

なく、労働人口の確保を達成し、広く国民に利する研究とする。

#### ②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

今年度は、引き続きオピオイド鎮痛薬反応性並びに疼痛感受性を規定する遺伝子多型の探索を行うことを目的として研究を行った。今回は、疼痛及び炎症に関連するメカニズムに関わることが報告されているアデノシン三リン酸(ATP)受容体サブタイプである P2RX7 の遺伝子領域の多型、及び先行研究のオピオイド鎮痛薬反応性に対するゲノムワイド関連解析結果において上位候補となった(Nishizawa et al., Mol psychiatry 2014)、Transient receptor potential (TRP)受容体サブタイプである TRPC3 の遺伝子近傍領域の rs1465040 多型を対象とした。その他に、これまでのオピオイド鎮痛薬感受性に関わる遺伝子多型の知見に基づき、個人のオピオイド鎮痛薬の必要量を予測することを目的として、オピオイド鎮痛薬であるフェンタニルの投与を伴う下顎形成術の症例を用いて予測式の構築を試みた。また、構築した予測式の、やはりオピオイド鎮痛薬投与を伴う開腹手術症例への適用可能性を調べた。

### B. 研究方法

#### ①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺伝的探索

がん性疼痛(がん化学療法誘発性末梢神経障害およびがん終末期疼痛)を有する患者を対象とする。痛みとしびれの強度および日常生活上の支障度を評価する。がん終末期疼痛患者では、がん内臓や骨転移による侵害受容性疼痛とがん神経叢・脊髄浸潤による神経障害性疼痛を評価し、それぞれの病態に分類する。オピオイド鎮痛薬による治療が行われている患者では、研究参加時点での日・体重あたりオピオイド鎮痛薬の導入量ないしは増量に対する疼痛強度の

低減率を求め、オピオイド鎮痛薬反応(感受)性の指標として利用する。

患者の遺伝子多型については、血液あるいは口腔粘膜を採取し、全ゲノムの一塩基多型を解析する。がん性疼痛患者全体および痛みの病態毎の患者群に対して、疼痛強度の重症化およびオピオイド鎮痛通訳反応性(感受性)を規定する遺伝子多型をゲノムワイド関連解析および疼痛関連分子遺伝子に注目した関連解析を行う。被験者は厚生労働科研がん橋渡し研究連携構築班(2009-2011年代表:山田芳嗣 東京大学医学部附属病院)で収集した患者データも併せて解析対象とする。

(倫理面への配慮)

東京大学大学院医学系研究科・医学部における倫理委員会での倫理承認を得た。さらに、この結果を受けて聖路加国際病院での倫理承認を得た。現在、大阪大学医学部附属病院でも同様の倫理承認申請を行っている。連結可能匿名化した後にデータ解析する。

#### ②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

P2RX7 遺伝子領域の多型及び TRPC3 の遺伝子近傍領域の rs1465040 多型に関して、ゲノム DNA を Infinium assay (イルミナ社)または TaqMan PCR 法(サーモフィッシャーサイエンティフィック社)により解析し、遺伝子型を決定した。遺伝子多型と臨床データとの関連解析には Kruskal-Wallis test または Whitney U-test を行った。一方、予測式の構築及び検証においては、量的変数の各因子について、正規分布に近似するために対数変換を行い、それぞれ重回帰分析及び単回帰分析を行った。統計解析ソフトウェアとしては SPSS for Windows (SPSS Inc.) を用いた。ハプロタイプ解析には HPlus v. 3.2 software を用いた。また、連鎖不平衡(linkage disequilibrium; LD) 解析においては、

Haploview v. 4.2 を用いた。

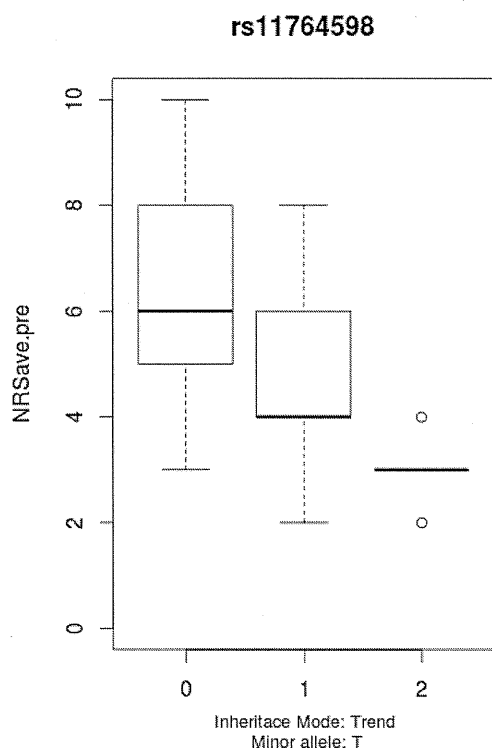
(倫理面への配慮)

なお、本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、倫理的配慮と匿名性の保持に留意して行った。

### C. 研究結果

#### ①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺伝的探索

末梢神経障害の原因分子として報告が多い神経栄養因子の一つである pleiotrophin (PTN) との疼痛重症度の関連解析から、PTN 遺伝子上の rs11764598 の一塩基多型によって疼痛の重症化が異なることが示された (図)。



#### ②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

下顎形成術の症例において *P2RX7* 遺伝子領域の多型 (Single nucleotide polymorphism; SNP) に対して LD 解析を行ったところ、合計 5 個の LD ブロックが同定され、その代表として 6 個のタグ SNP

(rs2708092, rs1180012, rs1718125, rs208293, rs1718136, 及び rs7132846) が選出された。それらのタグ SNP に対して、下顎形成術の症例を用いて個別解析及びハプロタイプ解析を行ったところ、個別解析においては、rs1718125 のみが術後 24 時間の Visual analogue scale (VAS) の痛みスケールにおいて高いスコアの傾向を示した。ハプロタイプ解析においては、GTAAAC のハプロタイプのホモ接合のディプロタイプの保有者では、有意に高い痛み感受性と低いフェンタニルの鎮痛効果を示すことが分かった。一方、ACGGAC のハプロタイプの保有者では、低い痛み感受性と高いフェンタニルの鎮痛効果を示す傾向があることが分かった。さらに、GCGGAC のハプロタイプのホモ接合のディプロタイプの保有者では、有意に低い術後 24 時間の VAS のスコアを示した。

同様に、*TRPC3* の遺伝子近傍領域の rs1465040 多型に関して、開腹手術の症例を用いて関連解析を行ったところ、下顎形成術の症例に対するゲノムワイド関連解析結果において認められた関連性が再現された ( $P = 0.036$ )。

