

と、感度74.1%、特異度78.1%であり、②重み付け点数加算方法の合計4点以上を神経障害性疼痛と判定すると、感度63.8%、特異度71.8%であった。

D. 考察

非がん性神経障害性疼痛に対する神経障害性疼痛スクリーニング質問票の単純加算法では感度88.4%、特異度52.2%であり、重み付け加算方法では感度88%、特異度72%であり、重み付け加算方法のほうが臨床的に有用である可能性が示されていた。しかし、今回の我々の結果は、単純加算方法のほうが重み付け加算方法よりも感度・特異度が高く、臨床的に有用であることが示された。このことは、がん性神経障害性疼痛では、癌腫による神経系への直接的な浸潤であっても神経系だけでなく内臓および筋骨格系組織と神経組織の炎症が存在しているため、炎症性（侵害受容性）疼痛の病態が混在しており、純粋な神経障害性疼痛病態を評価した非がん性神経障害性疼痛とは治療戦略を変更しなければいけない可能性を示唆する。

がん性神経障害性疼痛患者では、がん性侵害受容性疼痛患者に比して麻薬性鎮痛薬の使用量が少なく、抗うつ薬や抗痙攣薬といった鎮痛補助薬を中心に用いられていることと関連している。実際、神経障害性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果は、侵害受容性疼痛に対する鎮痛効果に劣っていた。今回の我々の結果から、がん性神経障害性疼痛では治療戦略が異なるため、神経障害性疼痛病態のスクリーニングを行うことが重要であり、その方法として神経障害性疼痛スクリーニング質問票が有用であることが示された。

E. 結論

がん性神経障害性疼痛では治療戦略が異なるため、神経障害性疼痛病態のスクリーニングを行うことが重要であり、その方法として神経障害性疼痛スクリーニング質問票が有用であることが示された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) R. Iida, K. Iwasaki, J. Kato and S. Ogawa. Bispectral index is related to the spread of spinal sensory block in patients with combined

spinal and general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 106(2):202-7, 2011

- 02) T. Suzuki, O. Kitajima, K. Ueda, Y. Kondo, J. Kato, S. Ogawa. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with suxamethonium in younger and older patients. *British Journal of Anaesthesia* 106(6):823-6, 2011
- 03) N. Fukano, T. Suzuki, K. Ishikawa, H. Mizutani, S. Saeki, S. Ogawa. A randomized trial to identify optimal precurarizing dose of rocuronium to avoid precurarization-induced neuromuscular block. *J Anesth* 25:200-204, 2011
- 04) O. Kitajima, T. Suzuki, N. Fukano, S. Saeki, S. Ogawa, Y. Noda. Onset of rocuronium-induced neuromuscular block evaluated subjectively and acceleromyographically at the masseter muscle. *J Anesth* 25:376-379, 2011
- 05) T. Furuya, T. Suzuki, A. Kashiwai, J. Konishi, M. Aono, N. Hirose, J. Kato and S. Ogawa. The effects of age on maintenance of intense neuromuscular block with rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 56:236-239, 2012
- 06) T. Ehara, Y. Ogawa, J. Kato, K. Aoki, S. Ogawa, K. Iwasaki. The effect of dexmedetomidine on arterial-cardiac baroreflex function assessed by spectral and transfer function analysis. *J Anesth*, 2012

2. 学会発表

- 01) 小川節郎. これからのわが国の痛みの治療を考える：日本疼痛学会の立場から。第45回日本ペインクリニック学会。松山, 2011.7

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難治性疼痛の基礎研究と臨床研究の実施

分担研究者 眞下節 大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学麻醉集中治療医学講座 教授

研究概要

セロトニン 2C 受容体 (5HTR2C) は疼痛行動が鋭敏になると受容体機能が高くなる RNA 編集が起こるが、5HTR2C が疼痛行動を抑制するかどうかについては明らかでなかった。三叉神経の神経障害性ラットモデルにおいて、5HTR2C 作動薬を投与すると疼痛閾値の上昇を認め、その変化は 5HTR2C 拮抗薬の前投与で減弱した。本研究の結果は、5HTR2C が神経障害性疼痛の減弱に関与していること、この効果には RNA 編集による 5HTR2C 作動薬に対する感受性上昇が寄与していることを示唆している。

A. 研究目的

これまでの研究で、眼窩下神経絞扼モデルにおいてセロトニン2C受容体 (5HTR2C) 再取り込み阻害薬による疼痛行動の減弱を確認した。5HTR2Cは疼痛行動が鋭敏になると受容体機能が高くなるRNA編集が起こり、疼痛行動が改善されると元に戻るが、5HTR2Cが顔面痛モデルにおいて疼痛行動を抑制するか否かは明らかでなかった。本研究の目的はこの点について明らかにすることである。

B. 研究方法

オスSDラットの眼窩下神経を麻酔下にナイロン糸で2か所緩く結紮し、眼窩下神経絞扼モデルを作成した。作成後1週間で疼痛行動の出現した個体に対して、頸部脊髄くも膜下にチューブを挿入し留置した。回復を確認し、モデル作成術後2週間で5HTR2C作動薬であるMK212、RO-60-0175、WAY-161503を頸部脊髄くも膜下に注入し、疼痛行動の変化をvon Freyフィラメントを用いて分析した。次に、5HTR2C拮抗薬であるRS-102221を前投与することにより前述の作動薬の効果の変化を解析した。

(倫理面への配慮)

小動物を用いた本研究は大学部局のガイドラインに従って行った。

C. 研究結果

術後 2 週間でモデルラットにおいて 5HTR2C 作動薬を投与すると疼痛閾値の上昇を認め、30 分後

にピークを迎えた。その後、徐々に疼痛閾値は低下した。また、その変化は 5HTR2C 拮抗薬の前投与で減弱した。

D. 考察

本結果は、5HTR2C が神経障害性疼痛の減弱に関与していること、この効果には RNA 編集による 5HTR2C 作動薬に対する感受性上昇が寄与していることを示唆している。

E. 結論

眼窩下神経絞扼モデルで 5HTR2C は鎮痛に有利な方向に働く。その効果の背景に 5HTR2C の RNA 編集による作動薬に対する感受性の上昇が働いている可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) Nakai K, Nakae A, Oba S, Mashimo T, Ueda K. 5-HT2C receptor agonists attenuate pain-related behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Eur J Pain 14:999-1006, 2011
- 02) Nakae A, Nakai K, Yano K, Hosokawa K, Shibata M, Mashimo T. The animal model of spinal cord injury as an experimental pain model. J Biomed Biotech 2011:1-11, 2011

- 03) Maeda L, Ono M, Koyama T, Oshiro Y, Sumitani M, Mashimo T, Shibata M. Human brain activity associated with painful mechanical stimulation to muscle and bone. J Anesth 25:523-530, 2011
- 04) Uematsu H, Shibata M, Miyauchi S, Mashimo T. Brain imaging of mechanically induced muscle versus cutaneous pain. Neurosci Res 70:78-84, 2011

2. 学会発表

- 01) 中江 文、眞下 節. 脊髄損傷モデル動物の疼痛研究への応用. 第 33 回日本疼痛学会、2011 年 7 月 23 日、愛媛県県民文化会館 (松山市)
- 02) 中江 文、眞下 節. 情動と痛み. 第 33 回日本疼痛学会、2011 年 7 月 23 日、愛媛県県民文化会館 (松山市)
- 03) 安達友紀、中江 文、柴田政彦、眞下 節. 催眠による認知的評価と痛みの変化に関する研究. 第 33 回日本疼痛学会、2011 年 7 月 23 日、愛媛県県民文化会館 (松山市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究者 細川豊史 京都府立医科大学大学院医学系研究科 麻酔科学 准教授

研究概要

非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs：Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs）による除痛困難な“がん性疼痛”に対する第一選択の鎮痛薬は、いまだ強力な鎮痛作用を持つモルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬（オピオイド）である。ところが、この汎用されているオピオイドの鎮痛効果や依存、耐性、嘔気・嘔吐、消化管機能低下などの副作用出現には個人差があることが臨床的に知られている。その理由に、がん性疼痛患者の遺伝子多型による疼痛・副作用関連遺伝子の個人差の関与が多大であるとの考えが臨床の現場で主流となりつつある。しかし、その全容は解明されておらず、早急な分子遺伝学的手法を用いた「がん性疼痛患者の遺伝子多型による疼痛・副作用関連遺伝子の個人差の関与」に関する研究推進が熱望されている。この研究は、関連遺伝子の個人差の関与を解明し、痛みと治療に伴う副作用に苦しむがん性疼痛患者に対するオーダーメイドの疼痛治療の道を開くことを目的とする研究である。

