

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

B) 化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症化と治療薬反応性を規定する遺伝子多型解析によるオーダーメイド医療基盤整備と新規鎮痛薬の候補分子探索

- 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

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
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
研究協力者	
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

化学療法による末梢神経障害の発症とその重症度は個人差が大きく、化学療法の用量・用法調整やレジメン変更を余儀なくされる。これまでがん性疼痛の重症化（日本麻酔科学会2013優秀演題）やオピオイド鎮痛薬反応性（Pain 2009, J Phamacol Sci 2012）、外傷性末梢神経障害の発症（Mol Pain 2013）を規定する遺伝子多型を報告してきた。同手法を用いて、化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症化と治療薬反応性を規定する遺伝子多型解析から化学療法のオーダーメイド医療と新規鎮痛薬候補分子の探索に繋げる。

A. 研究目的

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

厚生労働科研究費がんサバイバーシップ研究班（2011-2013 年代表：山内英子，聖路加国際病院）において、がん化学療法誘発性末梢神経障害による痛み・しびれ、巧緻障害が、がん患者の就労の阻害因子であることが明らかにされた。このような化学療法誘発性末梢神経障害の発症には、化学療法薬の種類によって神経毒性の強弱があるが、同じ薬剤でも神経障害を発症する患者と発症しない患者が居るだけでなく、神経障害の重症度も患者個人によって大きく異なる。このようながん化学療法による末梢神経障害の発症および重症度を規定する個人差の要因については明らかになっていないため、個人差を規定する要因を遺伝子多型調査から明らかにし、その候補遺伝子に関連した

分子から化学療法誘発性末梢神経障害の発症機序解明および新規治療法開発の礎とすることを目的とする。また、がん終末期には身体各部位へのがん浸潤および転移のため、がん性疼痛が起こる。このようながん性疼痛には一般的にオピオイド鎮痛薬が用いられるが、オピオイド鎮痛薬は神経障害性疼痛に対しては鎮痛作用に天井効果が発現し十分な鎮痛が得られないことも少なくない。このようなオピオイド鎮痛薬に対する治療抵抗性の原因を、遺伝子多型調査から明らかにし、その候補遺伝子に関連した分子からオピオイド鎮痛薬治療抵抗性の発現機序解明および新規治療法開発の礎とすることを目的とする。

これらのことにより、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。

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。

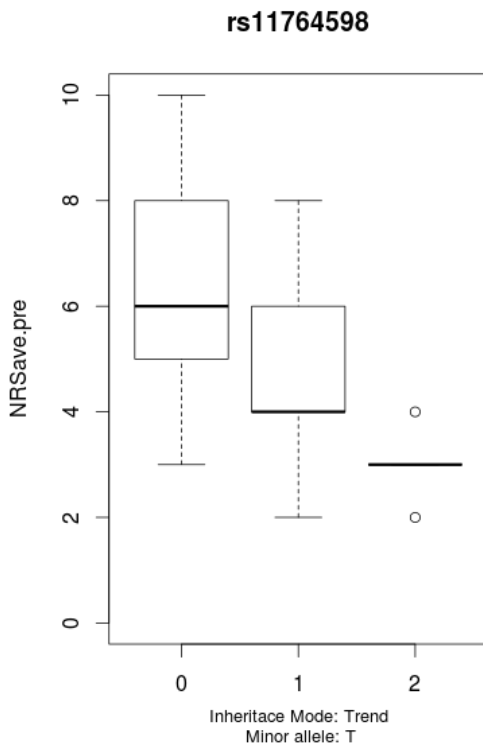
(倫理面への配慮)

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見解とも合致し、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及び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. *Neuropharmacology* 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癖性障害群. *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, 相村春彦, *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
会雑誌* 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 GluN
2D subunit in phencyclidine effects. ISA
M2014, 横浜 [2014/10/03].
- 4) *池田和隆 (2014) Genomic mechanisms unde
rlying individual differences in sensiti
vity to pain and opioids. 第8回都医学研
究国際シンポジウム—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, Fuku
da K (2014) Personalized pain control. 2
014 YONSEI BK21 PLUS-IGAKUKEN Joint Symp
osium, Soul, 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ポーター
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ポー
ター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, 門脇重理紗, 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的大脑灰白質体積の変化. 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, Seoul, 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