また、オピオイド鎮痛薬投与を伴う下顎形成術の症例を用いて重回帰分析により予測式の構築を試みたところ、4 個の SNPs、術前の痛み感受性、及び体重が術後 24 時間のフェンタニル使用量の予測因子として同定され、2 個の SNPs 及び体重が周術期のフェンタニル使用量の予測因子として同定された。さらに、単回帰分析を用いて検証解析を行ったところ、これらの予測値は、開腹手術の症例における実際の術後 24 時間の鎮痛薬使用量及び周術期の鎮痛薬使用量の予測因子として同定された。

### D. 考察

#### ①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺伝的探索

PTN は 168 このアミノ酸からなるサイトカイン

で、神経栄養因子の一つで、Fibroblast growth factor (FGF) とサブファミリーを形成する。PTN は線維芽細胞の分化を促進するだけでなく、軸索伸長の促進因子であることが基礎研究によって示されており、神経障害時の修復過程に関連する。これまで各種末梢神経障害性疼痛モデルにおいて末梢神経節神経細胞と脊髄後角侵害受容細胞での PTN の遺伝子発現が増加していることや PTN が up-regulation が示されており、がん性疼痛患者から得られた今回の結果と基礎研究の結果が合致し、新規鎮痛薬の標的として妥当であることが示唆される。さらに、脊髄後角侵害受容細胞でのオピオイド鎮痛薬の反応性にも PTN が関与する基礎研究が報告されており、神経障害性疼痛におけるオピオイド鎮痛薬抵抗性の機序解明や治療介入の基盤としても期待できる。PTN は神経変性疾患においても重要な働きをすることが示されており、本研究の結果はがん患者だけでなく神経変性疾患患者にとっても有用となる可能性が考えられる。

#### ②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

今回オピオイド鎮痛薬反応性または疼痛感受性に関連する遺伝子多型として、*P2RX7* 遺伝子領域の rs2708092, rs1180012, rs1718125, rs208293, rs1718136 の多型及び *TRPC3* の遺伝子近傍領域の rs1465040 多型が同定されたが、これらの多型はいずれも遺伝子のイントロン領域または近傍の領域に位置する多型であり、遺伝子の機能または発現量などとの関連は不明である。ただ、これらの領域においても遺伝子によってはエンハンサーの役割を果たすことが知られているため、今回同定された多型に関しても、何らかのメカニズムを通して、オピオイド鎮痛薬反応性または疼痛感受性に影響する可能性も考えられる。

また、オピオイド鎮痛薬投与を伴う下顎形成術の症例を用いて構築された予測式により算出さ

れた予測値が、開腹手術の症例における実際の術後 24 時間の鎮痛薬使用量及び周術期の鎮痛薬使用量の予測因子として同定されたことから、今回の予測式は、少なくともこれらの 2 症例においては、個人のオピオイド鎮痛薬の必要量を適切に予測できる可能性が示唆された。

#### E. 結論

##### ①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺伝的探索

がん性疼痛患者の疼痛重症化に関連する要因として、神経栄養因子の一つである pleiotrophin (PTN) 遺伝子の一塩基多型が関連していることを示した。PTN に関する基礎研究の知見とも合致し、がん性疼痛重症化および末梢神経障害の発症、オピオイド鎮痛薬感受性を規定する因子として妥当であり、今後の機序解明や治療応用に繋がる可能性がある。

##### ②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

下顎形成術の症例におけるオピオイド鎮痛薬反応性並びに疼痛感受性を規定する遺伝子多型の有力候補として、*P2RX7* 遺伝子領域の rs2708092, rs1180012, rs1718125, rs208293, rs1718136, 及び rs7132846 の 6 多型が同定され、また、*TRPC3* の遺伝子近傍領域の rs1465040 多型は、下顎形成術及び開腹手術の両症例のオピオイド鎮痛薬反応性に関連することが分かった。さらに、個人のオピオイド鎮痛薬の必要量を予測することを目的として下顎形成術の症例を用いて構築された予測式は、開腹手術症例においても有用であることが示された。

#### F. 研究発表

##### ①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺伝的探索

###### 1. 論文発表

住谷昌彦, 山内照夫. ترامadol の使い分け: 三つの剤型の特徴. *LiSA* 2015; 12: 14-6

住谷昌彦, 山内英子, 松平浩. トラマドールの薬物相互作用. *ペインクリニック* 2014; 35: S398-406

住谷昌彦, 山内英子, 山田芳嗣. 呼吸器外科手術における周術期疼痛管理. 「麻酔科医のための周術期の疼痛管理」編集: 川真田樹人. 中山書店, 2014, pp.122-8

住谷昌彦, 山内英子, 山田芳嗣. WHO方式2nd stepの新たな潮流-古くて新しい鎮痛薬トラマドール. *医学のあゆみ* 2014; 248: 440-4

## 2. 学会発表 なし

### ②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索

#### 1. 論文発表

##### <原著論文>

- 1) Aoki Y, Nishizawa D, Hasegawa J, Kasai S, Yoshida K, Koukita Y, Ichinohe T, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Hayashida M, Fukuda K, \*Ikeda K. Association between the rs1465040 single-nucleotide polymorphism close to the transient receptor potential subfamily C member 3 (TRPC3) gene and postoperative analgesic requirements. *J Pharmacol Sci* in press.
- 2) \*Yoshida K, \*Nishizawa D, Ichinomiya T, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K (2015) Prediction formulas for individual opioid analgesic requirements based on genetic polymorphism analyses. *PLoS ONE* 10:e0116885.
- 3) Hagino Y, Kasai S, Fujita M, Setogawa S, Yamaura H, Yanagihara D, Hashimoto M, Kobayashi K, Meltzer HY, \*Ikeda K. Involvement of cholinergic system in hyperactivity in dopamine-deficient mice. *Neuro-psychopharmacology* in press. 査読有
- 4) Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, \*Ikeda K (2014) Haplotypes of P2RX7 gene polymorphisms are associated with both cold pain sensitivity and analgesic effect of fentanyl. *Mol Pain* 10:75. 査読有
- 5) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Hayashida M, \*Ikeda K (2014) Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphism rs2835859 and post-operative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence. *J Pharmacol Sci* 126:253-263. 査読有
- 6) \*Iwahashi K, \*Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, Onozawa Y, Nagahori K, Fukamauchi F, Ikeda K, Ishigooka J. (2014) Haplotype analysis

of GSK-3beta gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and non-responders. *Clin Neuropharmacol* 37: 108-110. 査読有

- 7) Koga M, Nakamoto Y, Nakamura K, Ikeda K, \*Yoshii M, Kawana S (2014) Stress sensitivity in patients with atopic dermatitis in relation to the translocator protein 18 kDa (TSPO). *J Nippon Med Sch* 81 (3):148-156. 査読有
- 8) Aoki Y, Yoshida K, Nishizawa D, Kasai S, Ichinohe T, \*Ikeda K, Fukuda K (2014) Factors that affect intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain following orthognathic surgery for mandibular prognathism. *PLoS ONE* 9:e98548. 査読有
- 9) Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Yano-Umeda S, Takeda M, \*Ikeda K (2014) Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the *METTL21A* and *CREB1* genes, and intellectual ability in healthy subjects. *J Addict Res Ther* (doi: 10.4172/2155-6105.1000178) 査読有
- 10) 成田心, 永堀健太, 西澤大輔, 吉原英児, 川合厚子, 村山洋, 池田和隆, \*岩橋和彦 (2014) ノルエピネフリントランスポーター遺伝子多型とアルコール依存症との関連研究. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 49 (6):330-339. 査読あり