A. 研究目的

疼痛は、医療現場において第五のバイタルサインとして挙げられており最も頻繁に見られる病態でありながら、分子遺伝学的手法を用いた病態の解明、治療法の開発は他の医学分野に比較して遅れている。癌などに伴う激しい疼痛に対する第一選択の鎮痛薬は、いまだ強力な鎮痛作用を持つモルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬である。しかし、これら麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果や依存、耐性などの副作用出現には個人差があり、临床上、このような個人差が効果的な疼痛治療を妨げている大きな原因の一つである。本研究では、疼痛・副作用関連遺伝子の個人差とがん性疼痛患者の鎮痛薬の効果（麻薬性鎮痛薬の必要量）および副作用出現との関連を検討し、オーダーメイドの疼痛治療への道を拓くことを目的とする。

B. 研究方法

1) 文書により同意の得られたがん性疼痛患者より採取した末梢血約10mlまたは口腔粘膜細胞（口腔からスワブを用いて採取）の試料は各施設の保冷場所に保管し、速やかにDNA解析委託研究先である株式会社 医学生物学研究所（スタージェン社；G&Gサイエンス社を含む）へ依頼し、解析結果の開示先を

東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター 住谷昌彦とする。この際、試料の匿名化を行い個人情報の保護に留意する。採血にあたっては通常診療範囲内の採血時に本研究のためにDNA解析用の血液試料を少量であるが採取することとする。

- 1) 疼痛強度の自己評価には、Visual Analog Scales(VAS)、Brief Pain Inventory (BPI) 日本語版、McGill Pain Questionnaire (MPQ) 日本語版などのアンケート式評価尺度を用いて行う。
- 2) がん性疼痛の質的診断（疼痛の原因検索）として、画像診断および神経障害性疼痛スクリーニングツール日本語版を用いる。画像診断については通常の診療範囲を超えた画像検索は行わないものとする。
- 3) 麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果を投与前の疼痛レベルと疼痛緩和に必要な投与量により評価する。
- 4) 麻薬性鎮痛薬の副作用である、嘔気、眠気、便秘、口渴等の重症度と頻度の評価を行う。
- 5) ゲノム情報の解析は、連鎖解析、連鎖不平衡解析、ケース・コントロールスタディ（連鎖解析）を行い、結果の解釈に連鎖不平衡ブロックを参考にする。
- 6) 遺伝子多型の解析はSingle Nucleotide Polymorphisms (SNPs)を対象とし約100万SNPsについて検討する。特に注目する遺伝子は、オピオイド、鎮痛、炎症、痛覚遺伝に関与するOPRM1/OPRD1(オピオイド受

容体遺伝子)、COMT(モノアミン系神経伝達物質の代謝酵素遺伝子)、TRPV1/TRPA1 (TRP受容体family遺伝子)、FAAH(内因性カンナビノイド代謝酵素遺伝子)、GCH1(ドーパミン/セロトニン生成関連酵素遺伝子)、IL1RN/IL1A/IL1B (Interleukin-1関連遺伝子)、MC1R(メラノコルチン1受容体遺伝子)、CYP2D6(チトクロームP450関連遺伝子)、ABCB1(P-Glycoprotein関連遺伝子)、UGT(UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子)、GIRK(G蛋白質活性化型内向き整流K⁺チャネル)である。

予定症例数：がん性疼痛患者 全体で100例 本学では8～10例

(倫理面への配慮)

本研究は当施設の倫理委員会によって承認されており、ヘルシンキ宣言のすべての医学研究のための基本原則に則って実施される。患者の安全と福利に対する配慮が何よりも優先され、本研究への協力または参加拒否のいずれによっても、一切患者は不利益を被らないよう配慮される。この精神に則り、本研究の実施にあたっては、十分なインフォームド・コンセントの後、患者の自由意思により、参加・協力について。口頭および書面にて、同意を得る。

たとえ同意取得後であっても、途中で患者が拒否したり、医師が患者の研究への参加継続が困難と判断された場合は、ただちに患者の福利を優先し、投薬治療などの医療処置を速やかに行う。

患者の個人情報情報は個人情報管理者である教授・三木恒治が責任を持って管理し、情報をパソコンで管理する場合はネットワークから隔絶された状態で管理する。また氏名など個人を特定できる情報は連結可能匿名化を行い登録とする。

症例チェックシートの作成、被験者のデータの取り扱い等については、被験者のプライバシーの保護に配慮し被験者の氏名やイニシャルは使用せず、各研究実施機関での規定に則り被験者識別コード(整理番号)で特定したのちに、主たる研究機関である東京大学に症例チェックシートおよび生体試料を別々に郵送する。東京大学調査分担医師の東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター 住谷昌彦助教は、東京大学医学系研究科個人識別情報匿名化室によって被験者識別コード化された症例チェックシートおよび生体試料を各研究実施機関からのチェックシートおよび生体試料とともに金庫で保管する。患者の生体試料から得られた遺伝子多型についての情報は東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター内で住谷昌

彦 助教が管理するが、これには被験者識別コードのみで表現されているため個人を特定することは出来ない。

C. 研究結果

がん開腹術後疼痛患者 66例と終末期がん性疼痛患者 90例の計 156例の遺伝子解析を行った。これまで知られていた疼痛関連遺伝子についてはがん性疼痛および麻薬性鎮痛薬の感受性との関連を明らかにすることは出来なかった。しかし、新規のがん性疼痛関連遺伝子として、(1)ATP 受容体 P2Y12 受容体の遺伝子多型が終末期がん性疼痛の疼痛強度および麻薬性鎮痛薬への低感受性に関連しているが、がん開腹術後疼痛には関連していなかった。メタボリック症候群に関連した肥満細胞から分泌される炎症性サイトカインががん開腹術後疼痛 (レジスチンとアディポネクチン受容体 1) と終末期侵害受容性がん疼痛 (レプチンと SERPIN 受容体) に関連することを明らかにした。関連解析の結果から関連性は低いと考えられるが、ABAT と FREM1 が麻薬性鎮痛薬に対する感受性と関連する可能性を示唆した。

本研究の目的であった嘔気・嘔吐、便秘、掻痒感等の副作用発現、また、依存の発生、高用量のオピオイド使用が必要とされる症例においてゲノム情報の解析により、関連遺伝子の個人差の関与が明白になると期待される。

D. 考察

【P2Y12受容体】P2Y12受容体は、神経障害性疼痛の発症および侵害受容性疼痛の難治化において契機となるミクログリアの遊走および活性化の第一段階である。P2Y12受容体の遺伝子多型の関与は、重症化した終末期がん性疼痛患者だけで観察され、通常の麻薬性鎮痛薬で治療可能ながん開腹術後疼痛患者には観察されなかったことから、P2Y12受容体の遺伝子多型が疼痛の慢性性に関連することを示唆し、基礎的研究治験に合致する。

【メタボリック症候群関連サイトカイン】メタボリック症候群は、肥満 (脂肪細胞の増生と肥大) による全身性の炎症である。これまで肥満は術後疼痛や筋骨格系疼痛 (腰痛や膝痛) の危険因子であることは明らかにされていたが、メタボリック症候群関連サイトカインの遺伝子多型とがん性疼痛の関連を明らかにできた。これらサイトカインの神経系における働きを解明する端緒となる。

【麻薬性鎮痛薬の感受性】ゲノムワイド関連解析で

は、ABATおよびFREM1の遺伝子多型の関連が示唆されたが近接遺伝子との交絡が観察されず、その関連性は極めて低いと評価されている。しかし、ABATは抑制性神経伝達物質GABAの代謝に関連し、自閉症などの精神運動発作との関連が明らかにされており、高次認知機能を介した鎮痛との関連も考えられる。同様にFREM1はtoll-like receptorやIL-6を介した炎症と神経免疫応答と関連しており、麻薬性鎮痛薬感受性との関連も考えられる。したがって、これらについては今後の基礎研究による検証が必要である。

本研究では、麻薬性鎮痛薬に対する副作用（嘔気・嘔吐、便秘、眠気）に関する遺伝子多型を解析することを目的としていたが、分担研究者のいずれもががん性疼痛治療に習熟しており、患者のほとんどが副作用を伴っていなかった。

E. 結論

がん性疼痛の慢性化に関連する要因としてP2Y12受容体の遺伝子多型を明らかにした。メタボリック症候群関連サイトカインががん開腹術後疼痛や終末期侵害受容性がん疼痛に関連していることを明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Fujimoto S, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Miki T, Taniwaki M. Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. *Clinical Journal of Pain*, 27 (8) :664-667,2011
- 02) Kanbayashi Y, Hosokawa T. Predictors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Peripheral Neuropathy - Advances in Diagnostic & Therapeutic Approaches*, Edit. Ghazala Hayat, Publish with In Tech (Croatia):22-38. 2012.2

2. 学会発表

- 01) 上野博司、深澤圭太、大西佳子、高取真由美、原田秋穂、深澤まどか、大森美佐子、山下智充、柿原 健、細川豊史：非がん性疼痛に対する腹腔神経叢ブロックの有用性。日本ペインクリニック学会第45回大会(松山)2011.7.

