回日本臨床麻酔学会総会 東京 2007. 11
19. 芝間さやか、大高利人、田上恵、その他： 脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration:SCD)患者の硬膜外麻酔による麻酔経験 日本臨床麻酔学会 東京 2007. 9
20. 菅野敬之、大高利人、田上恵、その他： 硬膜外麻酔併用全身麻酔管理による腹式単純子宮全摘術後に大腿神経麻痺を発症した1例 日本臨床麻酔学会 東京 2007. 9
21. 甲田賢一郎、大高利人、田上恵、その他： 術中にパーキンソン病の悪化・合併症を認めた2症例 日本臨床麻酔学会 東京 2007. 9
- (4) 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
4. 特許取得
なし
5. 実用新案登録
なし
6. その他
なし