##### <その他総説・著書>

- 1) 宮田久嗣, 樋口進, 廣中直行, 池田和隆, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 松本俊彦, 鈴木勉, 高田孝二, 和田清, 齋藤利和 (2014) 物質関連障害および嗜癮性障害群. *精神神経学雑誌* in press.
- 2) 佐藤敦志, 池田和隆 (2014) mTOR. *分子精神医学* 14(4):50-51.
- 3) 西澤大輔, 池田和隆 (2014) 痛みと遺伝子多型. In: 痛みのマネジメントupdate-基礎知識から緩和ケアまで-日本医師会雑誌第143巻・特別号(1) (花岡一雄・田中栄監修・編集, 小川節郎・紺野慎一・下山直人・山本隆充編集), ppS46-S47. 東京: 日本医師会.
- 4) 池田和隆 (2014) 病態生理 1. 神経科学. In: 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 83/精神9 アルコール依存症(齋藤利和編), pp44-50. 大阪: 最新医学社.
- 5) 西澤大輔, \*池田和隆 (2014) 多様な依存性物質の作用に共通して影響する遺伝子多型. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 49:83-91. 査読無
- 6) 笠井慎也, 西澤大輔, 長谷川準子, 佐藤直美, 谷岡書彦, 梶村春彦, \*池田和隆 (2014) 喫煙行動と相関するオピオイド受容体関

連遺伝子多型の解析. *日本神経精神薬理学雑誌* 34:53-54. 査読無

- 7) 佐藤敦志, 笠井慎也, 小林敏之, 高松幸雄, 樋野興夫, \*池田和隆, 水口雅 (2014) 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動におけるmTORシグナル系の関与. *日本神経精神薬理学雑誌* 34:51-52. 査読無
2. 学会発表
- 1) \*池田和隆 (2014) 歯科とゲノム医療. 第4回臨床ゲノム医療学会“東京水道橋大会”, 東京 [2014/11/30].
- 2) \*池田和隆 (2014) 依存性物質の作用機序解明と医療応用. 平成26年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 横浜 [2014/10/03].
- 3) \*Ikeda K, Hagino Y, Kasai S, Yamamoto H (2014) Involvement of NMDA receptor GluN2D subunit in phencyclidine effects. ISA M2014, 横浜 [2014/10/03].
- 4) \*池田和隆 (2014) Genomic mechanisms underlying individual differences in sensitivity to pain and opioids. 第8回都医学研国際シンポジウム—痛みの調節とオピオイド機能—, 東京 [2014/09/05].
- 5) \*Ikeda K, Nishizawa D, Hayashida M, Fukuda K (2014) Personalized pain control. 2014 YONSEI BK21 PLUS-IGAKUKEN Joint Symposium, Seoul, Korea [2014/06/20].
- 6) \*笠井慎也, 萩野洋子, 池田和隆 (2015) 疾患モデルとしてのマウスとドーパミン関連遺伝子改変マウスの解析. 第10回日本統合失調症学会, 東京 [2105/03/27-28].
- 7) \*池田和隆 (2015) 喫煙関連遺伝子多型の同定とその機能解析. 財団法人喫煙科学研究財団, 特定研究「ヒト発がん遺伝子多型、喫煙との関連」中間検討会, 東京 [2015/01/30].
- 8) \*Sora I, Sasaki K, Sumiyoshi A, Nonaka H, Kasahara Y, Ikeda K, Hall FS, Uhl GR, Watanabe M, Kawashima R (2014) Specific regions display altered grey matter volume in mu-opioid receptor knockout mice: mri voxel-based morphometry. The 53rd Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP 53rd Annual Meeting), Phoenix, USA [2014/12/07-11].
- 9) \*池田和隆 (2014) アジアにおける神経精神薬理学の発展と日本への波及効果. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋 [2014/11/22].
- 10) \*永堀健太, 岩橋和彦, 成田心, 沼尻真貴, 吉原英児, 西澤大輔, 池田和隆, 石郷岡純 (2014) GSK3beta 遺伝子多型と若年者の喫煙習慣との関連. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋 [2014/11/21].
- 11) \*成田心, 岩橋和彦, 永堀健太, 吉原英児, 西澤大輔, 川合厚子, 池田和隆, 石郷岡純 (2014) ノルエピネフリントランスporter 遺伝子多型とアルコール依存症との関連研究. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋 [2014/11/21].
- 12) \*萩野洋子, 笠井慎也, 藤田雅代, 瀬戸川将, 山浦洋, 柳原大, 橋本款, 小林和人, 池田和隆 (2014) ドーパミン欠損マウスの多動におけるアセチルコリン神経の関与. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋 [2014/11/21].
- 13) \*藤田雅代, 萩野洋子, 笠井慎也, 橋本款, 小林和人, 池田和隆 (2014) ドーパミン欠乏マウスモデルを用いたドーパミン非存在下の運動亢進メカニズムの解析. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋 [2014/11/21].
- 14) \*長澤セーラ幸恵, 高松幸雄, 佐藤敦志, 柏井洋文, 久保有美子, 水口雅, 曾良一郎, 池田和隆 (2014) ドーパミントランスporter 欠損マウスにおけるメチルフェニデートとアトモキセチンの週齢別効果. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋 [2014/11/21].
- 15) \*Kubo Y, Kasahara Y, Arime Y, Hall FS, Takamatsu Y, Ikeda K, Uhl GR, Sora I, Tomita H (2014) Differences in responsiveness between methamphetamine, nisoxetine and methylphenidate may reflect specific developmental characteristics in juvenile DAT KO mice. Society for Neuroscience 2014, Washington DC, USA [2014/11/15-19].
- 16) \*Nishizawa D, Kobayashi D, Takasaki Y, Kasai S, Aoki Y, Hasegawa J, Kakizawa T, Ikeda K, Fukuda K (2014) Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy.