- 02) 原田秋穂、細川豊史、深澤圭太、上野博司、大西佳子、高取真由美、深澤まどか：WHO第2段階としてのトラマドールの役割。日本ペインクリニック学会第45回大会(松山)2011.7.
- 03) 深澤まどか、深澤圭太、上野博司、大西佳子、高取真由美、原田秋穂、細川豊史：带状疱疹・带状疱疹後神経痛に対するエコーガイド下胸部傍脊椎神経ブロックの有効性。日本ペインクリニック学会第45回大会(松山)2011.7.
- 04) 大西佳子、細川豊史、深澤圭太、上野博司、高取真由美、原田秋穂、深澤まどか：神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性と副作用。日本ペインクリニック学会第45回大会(松山)2011.7. 22
- 05) 高取真由美、大西佳子、深澤圭太、上野博司、原田秋穂、深澤まどか、細川豊史：プレガバリン投与症例における副作用の検討。日本ペインクリニック学会第45回大会(松山)2011.7. 22
- 06) 深澤圭太、細川豊史、上野博司、権 哲、原田秋穂、大西佳子、深澤まどか：線維筋痛症と診断された器質的疾患の2症例。日本ペインクリニック学会第45回大会(松山)2011.7.
- 07) 田中萌生、細川豊史、深澤圭太、上野博司、大西佳子：緩和医療におけるドロペリドールの有効性、第57回日本麻酔科学会関西地方会、(大阪)2011.9.3
- 08) 神林祐子、小西洋子、藤本早和子、細川豊史：オピオイドローテーションにおいて、高用量のフェンタニルパッチを必要とする患者の要因解析—緩和ケアチームの活動を通して生じたクリニカルクエスションから—、第5回日本緩和医療薬学会年会(幕張)、2011.9. 24S
- 09) 神林祐子、羽多野裕、畑 譲、福居顕二、細川豊史：がん患者における終末期せん妄の要因—大学病院での解析から—、第17回日本緩和医療学会学術大会(神戸)2012. 6. 22
- 10) 藤本早和子、井沢知子、細川豊史：第1回京都府がん診療連携協議会緩和ケア部会主催ELNEC-J開催の評価。第17回日本緩和医療学会学術大会(神戸)2012. 6. 22
- 11) 吉本祐子、細川豊史、深澤圭太、上野博司、田中萌生、権 哲：CRPSと誤診されていた有痛性脂肪症(Adipositis dolorosa) : Dercum's diseaseの1例。第41回日本慢性疼痛学会(東

京) 2012. 2. 19

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

オピオイド受容体に関する基礎研究の実施

分担研究者 植田弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子薬理学 教授

研究要旨

がん性疼痛における麻薬性鎮痛薬抵抗性は、神経障害性疼痛の合併と関連して生ずることが示唆されているが、本研究では、モルヒネ作用を基礎として両者の相互作用を明らかにすると共に、臨床治療に資する新しい視点を当て得ることに成功した。具体的にはアンチオピオイド性のモルヒネ鎮痛耐性機構に関連するBDNF、ミクログリア、さらにHB-EGFなどの鍵分子の手がかりが得られ、がん性疼痛治療における鎮痛補助薬として用いられてきたバルプロ酸がモルヒネ抵抗性を解除すること、慢性疼痛状態で予想される痛みのモダリティー変化がモルヒネ鎮痛の脳内責任領域ごとに異なること、モルヒネ先行投与が神経疼痛原因分子LPA生合成を抑制するという事実からモルヒネ早期投与は、がん性疼痛に合併する神経障害性疼痛の予防に役立つ可能性があること、などが示唆された。

A. 研究目的

がん性疼痛の治療にはモルヒネを初めとする麻薬性鎮痛薬が最も有効であるが、昨今では麻薬性鎮痛薬の有効性に様々な新しい視点が見出されている。これまで我々は、①長期連投による鎮痛耐性や、②がん長期化により生ずる拘扼型神経障害に起因する麻薬性鎮痛薬抵抗性の発症を報告してきた。これらに加えて、我々は③疼痛モダリティーごと、特に体性痛と内臓痛間でモルヒネ鎮痛の責任脳領域が異なることを見出している。がんの長期化により、痛みの性質や発症部位までもが変化することを考えると、脳における神経回路可塑性とモルヒネ有効性が複雑に絡み合うことが予想される。しかし、このようにモルヒネ鎮痛にとって不利な点ばかりでは無く、④がん性疼痛の長期化で予想される神経障害性疼痛はモルヒネの早期投与により抑制される可能性を示す知見も得ている。これは「先制鎮痛」と呼ばれる臨床研究に基づいている。これまでの我々の具体的な研究成果では、それぞれ①中脳水道周囲灰白質（PAG）におけるアンチオピオイド性NMDA受容体NR2Aサブユニットと脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現増加の関与（Inoue et al., *J. Neurosci.*, 2003; Matsushita and Ueda, *Neuroreport*, 2009）、②神経損傷後のmuオピオイド受容体（MOP）発現低下の分子基盤として、転写抑制因子NRSFの発現増加と、それに引き続く、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を介する遺伝子サイレンシング（Uchida et al., *J Neurosci.*, 2010）、③*In vivo*エレクトロポレーション法開発による脳領域特異的にMOP刺激を可能にしたこと、④モルヒネ直前投与による障害性神経障害性疼痛の完全消失における上位脳から脊髄への下降性抑制機構の関与（Rashid and Ueda, *Mol. Pain*, 2005）と神経障害性疼痛の初発原因分子リゾホスファチジン酸（LPA）の同定（Inoue et al., *Nat. Med.*, 2004）などがある。本研究ではこうした研究を背景として、さらに分子基盤を探ることにより臨床に生かすことのできる新しいがん性疼痛、神経障害性疼痛治療をめざすことを目的としている。

B. 研究方法

1) 神経障害性疼痛モデルの作製

C57BL/6J系雄性マウスの坐骨神経に部分結紮を施し、神経損傷性の神経障害性疼痛モデルを作製した。

2) 疼痛閾値の評価

疼痛試験では、熱刺激（後肢足蹠または尾部）、機械刺激（後肢足蹠）または内臓痛を与え、逃避行動を示す潜時、閾値または回数を測定した。

3) リゾリン脂質の測定

マトリックスを用いないNALDI-TOF-MS法を用いて複数のLPC分子種を解析した。

4) *in vivo* 遺伝子導入法

MOP遺伝子プロモーターの全長を含むBACクロノンの下流に、MOPの恒常的活性化変異体とEGFPもしくはMOPとEGFPが発現する組み換え遺伝子体を作製し、*in vivo*エレクトロポレーション法にて様々な脳領域に遺伝子導入した。

(倫理面への配慮)

実験動物の適切な飼育環境、および逃亡防止措置などの安全対策を整えている。これらの対応に基づき、本研究は、長崎大学における組換えDNA実験安全委員会と動物実験委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) モルヒネ鎮痛耐性におけるBDNFの機能的関与の解明

loxP制御されたBDNFトランスジェニックマウス (floxed BDNF mouse) に、Cre-リコンビナーゼを組み替えたアデノウイルスをPAGに投与し、局所的にBDNFを欠損させたとき、モルヒネ鎮痛耐性形成は完全に抑制された。モルヒネ慢性投与時に生ずるBDNFやNR2A発現量増加はミクログリア阻害剤ミノサイクリンの投与により抑制されるという予備的知見、ミクログリアからBDNF産生までをつなぐ仕組みにHB-EGFの関与を示唆することを遺伝子欠損マウス実験や受容体阻害剤ゲフィティニブを用いた薬理的試験により証明しつつある。

2) 鎮痛補助薬による神経障害時のモルヒネ抵抗性解除

バルプロ酸にHDAC阻害作用があることに着目し、坐骨神経障害後のDRGにおけるMOP遺伝子領域の

ヒストンアセチル化の回復とMOP遺伝子及びモルヒネ鎮痛の回復を見いだした。

3) *in vivo* エレクトロポレーション法を用いた疼痛モダリティー特異的なモルヒネ鎮痛効果の解明

MOP KOマウスに、恒常的に活性化を示すMOP変異体遺伝子を*in vivo*エレクトロポレーションによりPAGに導入し、疼痛閾値の上昇を解析した。その結果、機械刺激に対してはPAGと吻側延髄腹内側部 (RVM)、熱刺激ではPAG、内臓痛にはRVMに遺伝子導入したときのみ、有意な閾値増加が認められ、MOP遺伝子欠損マウスの同部位に正常MOP遺伝子導入とモルヒネ投与したときと同じ結果が得られた。