- The American Society of Human Genetics  
64th Annual Meeting, San Diego, USA  
[2014/10/19]
- 17) \*Ogai Y, Aikawa Y, Yumoto Y, Umeno M, Sakakibara S, Kadowaki A, Saito T, Morita N, Ikeda K (2014) Prediction of relapse using implicit association test to Japanese alcohol dependence inpatients. ISAM2014, 横浜 [2014/10/06].
  - 18) \*Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, Yumoto Y, Takahama M, Tanaka M, Haraguchi A, Umeno M, Ikeda K (2014) A randomized and rater-blinded study of the effect of ifenprodil on alcohol reuse in patients with alcohol dependence. ISAM2014, 横浜 [2014/10/06].
  - 19) \*西澤大輔, 笠井慎也, 佐藤直美, 谷岡書彦, 長島誠, 氏家寛, 橋本亮太, 田中雅嗣, 梶村春彦, 池田和隆 (2014) ゲノムワイド関連解析によるオレキシン 2 受容体遺伝子多型 Val308Ile とニコチン依存との関連の同定. 平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 横浜 [2014/10/03].
  - 20) \*笠井慎也, 梶村春彦, 池田和隆 (2014) ニコチン依存脆弱性に影響を及ぼすオピオイド受容体関連遺伝子. 平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 横浜 [2014/10/03].
  - 21) \*Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Takamatsu Y, Mishina M, Yamamoto T, Ikeda K (2014) Genetic deprivation of GluN2D subunit induced impairments of emotion and social recognition. 第 57 回日本神経化学会, 奈良 [2014/09/30].
  - 22) \*久保有美子, 笠原好之, 富田博秋, 有銘預世布, 高松幸雄, 池田和隆, 曾良一郎 (2014) メチルフェニデートによるドーパミントランスポーター欠損マウスの ADHD 様行動の改善は発達段階によって異なる. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜 [2014/09/13].
  - 23) \*大谷保和, 合川勇三, 湯本洋介, 梅野充, 榊原聡, 門脇亜理紗, 斎藤環, 森田展彰, 池田和隆 (2014) アルコール依存症入院患者における潜在的態度と退院後再飲酒との関連. 日本心理学会第 78 回大会, 京都 [2014/09/11].
  - 24) \*吉田香織, 西澤大輔, 高北義彦, 長谷川準子, 笠井慎也, 青木謙典, 一戸達也, 福田謙一, 池田和隆 (2014) 鎮痛関連遺伝子多型の情報に基づく術後 24 時間内フェンタニル投与量の個別化. 第 34 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム (JNRC2014), 東京 [2014/09/06].
  - 25) \*天野功二郎, 吉田香織, 西澤大輔, 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆 (2014) 遺伝子多型判定に基づくオピオイド必要量予測式の応用性の検証. 第 34 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム (JNRC2014), 東京 [2014/09/06].
  - 26) \*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 (2014) 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薬剤感受性の関連について. 第 34 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム (JNRC2014), 東京 [2014/09/06].
  - 27) \*曾良一郎, 佐々木一益, 住吉晃, 野中博意, 笠原好之, 池田和隆, 渡辺雅彦, 川島隆太 (2014) MRI 画像解析による mu オピオイド受容体欠損マウスの大脳灰白質体積の変化. 第 34 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム (JNRC2014), 東京 [2014/09/06].
  - 28) \*池田和隆 (2014) ドーパミンシグナルを介した精神疾患病態に関するマイクロエンドフェノタイプの解明. 新学術領域「マイクロ精神病態」班会議, 宮城県蔵王町 [2014/07/21].
  - 29) \*Kasai S, Hagino Y, Fujita M, Yanagihara D, Kobayashi K, Ikeda K (2014) Dopamine-independent motor control and hyperactivity involving acetylcholine systems. 新学術領域「マイクロ精神病態」班会議, 宮城県蔵王町 [2014/07/20].
  - 30) \*Yamawaki S, Hashimoto H, Ikeda K, Kato T, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I (2014) A view on the new nomenclature from the perspective of the drugs developed in Japan. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Vancouver, Canada [2014/06/25].
  - 31) \*Uno K, Nishizawa D, Seo S, Sasaki N, Ohi K, Nabeshima T, Hashimoto R, Ozaki N, Ikeda K, Miyamoto Y, Nitta A (2014) PCLO SNP rs13438494 regulates DA and 5-HT uptake, accompanied with splicing efficiency and dependence-like behaviors in genomic association studies. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology,

- Vancouver, Canada [2014/06/24].
- 32) \*Sato A, Takamatsu Y, Kasai S, Kobayashi T, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M (2014) Mouse models of tuberous sclerosis complex show autism-related behavioral deficits severer in Tsc2 than Tsc1 haploinsufficiency. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Vancouver, Canada [2014/06/24].
- 33) \*Kasai S, Ikeda K (2014) Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Vancouver, Canada [2014/06/23].
- 34) \*Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Tanaka M, Sugimura H, Ikeda K (2014) Associations of an orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism with nicotine dependence found in genome-wide and following association studies. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Vancouver, Canada [2014/06/23].
- 35) \*Amano K, Yoshida K, Nishizawa D, Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K (2014) Applicability of calculation formulas for opioid requirement estimation based on genetic polymorphisms. 2014 YONSEI BK21 PLUS-CBSM International Joint Symposium, Andong, Korea [2014/06/21].
- 36) \*Hua J, Takamatsu Y, Ikeda K (2014) Altered reward system in dopamine transporter knock-out mice, a model for attention deficit/hyperactivity disorder. 2014 YONSEI BK21 PLUS-CBSM International Joint Symposium, Andong, Korea [2014/06/21].
- 37) \*Amano K, Yoshida K, Nishizawa D, Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K (2014) Applicability of calculation formulas for opioid requirement estimation based on genetic polymorphisms. 2014 YONSEI BK21 PLUS-IGAKUKEN Joint Symposium, Soul, Korea [2014/06/19-20].
- 38) \*Hua J, Takamatsu Y, Ikeda K (2014) Altered reward system in dopamine transporter knock-out mice, a model for attention deficit/hyperactivity disorder. 2014 YONSEI BK21 PLUS-IGAKUKEN Joint Symposium, Soul, Korea [2014/06/19-20].
- 39) \*住谷昌彦, 西澤大輔, 池田和隆, 山田芳嗣, 厚生労働省 TR-Cancer Pain 研究班 (2014) がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬感受性には GABA transaminase 遺伝子多型が関与する. 日本麻酔科学会第 61 回学術集会, 横浜 [2014/05/15-17].

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

- ①末梢神経障害発症及びがん性疼痛重症化の遺伝的探索
- ②オピオイド鎮痛剤感受性の遺伝的探索
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

1-2：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

C) 神経障害性疼痛の分子メカニズム解明

① 神経障害性疼痛に対する 5-HT<sub>3</sub> 受容体の関与

② 神経障害痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオンの鎮痛効果および脊髄後角での  
ノルアドレナリン・ドパミンの経時的推移

担当責任者

住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授（部長）

下條 信威 筑波大学 医学医療系臨床医学域 救急・集中治療部 講師

齋藤 繁 群馬大学 大学院医学系研究科 麻酔神経科学 教授

緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター研究所

障害者健康増進・スポーツ科学支援センター センター長

池田 和隆 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野プロジェクトリーダー

齋藤 洋一 大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経機能再生学 特任教授

下川 敏雄 山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授

研究協力者

細見 晃一 大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経機能再生学 特任助教

清水 豪士 大阪大学医学部附属病院 医員

### 研究要旨

神経障害性疼痛の発症には様々な分子生物学的機序が報告されている。これらの分子生物学的機序には発症に直接的に関わる要因だけでなく、疼痛下行性抑制系と呼ばれる内因性の疼痛制御機構の破綻による要因の2種類がある。いずれも疼痛、しびれの発症には重要な働きを示しており、これらの機序解明から神経障害性疼痛の発症における鍵となる分子を探索しヒト神経障害性疼痛患者の遺伝子多型の調査候補とすることに加えて、それに基づく治療法ならびに予防法の開発の基盤とする。

### A. 研究目的

① 急性痛と比べ神経障害性疼痛ではオピオイドの鎮痛作用が減弱する。下行性抑制系の活性化はオピオイドの鎮痛作用の一部に関与していると考えられているが、神経障害性疼痛においては延髄吻側腹内側部 (RVM) から投射するセロトニン (5-HT) 作動性ニューロンが、脊髄後角の 5-HT<sub>3</sub> 受容体を介して痛みを増強するとの学説もある。そこで、ラットの神経障害性疼痛モデル (SNL) を用いてモルヒネの鎮痛作用減弱機序について検討した。

② 神経障害性痛に対する抗うつ薬の有効性は古くから知られている。ドパミン・ノルアドレナリ

ン再取り込阻害薬（以下 DNRI）であるブプロピオンも神経障害性痛に対する鎮痛効果が報告されているが、その機序は明らかでない。ノルアドレナリン（以下 NA）とドパミン（以下 DA）はどちらも脊髄で鎮痛作用を発揮するため、DNRI は脊髄で神経障害性痛を抑制する可能性がある。この仮説を証明するために今回の実験を行った。

### B. 研究方法

① SNL は雄ラットの L5 脊髄神経を結紮切離し作成した。モルヒネを腹腔内投与し逃避閾値を paw pressure test によって測定した。脊髄後角からのマイクロダイアリシスによって、モルヒネ投与後の 5-HT とノルアドレナリン (NA) を測定した。



モルヒネ投与後の RVM の反応を観察する為、5-HT ニューロンと c-Fos による免疫二重染色を行った。有意差検定は分散分析を用い  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

② 雄 SD ラットの L5 脊髄神経を切断し神経障害性痛モデル (SNL) を作成した。髄腔内にカテーテルを留置しブプロピオンや拮抗薬を投与した。鎮痛効果は paw pressure test を用いて逃避閾値を測定してその評価とした。SNL ラットの脊髄後角 (腰膨大部) からマイクロダイアリス法によって、ブプロピオン髄腔内投与後の NA と DA の変化を高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC) で測定した。さらに L5 脊髄神経切断後の NA と DA の含有量の経時的変化を、腰膨大部脊髄後角のホモジェネートを作成し HPLC で測定した。分散分析で  $p < 0.05$  以下を有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、群馬大学の倫理委員会によって承認されたガイドラインに沿って行った。

### C. 研究結果

① 腹腔内投与したモルヒネは投与量依存性 (1, 3, 10mg/kg) に鎮痛作用を発揮したが、効力は正常ラットと比較し SNL で減弱していた。モルヒネの腹腔内投与 (10mg/kg) により RVM の c-Fos 陽性 5-HT ニューロンの割合が増加し、脊髄後角で 5-HT が増加 ( $363.7 \pm 88.4\%$ ) したが NA は変化しなかった。オンダンセトロン (5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬)、または 5,7-DHT (5-HT デプレーター) の髄腔内投与により、正常ラットではモルヒネの鎮痛作用が減弱し、SNL では鎮痛作用が逆に増強した。

② SNL ラットへのブプロピオン (3-30  $\mu$ g) の髄腔内投与で、投与量依存性に逃避閾値が上昇し、その作用は  $\alpha 2$  受容体拮抗薬イダゾキサソ (3-30  $\mu$ g)、ドパミン D2 受容体拮抗薬スルピリド (3-30  $\mu$ g) の先行投与によって消失した。ブプロピオ

ンの髄腔内投与で脊髄後角の NA および DA の増加が認められた。また、腰膨大部脊髄後角では神経切断後 2 週間をピークに NA と DA は上昇し、その後は漸減した。

### D. 考察

① 全身投与したモルヒネが RVM を刺激し脊髄後角で 5-HT を増加させ、正常状態ではそれが鎮痛に、神経障害性疼痛では発痛に働いていることが示唆された。この現象には脊髄の 5-HT<sub>3</sub> 受容体が関与しており、5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬の併用が神経障害性疼痛の治療に有効である可能性が示された。

② ブプロピオンは脊髄後角で NA と DA を増加させ、 $\alpha 2$  および D2 受容体を介して神経障害性痛を抑制する。また、神経切断後の脊髄後角では NA と DA 含有量が増加するが、これもブプロピオンの鎮痛作用に影響を及ぼす可能性がある。

### E. 結論

①・②

現段階では、結論は出せない。

### F. 研究発表

1. 論文発表

①・②

1) Kimura M, Obata H, Saito S. Peripheral nerve injury reduces analgesic effects of systemic morphine via spinal 5-hydroxytryptamine 3 receptors. *Anesthesiology*. 2014;121:362-71.

2) Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. Anti-hyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 2015;120:460-6

(予定を含む。)

- 3) Aso C, Takazawa T, Horiuchi T, Saito S. The Endocannabinoid, 2-Arachidonoyl Glycerol, Induces Growth Cone Collapse and Neurite Retraction in Growing Peripheral Sensory Neurons. World Journal of Neuroscience, 2015, 5, 1-6

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 2. 学会発表

①・②

- 1) 木村雅文、小幡英章、齋藤繁。神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用の減弱に脊髄の5-HT<sub>3</sub>受容体が関与している。日本麻酔科学会第61回大会、2014年5月15日、横浜市
- 2) 星野一、小幡英章、齋藤繁。神経障害性疼痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオンの鎮痛効果および脊髄後角でのノルアドレナリン・ドパミンの継時的推移。日本麻酔科学会第61回大会、2014年5月16日、横浜市
- 3) 小幡英章、木村雅文、齋藤繁。神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用減弱に脊髄の5-HT<sub>3</sub>受容体が関与している。第36回疼痛学会、2014年6月20日、大阪市
- 4) Kimura M, Obata H, Saito S. Peripheral nerve injury reduces antinociceptive effects of systemic morphine via spinal 5-HT<sub>3</sub> receptors. Society for Neuroscience Annual Meeting 2011, Washington DC, November 18, 2014
- 5) Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. Anti-hyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. Society for Neuroscience Annual Meeting 2011, Washington DC, November 19, 2014