4) モルヒネ先制投与による神経障害性疼痛初発原因分子LPA/LPCの産生解除の証明

モルヒネ先制鎮痛がLPA産生抑制と関連する事を証明することに成功した。LPA前駆体であるLPC量を新しいNALDI-TOF-MS法を用いて一斉解析したところ、神経障害75分後の後根神経と脊髄において、16:0、18:0、18:1-LPCが増加することが明らかになった。またこのLPC産生増加はモルヒネを神経障害前に脳室内投与したとき、ほぼ完全に抑制した。

D. 考察

本研究から得られる臨床での疼痛治療における有益な情報は、①では、アンチオピオイド性のモルヒネ鎮痛耐性機構が分子のレベルで証明されつつあり、その仕組みに関連するBDNF、ミクログリア、さらにHB-EGFなどの鍵分子の手がかりも得られた。②では、がん性疼痛治療における鎮痛補助薬として用いられてきたバルプロ酸にモルヒネ抵抗性を解除する仕組みが含まれていたことを証明したものである。③では、がん性疼痛など長期化する慢性疼痛状態では痛みのモダリティー変化が生じモルヒネの作用する脳内機構が異なることが明らかになった。従って、下降性疼痛制御機構ばかりではなく、上位脳におけるモルヒネ鎮痛機構そのものに促進的な影響を与える新たな分子標的が、今後求められより優れた疼痛管理の新しい戦略となることが示唆された。④では、長期化するがん性疼痛には神経障害性疼痛が遅れて生じることが知られている。今回証明できた、モルヒネ先行投与が神経障害性疼痛原因分子LPA生合成を抑制するという事実は、がん性疼痛に合併する神経障害性疼痛の予防という点において、モルヒネ早期投与の必要性を強く示唆するものである。

E. 結論

がん性疼痛における神経障害性疼痛の合併はモルヒネ鎮痛を不利にしていることを分子のレベルで証明できた。しかし、逆にモルヒネ早期投与が神経障害性疼痛の予防に役立つ可能性も示唆することができた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai J and Ueda H: Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis.

J Neurochem. 118(2):256-65, 2011

- 2) Ueda H: Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. Biol Pharm Bull. 34(8):1154-1158, 2011
- 3) Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, Ueda H, Murakami-Murofushi K: Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. Mol Pain.7:33, 2011
- 4) Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, Ueda H: Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. Mol Pain.7:69, 2011
- 5) 植田 弘師: 特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて. ペインクリニック 32(10):1455-1456, 2011
- 6) 永井 潤, 植田 弘師: 特集: 神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛. ペインクリニック 32(10):1457-1463, 2011
- 7) 西依倫子, 植田弘師: 線維筋痛症の薬物療法. 難病と在宅ケア 17(6): 38-42, 2011

2. 学会発表

- 1) Ueda H: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月、上海
- 2) Ma L and Ueda H: Microglia-mediated lysophosphatidic acid production initiates neuropathic pain. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月、上海
- 3) 植田弘師: 慢性疼痛機構におけるフィードフォワード性LPA生合成増幅機構、日本分子生物学会 第11回春季シンポジウム、2011年5月、石川
- 4) Ueda H, Uchida H, Araki K: HDAC inhibitors recover the epigenetically silenced mu-opioid receptor expression in neuropathic pain model. INRC2011, 2011年6月、フロリダ
- 5) Mukae T, Nishiyori M, Araki K, Ueda H: Morphine resistance and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. INRC2011, 2011年6月、フロリダ
- 6) Ueda H, Nagai J, Ma L, Taira K: Feed-forward amplification of LPA3 receptor-mediated LPA production via microglia in the initiation of neuropathic pain. FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCE- Lysophospholipid Mediators in Health & Disease, 2011年8月、ルッカ
- 7) 植田弘師: 線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会 第3回学術集会、2011年9月、横浜
- 8) Ma L, Nagai J, Taira K, Ueda H: Lysophosphatidic acid 3 (LPA3) receptor-mediated LPA production via microglial activation underlies the initial mechanisms of nerve injury-induced neuropathic pain. 第34回日本神経科学大会、2011年9月、横浜
- 9) Ueda H, Nagai J, Lin Ma, Yano R, Shinohara K, Shinagawa A, Taira K: LPA receptor-mediated amplification of LPA biosynthesis and demy-

該当なし

- elination underlie the initiation mechanisms for neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium, 2011年10月、上海
- 10) Ueda H: Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo, 2011年11月、千葉
 - 11) Araki K, Nishiyori M, Ueda H: Intermittent cold stress-induced experimental fibromyalgia model in mice - pharmacology and neurobiology. Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月、千葉
 - 12) Nagai J, Nishiyori M, Ueda H: Pilocarpine suppresses hyperalgesia induced by intermittent cold stress (ICS) as an experimental fibromyalgia model in mice. Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月、千葉
 - 13) Uchida H, Nishiyori M, Ueda H: Resistance to morphine analgesia and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC)Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月、千葉
 - 14) 永井潤、植田弘師：神経障害性疼痛におけるモルヒネ先制鎮痛—下行性抑制系を介するリゾホスファチジン酸合成の抑制、平成23年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』、2011年12月、岡崎
 - 15) Nagai J and Ueda H: Mechanism for preemptive anti-neuropathic pain treatment – prevention of injury-induced LPA production by opioid-induced medullo-spinal descending suppression of intense pain. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都
 - 16) 迎 武紘、植田 弘師：線維筋痛症モデルマウスにおける塩酸ドネペジルの鎮痛効果および治療効果、日本薬理学会第85年会、2012年3月、京都
 - 17) Araki K and Ueda H: Epigenetic therapy targeting histone deacetylase in chronic pain. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都
 - 18) Ma L and Ueda H: LPA-induced amplification of LPA biosynthesis through activation of LPA3 receptor and microglia – advanced findings with LPA measurement using MALDI-TOF-MS analysis. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都
 - 19) Yano R and Ueda H: Paclitaxel-induced lysophosphatidic acid-1 receptor signaling causes demyelination and neuropathic pain. 日本薬理学会第85年会 2012年3月、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

新規鎮痛物質の基礎的研究

分担研究者 廣瀬宗孝 福井大学医学部 麻酔・蘇生学 特別研究員

研究要旨

がん疼痛は、がんの増殖、浸潤、転移などにより生じる侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛である。その治療は、消炎鎮痛薬、オピオイド、鎮痛補助薬、神経ブロック、放射線療法などを用いて行われるが、1割程度の患者で十分な鎮痛効果が得られないのが現状である。このため、これまでの鎮痛薬とは異なる作用機序を有する新規の鎮痛薬の開発が望まれている。神経成長因子(NGF)は、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の両方の発症機序に関わる炎症性物質で、その作用を抑制する薬剤は、有用な鎮痛薬となる可能性がある。本研究では、NGFの高親和性受容体であるTrkAのチロシンキナーゼ活性を抑制する薬剤(IPTRK3, IPTRK4, IPTRK5)を開発した。平成23年度は、メラノーマ細胞を足底部に移植したマウスにおけるIPTRK3によるがん性疼痛抑制作用を、詳細に検討した。

A. 研究目的

IPTRK3は、TrkAの活性化ループのデコイとなるアミノ酸配列(SRDIYSTDYR)と、細胞膜透過性促進作用を有するTatペプチド(YGRKKRRQRRR)を、 ϵ -アミノカプロン酸で結合させた合成ペプチドである。これまでの研究で、IPTRK3はTrkAのチロシンキナーゼ活性を抑制し、ラット炎症性疼痛モデルとマウス神経障害性疼痛モデルにおいて鎮痛作用を示すことを明らかにした。またTrkAを有するマウスメラノーマ細胞(B16-F1)の増殖を抑制することを、細胞培養実験で明らかにした。本年度はマウスがん性疼痛モデルにおけるIPTRK3の鎮痛効果を、より詳細に検討した。

B. 研究方法

C57BL/6Jマウスの左足底皮下にB16-F1細胞を移植したマウスメラノーマモデルを作成し、移植後5日から9日目までIPTRK3(20mg/kg)またはPBSを毎日1回腹腔内投与し、痛み反応(フリッチ回数、機械刺激過敏反応、熱刺激過敏反応)と左下肢容積を計測した。

(倫理面への配慮)