## G. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

1-2：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

D) pNF-Hを用いた血液バイオマーカーの有用性検証と重症度評価

担当責任者

山内 英子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 部長  
住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授（部長）  
下條 信威 筑波大学 医学医療系臨床医学域 救急・集中治療部 講師  
齋藤 繁 群馬大学 大学院医学系研究科 麻酔神経科学 教授  
緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター研究所  
障害者健康増進・スポーツ科学支援センター センター長

研究協力者

名取 亜希奈 聖路加国際大学 聖路加国際病院 腫瘍内科 フェロー  
喜多 久美子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 クリニカルフェロー  
周尾 卓也 聖路加国際大学 研究センター 主任研究員

研究要旨

リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNF-H）は中枢神経系有髄線維の髄鞘に含まれるタンパク質で脱髄に伴って血中に漏出する。化学療法によるpNF-H陽性率からケモブレイン重症度指標としての妥当性を検証する。がん手術後に発症するせん妄についてもpNF-HとTNF $\alpha$ を計測し中枢神経系の炎症と神経細胞死の関連から早期診断法を確立する。

A. 研究目的

がん治療において化学療法剤は極めて重要な治療法であるが、近年、ChemoBrainと呼ばれるがん化学療法誘発性認知機能障害が副作用として考えられることが報告されている。認知機能の変化は個人差が大きく報告によって異なるが、がん化学療法の既往歴がある患者では脳白質の萎縮が認められることが示され、これまで末梢神経障害が起こるとされてきたがん化学療法による神経毒性が中枢神経系に対しても悪影響を与えていることが報告されている。このような中枢神経系に対する神経毒性の評価方法の開発は、がん化学療法の用量設定や投与タイミングの決定、認容性の規定に有用であると考えられるが、未だ定量的評価法は確立されていない。

がん化学療法誘発性認知機能障害では、計算能力やエピソード記憶能力等の比較的高度な認知機能が低下するため通常の就労が困難にな

る要因にも考えられている。したがって、がん化学療法を治療中あるいは治療の既往のある労働生産年齢のがん患者の就労を維持あるいは復職を容易にすることにより、がん患者のQOLを改善するだけでなく、労働人口の確保を達成し、広く国民に利する研究とする。

B. 研究方法

早期乳がん患者のうち18歳以上70歳以下の患者で、化学療法1クール施行、3クール施行、7クール施行、化学療法終了後24ヶ月以上経過している患者の67例が参加した。化学療法施行中の患者は、各クールの化学療法投与後2週間目の時点の血液を採取し、リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNF-H）をELISA法で計測し70.5pg/mlをカットオフ値とした。

さらに、我々が日本語版の妥当性を検証した神経障害性疼痛スクリーニング質問票のpain drawingで四肢末端に対象性の疼痛を持つ患者

を化学療法誘発性末梢神経障害 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) と評価し、pNF-H 陽性例と CIPN 陽性例の割合をカイ二乗検定し  $p < 0.05$  を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

聖路加国際病院倫理委員会の承認を得て研究を実施し、研究の参加にあたって患者から書面でのインフォームドコンセントを取得した。

### C. 研究結果

8人の患者が CIPN を持ち、痛みの強さは 0-10 までの 11 段階 numerical rating scale で  $3.5 \pm 1.9$  と軽症～中等度の疼痛であった。また、しびれの強さは  $NRS = 2.4 \pm 1.4$  で軽度であった。研究参加者 67 人のうち 18 人が pNF-H 陽性であり、その内訳は CIPN 陽性群 3 人 (/8 人)、CIPN 陰性群 15 人 (/59 人) で有意差はなかった ( $p = 0.17$ )。

### D. 考察

がん化学療法による pNF-H 陽性患者数は化学療法のクール数に応じて増加することから、化学療法の神経毒性が累積的に生じることが示されている。pNF-H は軸索を構成するタンパク質であるため末梢神経線維にも含まれるため、化学療法による末梢神経障害でも増加し中枢神経系に対する神経毒性の biomarker ではない可能性が考えられるが、本研究では化学療法誘発性末梢神経障害と pNF-H 陽性は相関せず、末梢神経障害の biomarker とは言えない。したがって、pNF-H は中枢神経系の障害を反映していると推察される。

### E. 結論

化学療法施行後に観察される神経軸索傷害 biomarker である pNF-H は、化学療法誘発性末梢神経障害とは関連づけられず中枢神経系の傷害と関連していると考えられ、化学療法誘発性認知

機能障害の定量的評価としての有用性を示唆する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. Clin Cancer Res. 2015 Mar 15;21(6):1348-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2775. Epub 2015 Jan 14.

#### 2. 学会発表

なし

### G. 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

### Ⅲ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「がん治療による神経系合併症（認知機能障害と痛み）の緩和に関する研究」

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
The potential role of pNF-H, a biomarker of white matter damage in central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairments. (ポスター)	Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H.	American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago. USA	2014/6/1	国外
Primary motor cortex stimulation for neuropathic pain. (口頭)	Hosomi K, Saitoh Y.	The First CiNet Conference New Directions in Pain Neuroscience.	2014/12/4	国内
Neuromodulation of deafferentation pain using real-time MEG. (口頭)	Yanagisawa T, Fukuma R, Shimizu T, Hosomi K, Kamitani Y, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, Saitoh Y.	The First CiNet Conference New Directions in Pain Neuroscience.	2014/12/4	国内
下肢の難治性神経障害性疼痛に対するHコイルによる反復経頭蓋磁気刺激の治療効果と安全性 (口頭)	清水豪士、圓尾知之、後藤雄子、影山悠、横江勝、細見晃一、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一	第28回日本ニューロモデュレーション学会	2014/5/31	国内
脊髄刺激療法の除痛メカニズムと新たな展開 (口頭)	齋藤洋一	第36回日本疼痛学会	2014/6/21	国内
一次運動野刺激による中枢性脳卒中後疼痛患者の機能的結合 (口頭)	細見晃一、清水豪士、圓尾知之、渡邊嘉之、Koo Hui Ming、谷直樹、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一	第36回日本疼痛学会	2014/6/21	国内
リアルタイム脳磁計による神経義手を用いた求心路遮断性疼痛の病態解明 (口頭)	柳沢琢史、福間良平、清水豪士、加藤龍、關達也、横井浩史、神谷之康、吉峰俊樹、齋藤洋一	第36回日本疼痛学会	2014/6/21	国内
下肢の難治性神経障害性疼痛に対するHコイルによる反復経頭蓋磁気刺激 (口頭)	清水豪士、細見晃一、圓尾知之、後藤雄子、影山悠、横江勝、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一	第36回日本疼痛学会	2014/6/21	国内
一次運動野刺激療法の新たな展開 (口頭)	細見晃一	日本脳神経外科学会第73回学術総会	2014/10/9	国内
難治性神経障害性疼痛における新しい経頭蓋磁気刺激の試み (口頭)	清水豪士	日本脳神経外科学会第73回学術総会	2014/10/9	国内