動物が耐えがたい痛みを伴う場合、適切な時期に安楽死措置をとるなどの人道的エンドポイントを考慮する。

C. 研究結果

IPTRK3とPBSの両群で、体重に有意差はなかった。左下肢容積は、B16-F1細胞の移植後、徐々に増加したが、移植後20日目でIPTRK3群は、下肢容積を有意に抑止した。フリッチ回数は、PBS群で移植後20日目に増加したが、IPTRK3群は変化を示さなかった。機械刺激過敏反応と熱刺激過敏反応は、PBS群で移植後徐々に過敏反応を示すようになったが、IPTRK3群は、機械刺激過敏反応を移植後15日目以降で有意に抑止し熱刺激過敏反応を移植後20日目で有意に抑制した。

D. 考察

本モデルにおける痛み反応は、腫瘍増殖やその周囲の炎症反応による侵害受容性疼痛と、神経障害に伴う神経障害性疼痛が含まれる可能性がある。また左下肢容積の増加のメカニズムは、腫瘍増殖そのものによる可能性と、炎症反応による可能性が考えられる。IPTRK3は末梢神経やメラノーマ細胞にあるTrkA活性を抑制することにより、痛みそのものの抑制効果と、腫瘍増殖抑制による鎮痛効果を発揮したものと考えられる。

E. 結論

TrkA活性を抑制するIPTRK3は、全身投与によりマウスがん性疼痛モデルにおいて鎮痛作用を有する

ことが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 廣瀬宗孝. マウスメラノーマモデルにおけるがん性痛治療薬 IPTRK3 の開発. 第 33 回日本疼痛学会、愛媛、2011. 7.
- 2) 廣瀬宗孝. TrkA を阻害するペプチド化合物及びその用途. 科学技術振興機構 新技術説明会、東京、2011. 8. 23

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

名称：TrkA を阻害するペプチド化合物及びその用途

出願年度：2011 年

出願者： 福井大学

発明者： 廣瀬宗孝、田畑麻里、村田恵理

日本出願：出願番号 特願 2011-066819

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

臨床研究計画の作成と臨床研究の総括

分担研究者 池田和隆 東京都医学総合研究所 依存性薬物プロジェクト プロジェクトリーダー

研究要旨

鎮痛薬感受性には大きな個人差があり、効果的な疼痛治療を難しくしている。そこで本研究では、鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズムを解明し、個々に合った疼痛治療を迅速・効率的に行うための基盤技術の確立を目的とした。今年度は、ヒトサイクリックAMP応答配列結合タンパク質（CREB: cAMP responsive element binding protein）の遺伝子に焦点を絞り、それらの遺伝子の多型とオピオイド感受性との関連を検討した。その結果、これらの遺伝子多型の内の多くがオピオイド感受性と関連することを見出した。さらに、前年度までに見出したオピオイド感受性関連遺伝子多型も含めた遺伝子多型検査によって鎮痛薬感受性を予測する技術を開発し、臨床応用を開始した。

A. 研究目的

疼痛は医療現場で極めて頻繁に見られる深刻な病態であるとともに、広く国民の QOL を低下させる重大な要因である。激しい疼痛に対する鎮痛薬としてはモルヒネに代表されるオピオイド類が主に用いられており、ペインコントロールの重要性が認知されてきた最近ではオピオイド使用量が急激に増加している。しかし、我が国の医療におけるオピオイド使用量は欧米諸国の 5 分の 1 に過ぎないことから、日本国民はいまだに耐え難い苦痛にさらされながら生き、また死を迎えているといえる。従って、オピオイド治療を緊急に普及させる必要がある。しかし、オピオイドに精神依存、身体依存、便秘、悪心、呼吸抑制などの深刻な副作用があること、および鎮痛薬感受性に大きな個人差があることが、临床上、効果的な疼痛治療を妨げている。本研究では、ゲノム科学の急速な進展を踏まえ、鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムを解明し、個々に合った疼痛治療を迅速・効率的に行うための基盤技術の確立を目的とした。特に今年度は、ヒトサイクリック AMP 応答配列結合タンパク質（CREB: cAMP responsive element binding protein）の遺伝子に焦点を絞り、それらの遺伝子の多型とオピオイド感受性との関連を検討した。さらに、前年度までに見出したオピオイド感受性関連遺伝子多型も含めた遺伝子多型検査によって、鎮痛薬感受性を予測する技術を開発し

て臨床応用することを目指した。

B. 研究方法

1. CREB 遺伝子多型とオピオイド感受性との関連解析

ヒト（日本人健常者：合計 362 名）の血液よりゲノム DNA を抽出し、CREB 遺伝子のサブタイプ CREB1、CREB3、CREB5、および ATF2（CREB2）について遺伝子多型を同定した。これまで CREB の遺伝子に関して解析した範囲は、全エキソン領域、イントロン領域、5' および 3' フランキング領域である。同定した遺伝子多型に関する連鎖不平衡解析の結果、これら全領域における連鎖不平衡（LD: Linkage disequilibrium）ブロックを同定し、それを代表する Tag SNPs（Tag Single Nucleotide Polymorphisms）を選出し、それらに関して関連解析を行った。

下顎形成外科手術を受けた合計 362 名の患者を関連解析の対象として用いた。術前の鎮痛薬（フェンタニル）投与前には手指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定を行って疼痛感受性を測定し、鎮痛薬投与後再び手指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定を行って閾値差を測定することにより、フェンタニルの鎮痛効果を評価した。術後疼痛管理には、PCA（Patient controlled analgesia）ポンプを用いた。術後 24 時間にお

けるフェンタニル投与必要量を測定する一方、術後 24 時間後には疼痛の強さの尺度 (VAS: Visual analogue scale) を測定し、その時点の疼痛を評価した。

2. 鎮痛薬感受性関連遺伝子多型解析によるテーラメイド疼痛治療法の開発

ヒト (日本人健常者: 合計 228 名) の血液よりゲノム DNA を抽出し、ヒト *GIRK* チャネル遺伝子のサブタイプ *GIRK2* の rs2835859、ヒトミューオピオイド受容体遺伝子のサブタイプ *OPRM1* の rs9384179、ヒト電位依存性カルシウムチャネル遺伝子のサブタイプ *CACNA1E* の rs3845446、ヒトアドレナリン受容体遺伝子のサブタイプ *ADRB2* の rs11959113、および *CREB* 遺伝子のサブタイプ *CREB1* の rs2952768 について遺伝子多型を同定した。下顎形成外科手術を受けた合計 228 名の患者を重回帰分析の対象として用いた。術前の鎮痛薬 (フェンタニル) 投与前には手指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定を行って疼痛感受性を測定した。術後疼痛管理には、PCA ポンプを用いて術後 24 時間におけるフェンタニル投与必要量を測定した。

上記の遺伝子多型変数に、年齢 (year)、性別、身長 (cm)、体重 (kg) および術前の鎮痛薬 (フェンタニル) 投与前における手指氷水浸漬による疼痛感知潜時 (秒; 対数変換) の測定値の変数を加え、合計 10 の独立変数を用いて、体重あたりの術後 24 時間のフェンタニル投与必要量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$; 対数変換) を従属変数として重回帰分析を行った。性別に関してはダミー変数を設定し、男性を 0、女性を 1、とそれぞれ置換した。また、各研究対象患者の遺伝子型に関してもダミー変数を設定することとし、今回対象として用いた *OPRM1* rs9384179 (多型変数 1) における A/A の遺伝子型を 1、A/G および G/G の遺伝子型を 0、*CACNA1E* rs3845446 (多型変数 2) における A/A の遺伝子型を 1、A/G および G/G の遺伝子型を 0、*ADRB2* rs11959113 (多型変数 3) における A/A および A/G の遺伝子型を 1、G/G の遺伝子型を 0、*GIRK2* rs2835859 (多型変数 4) における T/T の遺伝子型を 1、T/C および C/C の遺伝子型を 0、*CREB1* rs2952768 (多型変数 5) における C/C の遺伝子型を 1、T/C および T/T の遺伝子

型を 0、とそれぞれ置換した。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。下記の項目の倫理的配慮を適切に行うために、研究実施計画書を作成し、東京都医学総合研究所、東京大学医科学研究所、東邦大学医学部、東京歯科大学の各倫理委員会の承認を受け、研究を進めた。

- 1) 試料等は匿名化し、個人情報情報を機関の外部に持ち出すことを原則として禁止した。
- 2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し了解を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供を受けた。
- 3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意した。
- 4) 研究状況の定期報告・実地調査、倫理審査委員会での研究計画の事前審査を行った。