中枢性脳卒中後疼痛における機能的結合と経頭蓋磁気刺激に伴う機能的結合の変化 (ポスター)	清水豪士、細見晃一、圓尾知之、後藤雄子、横江勝、渡邊嘉之、影山悠、クウウイミン、小山哲男、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋二	第44回日本臨床神経生理学学会	2014/11/20	国内
一次運動野刺激による難治性神経疾患の治療の可能性 (口頭)	齋藤洋二、細見晃一、清水豪士、圓尾知之、横江勝、後藤雄子、松崎大河、増村成嗣、貴島晴彦、押野 悟、平田雅之	第44回日本臨床神経生理学学会	2014/11/21	国内
難治性疼痛に対する磁気刺激療法 の臨床試験の現況 (口頭)	細見晃一、圓尾知之、清水豪士、後藤雄子、増村成嗣、松崎大河、貴島晴彦、押野悟、吉峰俊樹、齋藤洋二	第44回日本臨床神経生理学学会	2014/11/21	国内
Power of nursing: What makes nursing unique? (ポスター)	Komatsu H, Yagasaki K.	The European Oncology Nursing Society and EONS-9 Congress 2014. Istanbul, Turkey	2014/9/18-19	国外
Personalized pain control/ 口頭	*Ikeda K, Nishizawa D, Hayashida M, Fukuda K.	YONSEI BK21 PLUS-IGAKUKEN Joint Symposium	2014/6/20	海外
Applicability of calculation formulas for opioid requirement estimation based on genetic polymorphisms/ 口頭	*Amano K, Yoshida K, Nishizawa D, Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K.	2014 YONSEI BK21 PLUS-CBSM International Joint Symposium	2014/6/21	海外
Associations of an orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism with nicotine dependence found in genome-wide and following association studies/ ポスター	*Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Tanaka M, Sugimura H, Ikeda K.	29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology	2014/6/23	海外
PCLO SNP rs13438494 regulates DA and 5-HT uptake, accompanied with splicing efficiency and dependence-like behaviors in genomic association studies/ ポスター	*Uno K, Nishizawa D, Seo S, Sasaki N, Ohi K, Nabeshima T, Hashimoto R, Ozaki N, Ikeda K, Miyamoto Y, Nitta A.	29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology	2014/6/24	海外

Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy/ポスター	*Nishizawa D, Kobayashi D, Takasaki Y, Kasai S, Aoki Y, Hasegawa J, Kakizawa T, Ikeda K, Fukuda K.	The American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting	2014/10/19	海外
がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬感受性にはGABA transaminase遺伝子多型が関与する/口頭	*住谷昌彦, 西澤大輔, 池田和隆, 山田芳嗣, 厚生労働省TR-Cancer Pain研究班	日本麻酔科学会第61回学術集会	2014/05/15-17	国内
遺伝子多型判定に基づくオピオイド必要量予測式の応用性の検証/口頭	*天野功二郎, 吉田香織, 西澤大輔, 福田謙一, 林田真和, 池田和隆	第34回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(JNRC2014),	2014/9/6	国内
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薬剤感受性の関連について/口頭	*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	第34回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(JNRC2014),	2014/9/6	国内
鎮痛関連遺伝子多型の情報に基づく術後24時間内フェンタニル投与量の個別化/口頭	*吉田香織, 西澤大輔, 高北義彦, 長谷川準子, 笠井慎也, 青木謙典, 一戸達也, 福田謙一, 池田和隆	第34回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(JNRC2014)	2014/9/6	国内
ゲノムワイド関連解析によるオレキシン2受容体遺伝子多型Val308Ileとニコチン依存との関連の同定/口頭	西澤大輔, 笠井慎也, 佐藤直美, 谷岡書彦, 長島誠, 氏家寛, 橋本亮太, 田中雅嗣, 相村春彦, 池田和隆	平成26年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会	2014/10/3	国内
神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用の減弱に脊髄の5-HT3受容体が関与している。/ポスター・口頭	木村雅文, 小幡英章, 齋藤繁	日本麻酔科学会第61回大会	2014/5/15	国内
神経障害性疼痛モデルラットにおける髄腔内ブプロピオンの鎮痛効果および脊髄後角でのノルアドレナリン・ドパミンの継時的推移。/ポスター	星野一, 小幡英章, 齋藤繁	日本麻酔科学会第61回大会	2014/5/16	国内
神経障害性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用減弱に脊髄の5-HT3受容体が関与している。/ポスター	小幡英章, 木村雅文, 齋藤繁	第36回疼痛学会	2014/6/20	国内
Peripheral nerve injury reduces antinociceptive effects of systemic morphine via spinal 5-HT3 receptors./ポスター	Kimura M, Obata H, Saito S.	Society for Neuroscience Annual Meeting 2011	2014/11/18	国外
Anti-hyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain./ポスター	Hoshino H, Obata, H, Nakajima K, Mieda R, Saito S.	Society for Neuroscience Annual Meeting 2011	2014/11/19	国外



## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等 名)	発表した時期	国内・外の別
Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment.	Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, <u>Yamauchi H.</u>	Clinical Cancer Research	2015	国外
トラマドールの使い分け：三つの剤型の特徴	<u>住谷昌彦</u> , 山内照夫	LiSA; 22(1): 14-6	2015	国内
呼吸器外科手術における周術期疼痛管理 「麻酔科医のための周術期の疼痛管理」編集：川真田樹人	<u>住谷昌彦</u> , 山内英子, 山田芳嗣	中山書店/pp. 122-8	2014	国内
WHO方式2nd stepの新たな潮流-古くて新しい鎮痛薬トラマドール	<u>住谷昌彦</u> , 山内英子, 山田芳嗣	医学のあゆみ/ 248(6): 440-4	2014	国内
オピオイド鎮痛薬の薬物相互作用 1) トラマドールの薬物相互作用	<u>住谷昌彦</u> , 山内照夫, 松平浩	Pain Clinic/ 35: 398-406	2014	国内
Validation of the Japanese Version of the Pain Self-Efficacy Questionnaire in Japanese Patients with Chronic Pain.	Adachi T, Nakae A, Maruo T, Shi K, Shibata M, Maeda L, <u>Saitoh Y.</u> , Sasaki J.	Pain Med	2014	国外
Validity, reliability and assessment sensitivity of the Japanese version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 in Japanese patients with neuropathic and non-neuropathic pain.	Maruo T, Nakae A, Maeda L, Shi K, Takahashi K, Morris S, Hosomi K, Kanatani H, Matsuzaki T, <u>Saitoh Y.</u>	Pain Med	2014	国外
Inner Conflict in Patients Receiving Oral Anti-cancer Agents: A Qualitative Study.	Yagasaki K, <u>Komatsu H.</u>	BMJ Open.	in press	国外
Severity of delirium in the ICU is associated with short term cognitive impairment.	Sakuramoto H, Subrina J, Unoki T, Mizutani T, Komatsu H.	A prospective cohort study. Intensive and critical care nursing, 2015.	in press	国外
Effectiveness of a stress management program to enhance perimenopausal women's ability to cope with stress.	Iioka Y, <u>Komatsu H.</u>	Jpn J Nurs Sci./ 12 (1) : 1-17	2015	国内