C. 研究結果

1. *CREB* 遺伝子多型とオピオイド感受性との関連解析

下顎形成外科手術を受けた合計 248 名の患者の血液よりゲノム DNA を抽出し、*CREB1* 遺伝子のフランキング領域の 1 つの多型 (rs10932200) を判定した。この遺伝子多型結果と術後 24 時間のフェンタニル投与必要量 (対数変換) との関連を解析した結果、rs10932200 多型とフェンタニル投与量との間に有意な関連を認め ($R^2 = 0.05301$, $P = 0.00026$, 回帰分析, 図 1 参照)、この多型の A アレルの保有数は術後のフェンタニル感受性亢進の予測に有意に役立つことがわかった。また、術前の手指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定結果 (対数変換) との関連を解析した結果、rs10932200 多型と疼痛感知潜時との間に有意な関連を認め ($R^2 = 0.02145$, $P = 0.02129$, 回帰分析, 図 2 参照)、この多型の C アレルの保有数は疼痛感受性亢進の予測に有意に役立つことがわかった。さらに、術後 24 時間後における VAS の測定結果 (対数変換) との関連を解析した結果、rs10932200 多型と疼痛評価との間に有意な関連を認め ($R^2 = 0.02228$, $P = 0.01891$, 回帰分析, 図 3 参照)、この多型の C アレルの保有数は術後 24 時間後

の疼痛感受性亢進の予測に有意に役立つことがわかった。すなわち、術前において疼痛感受性が大きい群では術後において VAS の値が大きく、疼痛の亢進が認められ、かつ術後 24 時間のフェンタニル投与必要量が多かった。

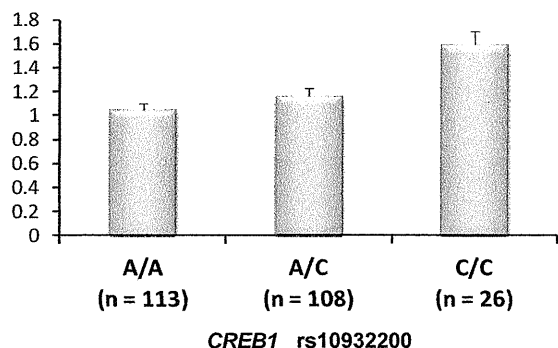


図 1：術後 24 時間フェンタニル投与必要量 (μg/kg)：対数変換値

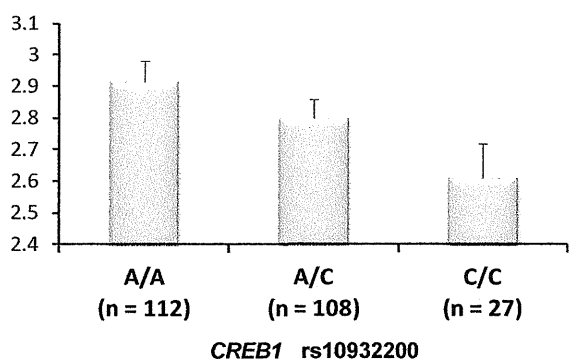


図 2：疼痛感知潜時 (秒)：対数変換値

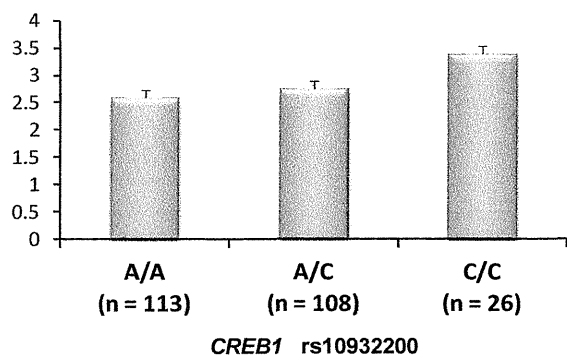


図 3：疼痛の強さの尺度 (VAS; mm)：対数変換値

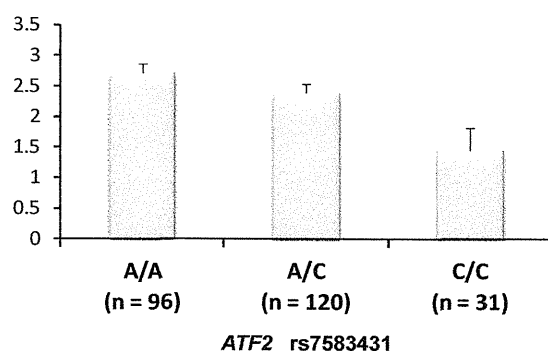


図 4：術前の疼痛感知潜時閾値差 (秒)：対数変換値

同様に、下顎形成外科手術を受けた合計 248 名の患者の血液よりゲノム DNA を抽出し、ATF2 (CREB2) 遺伝子のフランキング領域の 1 つの多型 (rs7583431) を判定した。rs7583431 の遺伝子多型結果と術前の手指氷水浸漬による疼痛感知潜時の閾値差の測定結果 (対数変換) との関連を解析した結果、この多型と術前のフェンタニルの鎮痛効果との間に有意な関連を認め ($R^2 = 0.04606$, $P = 0.00068$ 回帰分析, 図 4 参照)、この多型の A アレルの保有数は術前のフェンタニル感受性亢進の予測に有意に役立つことがわかった。その他、CREB3 および CREB5 についても、有意 ($P < 0.05$) な関連を示す SNP が認められた。

上記の基礎データに関して、本発明の臨床的な有用性を評価するため、各遺伝子多型の層別化による薬物・疼痛感受性の評価の妥当性を検討した。

下顎形成外科手術後 24 時間のフェンタニル投与必要量の中央値 2.222 (μg) の値を基準としてそれより小さい値および大きい値の患者群をそれぞれ鎮痛薬高感受性群および鎮痛薬低感受性群と定義し、CREB1 遺伝子の rs10932200 多型により層別化したところ、この多型において A/A の患者群では、54% および 46% の患者がそれぞれ鎮痛薬高感受性群および鎮痛薬低感受性群と判定されたのに対し、C/C の患者群では、23% および 77% の患者がそれぞれ鎮痛薬高感受性群および鎮痛薬低感受性群と判定された。また、術前の手指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定結果の中央値 15 (秒) の値を基準としてそれより小さい値および大きい値の患者群をそれぞれ疼痛高感受性群および疼痛低感受性群と定

義し、*CREB1* 遺伝子の rs10932200 多型により層別化したところ、この多型において A/A の患者群では、45% および 55% の患者がそれぞれ疼痛高感受性群および疼痛低感受性群と判定されたのに対し、A/C または C/C の患者群では、55% および 45% の患者がそれぞれ疼痛高感受性群および疼痛低感受性群と判定された。さらに、術後 24 時間後における VAS の測定結果の中央値 24 (mm) の値を基準としてそれより小さい値および大きい値の患者群をそれぞれ疼痛低感受性群および疼痛高感受性群と定義し、*CREB1* 遺伝子の rs10932200 多型により層別化したところ、この多型において A/A の患者群では、54% および 46% の患者がそれぞれ疼痛低感受性群および疼痛高感受性群と判定されたのに対し、A/C または C/C の患者群では、47% および 53% の患者がそれぞれ疼痛低感受性群および疼痛高感受性群と判定された。

同様に、術前の鎮痛薬投与前後における疼痛感知潜時閾値差の測定結果の中央値 13 (秒) の値を基準としてそれより小さい値および大きい値の患者群をそれぞれ鎮痛薬低感受性群および鎮痛薬高感受性群と定義し、*ATF2* (*CREB2*) 遺伝子の rs7583431 多型により層別化したところ、この多型において A/A の患者群では、40% および 60% の患者がそれぞれ鎮痛薬低感受性群および鎮痛薬高感受性群と判定されたのに対し、C/C の患者群では、71% および 29% の患者がそれぞれ鎮痛薬低感受性群および鎮痛薬高感受性群と判定された。

2. 鎮痛薬感受性関連遺伝子多型解析によるテーラメイド疼痛治療法の開発

下顎形成外科手術を受けた合計 228 名の患者の血液よりゲノム DNA を抽出し、*GIRK2* 遺伝子領域の 1 つの多型 (rs2835859)、*OPRM1* 遺伝子領域の 1 つの多型 (rs9384179)、*CACNA1E* 遺伝子領域の 1 つの多型 (rs3845446)、*ADRB2* 遺伝子領域の 1 つの多型 (rs11959113)、および *CREB1* 遺伝子領域の 1 つの多型 (rs2952768) を判定した。これらの遺伝子多型結果以外に、年齢、性別、身長、体重および術前の鎮痛薬 (フェンタニル) 投与前における手指氷水浸漬による疼痛感知潜時の測定値の変数を独立変数として加え、体重あたりの術後 24 時間のフェンタニル投与必要量 (対数変換)

を従属変数として重回帰分析した結果、rs2835859 多型 ($P = 0.0446$)、rs9384179 多型 ($P = 0.0306$)、rs3845446 多型 ($P = 0.00224$)、rs11959113 多型 ($P = 0.0173$)、および rs2952768 多型 ($P = 0.0000790$) に関しては、いずれもその回帰係数の傾きが有意に 0 ではなく、また今回の回帰式は術後 24 時間の鎮痛薬必要量の予測に有意に役立つことがわかった ($R^2 = 0.230$, $P < 0.00000000928$)。

D. 考察

1. *CREB* 遺伝子多型とオピオイド感受性との関連解析

CREB の遺伝子多型とオピオイド・疼痛感受性との有意な関連を見出した。また、本知見の臨床応用の有用性を検討したところ、各遺伝子多型を判別することにより事前にオピオイド・疼痛に対する感受性の多寡に関して一定の予測が可能になることがわかり、臨床応用の有効性が期待された。

2. 鎮痛薬感受性関連遺伝子多型解析によるテーラメイド疼痛治療法の開発

GIRK チャネル、ミューオピオイド受容体、電位依存性カルシウムチャネル、アドレナリン受容体、サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質の遺伝子多型を術前に判定することで個々人の鎮痛薬感受性および術後鎮痛薬の必要量を予測し、個別化疼痛治療を実践するための方法論を考案した。その結果、用いた多型はいずれも術後 24 時間の鎮痛薬必要量の予測に有意に役立つことがわかった。

そこで、本知見を利用して、上記の遺伝子多型変数に、年齢 (year)、性別、身長 (cm)、体重 (kg) および術前の鎮痛薬 (フェンタニル) 投与前における手指氷水浸漬による疼痛感知潜時 (秒; 対数変換) の測定値の変数を加えた合計 10 の変数を用いて、各患者の体重あたりの術後 24 時間のフェンタニル投与必要量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$; 対数変換) を予測可能であることが示唆された。

具体的には、下記①~③の過程により各患者の体重あたりの術後 24 時間のフェンタニル投与必要量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$; 対数変換) が予測可能となり、さらに④および⑤の過程を加えた下記①~⑤のような過程を経ることにより、そのような術後 24 時間の鎮痛薬必要量の多寡により推定される鎮痛薬感受性個人差を考慮した鎮痛薬の

1回投与量 (μg) を設定することができ、個別化疼痛治療としての臨床応用の実現可能性が示唆された。

① 各研究対象患者の性別に関してダミー変数 (性別変数) を設定する。男性を 0、女性を 1、とそれぞれ置換する。

② これまでの研究結果に基づき、各研究対象患者の遺伝子型に関してダミー変数を設定する。前述の 3 多型を用いて予測を行う場合には、*OPRM1* rs9384179 (多型変数 1) における A/A の遺伝子型を 1、A/G および G/G の遺伝子型を 0、*CACNA1E* rs3845446 (多型変数 2) における A/A の遺伝子型を 1、A/G および G/G の遺伝子型を 0、*ADRB2* rs11959113 (多型変数 3) における A/A および A/G の遺伝子型を 1、G/G の遺伝子型を 0、*GIRK2* rs2835859 (多型変数 4) における T/T の遺伝子型を 1、T/C および C/C の遺伝子型を 0、*CREB1* rs2952768 (多型変数 5) における C/C の遺伝子型を 1、T/C および T/T の遺伝子型を 0、とそれぞれ置換する。

③ 下記の重回帰式を用いて、対数変換された体重あたりの術後 24 時間内フェンタニル投与必要量の予測値 y ($\mu\text{g}/\text{kg}$) を算出する。

$$y = -0.667 + (-0.006) \times [\text{年齢}(\text{year})] + 0.194 \times [\text{性別変数}] + 0.012 \times [\text{身長}(\text{cm})] + (-0.007) \times [\text{体重}(\text{kg})] + (-0.088) \times [\text{対数変換後} \cdot \text{術前疼痛感知潜時閾値}(\text{秒})] + 0.213 \times [\text{多型変数 1 値}] + 0.241 \times [\text{多型変数 2 値}] + 0.183 \times [\text{多型変数 3 値}] + 0.247 \times [\text{多型変数 4 値}] + 0.542 \times [\text{多型変数 5 値}]$$

④ $[y = \text{Ln}(1 + x'')]$ の関係式をもとに体重あたりの術後 24 時間内フェンタニル投与必要量の予測値 x'' ($\mu\text{g}/\text{kg}$) を算出後、 $[x' = x'' / 4]$ の関係式をもとに体重あたりの 1 回投与量 x' ($\mu\text{g}/\text{kg}$) を設定する。 x' の値が 0.2 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 以下および 1 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 以上となった患者においては、それぞれ 0.2 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) および 1 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) と設定を修正し、常に $0.2 \leq x' \leq 1$ となるようにする。

⑤ $[x = \{\text{体重}(\text{kg})\} \times x']$ の関係式をもとに x (μg) を研究対象患者ごとに設定する。

上記の個別化治療法を東京歯科大学水道橋病院における下顎形成外科手術後の疼痛管理に 2012 年 1 月より導入した。

E. 結論

CREB 遺伝子多型の多くがオピオイド感受性と関連することを見出した。さらに、前年度までに見出したオピオイド感受性関連遺伝子多型も含めた遺伝子多型検査によって鎮痛薬感受性を予測する技術を開発し、臨床応用を開始した。本成果は、がん性疼痛のテーラーメイド治療を実現させる上で、極めて重要な基盤である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K. Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol*, in press.
- 2) Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Sánchez-Blázquez P, Mico JA (2012) Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:1-12.
- 3) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2011) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K^+ channels by different classes of antidepressants. *PLoS ONE* 6:e28208.
- 4) Sugaya N, Haraguchi A, Ogai Y, Senoo E, Higuchi S, Umeno M, Aikawa Y, Ikeda K (2011) Family dysfunction differentially affects alcohol dependence and drug dependence: a view from the Addiction Severity Index in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 8: 3922-3937.
- 5) Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y (2011) Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery - Is it affected by polymorphism of the mu-opioid receptor? *Anesth Prog* 57:145-149.
- 6) Han W, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K (2011) Inhibitory role of inducible cAMP early repressor (ICER) in methamphetamine-induced locomotor sensitization. *PLoS ONE* 6:e21637.
- 7) Ide S, Minami M, Uhl GR, Satoh M, Sora I, Ikeda K (2011) (-)-Pentazocine induces visceral chemical antinociception, but not thermal, mechanical, or somatic chemical antinociception, in mu-opioid

- receptor knockout mice. **Molecular Pain** 7:23.
- 8) Kasai S, Ikeda K (2011) Pharmacogenomics of the human mu-opioid receptor. **Pharmacogenomics** 12:1305-1320.
 - 9) Ogai Y, Hori T, Haraguchi A, Asukai N, Senoo E, Ikeda K (2011) Influence of GIRK channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. **日本神経精神薬理学雑誌** 31:95-96.
 - 10) Han W, Takamatsu Y, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K (2011) Reduced locomotor sensitization induced by methamphetamine and altered gene expression in ICER overexpressing mice. **日本神経精神薬理学雑誌** 31:79-80.
 - 11) 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆 (2012) 痛み感受性の遺伝的要因. **ペインクリニック** 33(1):67-74.
 - 12) 池田和隆 (2011) 脳内報酬系の分子メカニズム. **日本神経精神薬理学雑誌** 31:263-266.
 - 13) 菅谷渚, 池田和隆 (2011) 報酬系における GIRK チャンネルの役割. **日本生物学的精神医学会誌** 22(4):263-268.
 - 14) 池田和隆 (2011) 依存性薬物作用の解明が拓く新しい精神医学. **精神医学** 53(12):1189-1194.
 - 15) 笠井慎也, 韓文華, 畑春美, 高松幸雄, 萩野洋子, 城石俊彦, 小出剛, 池田和隆 (2011) 野生由来近交系マウス系統における Oprm1 遺伝子多型とモルヒネ感受性の関連性. **日本神経精神薬理学雑誌** 31:87-88.
 - 16) Ogai Y, Chin F, Ikeda K. Assessment of craving to predict relapse in patients with substance abuse/dependence. In: *Advances in Psychology Research*. Vol. 88. New York: Nova Science Publishers, in press.
2. 学会発表
- 1) Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Hasegawa R, Yamamoto T, Hagino Y, Takamatsu Y, Mishina M, Ikeda K (2011) PCP-dependent differentially expressed genes in the wild-type mouse but not GluN2D knockout mouse. SfN 2011, Washington DC, USA [2011/11/16]
 - 2) Kasahara Y, Shimada M, Sasaki K, Ide S, Komatsu H, Ikeda K, Hall FS, Uhl GR, Nagase H, Sora I (2011) Additive suppressive effects of δ -opioid agonist pretreatment and mu-opioid receptor knockout on responses to forced swim stress. SfN 2011, Washington DC, USA [2011/11/]
 - 3) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Han W, Hasegawa J, Nishi A, Koga M, Arinami T, Hayashida M, Ikeda K (2011) Association analysis between GIRK2 gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after painful cosmetic surgery. 12th IGHG, Montreal, Canada [2011/10/14]
 - 4) Ikeda K (2011) GIRK channels as candidate targets for pharmacotherapy of drug and alcohol dependence. [招待講演] The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd), Seoul, Korea [2011/09/23]
 - 5) Sato A, Kasai S, Takamatsu Y, Kobayashi T, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M (2011) Autism-like behaviors in mouse models of tuberous sclerosis complex and their recovery by rapamycin. The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd), Seoul, Korea [2011/09/23-24]
 - 6) Takamatsu Y, Hagino Y, Soto A, Uhl GR, Sora I, Ikeda K (2011) Methylphenidate enhances motivation improves learning and increases extracellular dopamine in the prefrontal cortex in mice lacking dopamine transporter. The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd), Seoul, Korea [2011/09/23-24]
 - 7) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Han W, Hasegawa J, Nishi A, Koga M, Arinami T, Hayashida M, Ikeda K (2011) Association analysis between GIRK2 gene polymorphisms and opioid sensitivity. The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd), Seoul, Korea [2011/09/23-24]
 - 8) Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Hasegawa R, Yamamoto T, Hagino Y, Takamatsu Y, Mishima M, Ikeda K (2011) Phencyclidine-induced motor impairment: role of the GluN2D subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor. The 2nd Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology (2011 AsCNP-2nd), Seoul, Korea [2011/09/23-24]
 - 9) Ikeda K, Hagino Y, Kasai S (2011) Molecular mechanisms underlying the effects of phencyclidine. The Third Annual International Drug Abuse Research Society/ International Society for Neurochemistry/ESN Satellite Meeting,