Current nursing practice for patients on oral chemotherapy: a multicenter survey in Japan.	<u>Komatsu H</u> , Yagasaki K, Yoshimura K.	BMC Research Notes./ 7 : 259	2014	国外
The power of nursing: guiding patients through a journey of uncertainty.	<u>Komatsu H</u> , Yagasaki K.	Eur J Oncol Nurs./ 18 : 419-424	2014	国外
Are we ready for personalized cancer risk management? The view from breast-care providers.	<u>Komatsu H</u> , Yagasaki K.	Int J Nurs Pract./ 20 : 39-45	2014	国外
胸部食道がん術後外来患者に対する看護ケアの分析.	飯野 京子, 綿貫成明, 小山 友里江, 栗原 美穂, 市川 智里, 岡田 教子, 上杉 英生, 浅沼 智恵, 大幸 宏幸, 藤田 武郎, 鈴木 恭子, 和田 千穂子, 森 美知子, 久部 洋子, 矢ヶ崎香, <u>小松 浩子</u> .	Palliative Care Research 9(3) 110-117.	2014	国内
胸部食道がん術後患者の退院後の生活における困難の実態.	綿貫 成明, 飯野京子, 小山 友里江, 栗原 美穂, 市川 智里, 岡田 教子, 上杉 英生, 浅沼 智恵, 大幸 宏幸, 藤田 武郎, 鈴木 恭子, 和田 千穂子, 森 美知子, 久部 洋子, 矢ヶ崎香, <u>小松 浩子</u> .	Palliative Care Research/ 9(2) 128-135.	2014	国内
Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects	Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Yano-Umeda S, Takeda M, * <u>Ikeda K</u>	J Addict Res Ther/ 5(2):1000178	2014	国外
Factors that affect intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain following orthognathic surgery for mandibular prognathism	Aoki Y, Yoshida K, Nishizawa D, Kasai S, Ichinohe T, * <u>Ikeda K</u> , Fukuda K	PLoS ONE/9(6)e98548	2014	国外
Stress sensitivity in patients with atopic dermatitis in relation to the translocator protein 18 kDa (TSPO)	Koga M, Nakamoto Y, Nakamura K, <u>Ikeda K</u> , *Yoshii M, Kawana S	J Nippon Med Sch/ 81(3):148-156	2014	国内

Haplotype analysis of GSK-3beta gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and non-responders	*Iwahashi K, *Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, Onozawa Y, Nagahori K, Fukamauchi F, <u>Ikeda K</u> , Ishigooka J.	Clin Neuropharmacol/ 37(4):108-110	2014	国外
Haplotypes of P2RX7 gene polymorphisms are associated with both cold pain sensitivity and analgesic effect of fentanyl.	Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, * <u>Ikeda K</u> .	Mol Pain/10 : 75	2014	国外
Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms rs2835859 and postoperative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence.	Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Hayashida M, * <u>Ikeda K</u> .	J Pharmacol Sci/ 126:253-263	2014	国外
Involvement of cholinergic system in hyperactivity in dopamine-deficient mice	Hagino Y, Kasai S, Fujita M, Setogawa S, Yamaura H, Yanagihara D, Hashimoto M, Kobayashi K, Meltzer HY, * <u>Ikeda K</u> .	Neuropsychopharmacology	in press	国外
Prediction formulas for individual opioid analgesic requirements based on genetic polymorphism analyses	*Yoshida K, *Nishizawa D, Ichinomiya T, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, <u>Ikeda K</u>	PLoS ONE/ DOI:10.1371/journal.pone.0116885	2015	国外
Association between the rs1465040 single-nucleotide polymorphism close to the transient receptor potential subfamily C member 3 (TRPC3) gene and postoperative analgesic requirements.	Aoki Y, Nishizawa D, Hasegawa J, Kasai S, Yoshida K, Koukita Y, Ichinohe T, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Hayashida M, Fukuda K, * <u>Ikeda K</u> .	J Pharmacol Sci	in press	

ノルエピネフリントランスポーター遺伝子多型とアルコール依存症との関連研究	成田心, 永堀健太, 西澤大輔, 吉原英児, 川合厚子, 村山洋, 池田和隆, *岩橋和彦	日本アルコール・薬物医学会雑誌/49(6):330-339	2014	国内
結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動におけるmTORシグナル系の関与	佐藤敦志, 笠井慎也, 小林敏之, 高松幸雄, 樋野興夫, *池田和隆, 水口雅	日本神経精神薬理学雑誌/34:51-52	2014	国内
喫煙行動と関連するオピオイド受容体関連遺伝子多型の解析.	笠井慎也, 西澤大輔, 長谷川準子, 佐藤直美, 谷岡書彦, 梶村春彦, *池田和隆	日本神経精神薬理学会雑誌/34(2):53-54	2014	国内
多様な依存性物質の作用に共通して影響する遺伝子多型.	西澤大輔, 池田和隆	日本アルコール・薬物医学会雑誌/49(2):83-91	2014	国内
病態生理 1. 神経科学. In: 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 83/精神9 アルコール依存症(齋藤利和編)	池田和隆	最新医学社	2014	国内
痛みと遺伝子多型. In: 痛みのマネジメントupdate-基礎知識から緩和ケアまで-	西澤大輔, 池田和隆.	日本医師会雑誌/S46-47	2014	国内
mTOR.	佐藤敦志, 池田和隆	分子精神医学/14(4):50(294)-52(296)	2014	国内
物質関連障害および嗜癮性障害群.	宮田久嗣, 樋口進, 廣中直行, 池田和隆, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 松本俊彦, 鈴木勉, 高田孝二, 和田清, 齋藤利和	精神神経学雑誌116(11)	2014	国内
Peripheral nerve injury reduces analgesic effects of systemic morphine via spinal 5-hydroxytryptamine 3 receptors.	Kimura M, Obata H, <u>Saito S.</u>	Anesthesiology. 2014;121:362-71	2014	国外
The anti-hyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain.	Hoshino H, Obata, H, Nakajima K, Mieda R, <u>Saito S.</u>	Anesth Analg 2015;120(2):460-6	2015	国外
The Endocannabinoid, 2-Arachidonoyl Glycerol, Induces Growth Cone Collapse and Neurite Retraction in Growing Peripheral Sensory Neurons.	Aso C, Takazawa T, Horiuchi T, <u>Saito S.</u>	World Journal of Neuroscience, 2015, 5, 1-6	2015	国外