- Istanbul, Turkey [2011/08/23]
- 10) Ogai Y, Watanabe T, Koga T, Senoo E, Nakamura K, Mori N, Ikeda K (2011) Assessment of Japanese stimulant control law offenders using the Addiction Severity Index-Japanese version: Comparison with patients in treatment settings. College on Problems of Drug Dependence 73rd Annual Meeting, Hollywood, USA, [2011/06/21]
 - 11) Kasai S, Ikeda K (2011) Mu-opioid receptor gene: recent findings and future intervention approach. 1st National Symposium of Biological Psychiatry and Psychopharmacology, Makassar, Indonesia [2011/04/08]
 - 12) 佐藤敦志, 池田和隆, 高松幸雄, 大澤麻記, 小林敏之, 樋野興夫, 水口雅 (2011) 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動に対するラパマイシンの治療効果. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成 23 年度厚生労働省科学研究費「神経皮膚症候群に関する調査研究班」班会議, 東京 [2011/12/02]
 - 13) 嶋田政史, 笠原好之, 佐々木一益, 井手聡一郎, 小松浩, 池田和隆, 長瀬博, 曾良一郎 (2011) ストレス応答に対するミューおよびデルタオピオイド受容体の関与. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
 - 14) 青木淳, 岩橋和彦, 深間内文彦, 榎本稔, 沼尻真貴, 吉原英児, 池田和隆, 石郷岡純 (2011) 双極性障害患者におけるリチウム製剤感受性と GSK3B 遺伝子多型との関連研究. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
 - 15) 森屋由紀, 笠原好之, 萩野洋子, 有銘預世布, 池田和隆, 曾良一郎 (2011) 5-HT1B 受容体 KO マウスにおけるメタンフェタミン誘発性行動感作. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/27]
 - 16) 村岡渡, 西澤大輔, 長谷川準子, 笠井慎也, 和嶋浩一, 中川種昭, 福田謙一, 池田和隆 (2011) 外科的顎矯正手術における UGT2B7 遺伝子多型とフェンタニル感受性の関連について. 神経化学 I, 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
 - 17) 池田和隆 (2011) 精神疾患における遺伝子多型解析. [招待講演] シンポジウム 11, 精神疾患とエピジェティクス, 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/28]
 - 18) 山田清文, 曾良一郎, 池田和隆, 溝口広一 (2011) 災害支援医薬品活用システムの構築の必要性. [招待講演] 震災シンポジウム, 大災害時における心のケア活動と医薬品供給体制の改善に向けて, 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/27]
 - 19) 岩田健, 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 土井永史, 池田和隆 (2011) 電気痙攣療法のモルヒネ耐性に与える影響. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2011/10/27]
 - 20) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 澤田和可子, 長谷川遼太, 山本敏文, 萩野洋子, 高松幸雄, 三品昌美, 池田和隆 (2011) GluN2D サブユニットを經由する、フェンサイクリジンに依存して特異的に異なる発現変化した遺伝子群. 第 32 回内藤コンファレンス, 北杜 [2011/10/20]
 - 21) 山口重樹, 北島敏光, 鈴木勉, 池田和隆, Donald R. Taylor (2011) 本邦におけるオピオイドの乱用・依存の備えについて: 欧米の事情から学ぶこと. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/14]
 - 22) 沼尻真貴, 青木淳, 池田和隆, 吉原英児, 岩橋和彦 (2011) GSK-3beta-5OT/C 遺伝子多型とニコチン依存症との関連. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/14]
 - 23) 萩野洋子, 笠井慎也, 山本秀子, 曾良一郎, 鍋島俊隆, 三品昌美, 池田和隆 (2011) フェンサイクリジンの作用における NMDA 受容体チャネル GluN2D サブユニットの役割. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/14]
 - 24) 笠井慎也, 韓文華, 西澤大輔, 佐藤直美, 谷岡書彦, 相村春彦, 池田和隆 (2011) 日本人の喫煙歴と関連する OPRL1 遺伝子多型の解析. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/13]
 - 25) 高松幸雄, 山本秀子, 萩野洋子, Athina Markou, 池田和隆 (2011) 覚醒剤依存治療薬としての GIRK チャネル阻害薬の可能性. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 名古屋 [2011/10/13]
 - 26) 池田和隆 (2011) 依存性物質の作用機序と快・

不快情動のメカニズム. [招待講演] 平成 23 年度生理学研究所情動研究会, 感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻, 岡崎 [2011/10/06]

27) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 澤田和可子, 長谷川遼太, 山本敏文, 萩野洋子, 高松幸雄, 三品昌美, 池田和隆 (2011) N-methyl-D-aspartate 受容体 GluN2D サブユニットはフェンサイクリジンで誘導される行動、遺伝子発現及び FOS 陽性細胞の増加に必要とされる. 第 54 回日本神経化学会, 加賀 [2011/09/26]

28) 池田和隆, 西澤大輔, 笠井慎也, 福田謙一, 林田眞和 (2011) 疼痛と不快情動における個人差のメカニズム. [招待講演] シンポジウム S4-I-1, 感覚から不快情動を生成する神経経路, 第 34 回日本神経科学大会—こころの脳科学—, 横浜 [2011/09/17]

29) 曾良一郎, 池田和隆 (2011) 脳内報酬系の異常とその制御. [招待講演] シンポジウム S2-G-2, 個性の生涯発達を支える「能動知」の探求, 第 34 回日本神経科学大会—こころの脳科学—, 横浜 [2011/09/15]

30) 池田和隆, 笠井慎也#, 西澤大輔, 韓文華, 森山彩子 (2011) 喫煙及び肺がんに関連する遺伝子多型の網羅的探索とオピオイド系遺伝子の重点解析. 特定研究 5「遺伝子多型と喫煙—肺がんを中心として—」財団法人喫煙科学研究財団, 第 26 回平成 22 年度助成研究発表会, 東京 [2011/07/22]

31) 池田和隆 (2011) 薬物欲求とその分子機構. [招待講演] 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会, パシフィコ横浜, 横浜 [2011/07/11]

32) 池田和隆 (2011) オピオイド鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム. [招待講演] 第 3 回信州 Opioid 研究会, 長野県立こども病院, 松本 [2011/06/18]

33) 池田和隆 (2011) 脳内報酬系の分子メカニズム—GIRK チャネルを中心に—. 第 10 回記念 CBSM2011, 長野県軽井沢町 [2011/06/24]

34) 池田和隆, 西澤大輔, 高松幸雄, 小林大輔 (2011) 報酬系における GIRK チャネルの役割. [招待講演] 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/22]

法 [出願] 特許庁, 特願 2011-288940 [2011/12/28]

2) 池田和隆, 笠井慎也, 林田眞和, 樋口進 (2011) POMC 遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [成立] European Patent Office, 109055 [2011/10/17]

3) 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一 (2011) サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価方法 [出願] 特許庁, 特願 2011-217104 [2011/09/30]

4) 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一 (2011) アドレナリン受容体遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価 [出願] 特許庁, 特願 2011-191861 [2011/09/02]

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

1) 池田和隆, 西澤大輔, 福田謙一 (2011) 各種鎮痛関連遺伝子解析による薬物感受性の評価方