

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08970

研究課題名(和文)ニコチン等物質依存脆弱性・重症度個人差におけるゲノムワイドコピー数多型・変異解析

研究課題名(英文) Genome-wide analysis of copy number variations in individual differences in vulnerability to and severity of substance dependence regarding nicotine and other addictive substances

研究代表者

西澤 大輔 (NISHIZAWA, Daisuke)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：80450584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：がん・糖尿病・高血圧患者合計732名を対象とし、合計約30万以上のマーカー遺伝子多型の判定により網羅的にコピー数変異・多型を検出し、一日本数、Fagerstr&ouml;m Test for Nicotine Dependence (FTND) score、Tobacco Dependence Screener (TDS) score、等ニコチン依存重症度との関連解析を行った。

初年度の300例及び最終年度の192例の解析において、各APOBEC3B遺伝子領域の約20kbpのCNVとFTND score、PLXDC1遺伝子領域近傍の約3kbpのCNVとTDS scoreとの有意な関連を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

さらに統計学的に信頼性の高い結果を得るためにも、今後別途追加検体を用いてのさらなる再現性検証研究が必要とされるが、本研究において同定されたAPOBEC3B遺伝子領域の約20kbpのコピー数変異・多型(CNV)及びPLXDC1遺伝子領域近傍の約3kbpのCNV等の有力候補CNVは、他集団と共通、並びに日本人に特有の喫煙行動に寄与する遺伝要因の発見に役立つ可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We comprehensively explored genetic contributors of copy number variations (CNVs) to smoking behavior, particularly nicotine dependence, in a total of 300, followed by 240 and 192, Japanese patients.

A genome-wide CNV study was conducted for the genotype data obtained by whole-genome genotyping with SNP arrays approximately targeting over 300,000 markers. From among several smoking-related traits, the Fagerstr&ouml;m Test for Nicotine Dependence (FTND), the Tobacco Dependence Screener (TDS), and the numbers of cigarettes smoked per day (CPD), were analyzed.

In genome-wide analyses, several CNVs were selected to be possibly associated with these traits.

Among them, a ~20 kbp CNV mapped at 22q13.1, which is located in the region of the APOBEC3B gene, and a ~3 kbp CNV mapped at 17q12, which is located at the neighboring region of the PLXDC1 gene, showed genome-wide significant association with FTND score in the initial 300 samples and TDS score in the following 192 samples, respectively.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：ニコチン 物質依存脆弱性・重症度 ゲノムワイド関連解析 コピー数多型・変異

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

覚せい剤、大麻、コカイン、アヘン類(オピオイド)などの違法性の薬物のみならず、アルコール、ニコチン等についても、その報酬効果により依存症の成因となり得る。喫煙及びニコチン依存症における遺伝要因の寄与率(heritability)はおよそ 0.40-0.75 程度と推定され<sup>1)</sup>、genome-wide association study (GWAS)などの遺伝子多型解析により、喫煙及びニコチン依存症のリスク遺伝子多型が複数見出されている<sup>2)3)</sup>。しかし、これらニコチン依存等の喫煙行動における遺伝要因の網羅的解析はほとんどが欧米人を対象とした研究であり、アジア人を対象とした GWAS は Yoon らの韓国人を対象とした研究など一部のみである<sup>4)</sup>。遺伝子多型の頻度は人種及び民族集団等によって大きく異なる場合も少なくないことから、これら先行研究が日本における喫煙対策やニコチン依存症治療に有用であるかは不明である。そのため、日本人の喫煙歴を用いた独自の遺伝子解析が必要であると考えられる。

ヒトゲノム上の遺伝子変異・多型としては、割合的に最多数とされる一塩基多型以外に、コピー数変異・多型(Copy Number Variation: CNV)に代表される、1kbp 以上などの比較的領域の広い構造変異・多型の存在が知られており、これらの疾患のリスク及び薬物感受性への寄与を示す研究成果も近年多数報告されている。精神疾患においても、自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorders: ASD)及び統合失調症を中心に報告がなされているが、各疾患関連 CNV はいくつかの精神疾患にまたがって関連することも知られており、実際には薬物依存症のような精神疾患等も同様に発症のリスクに関与する遺伝子または発症に至るまでの中間表現型等を共有している可能性も考えられる。一方、その他の CNV の寄与も考えられるが、これらはいずれもほとんど明らかになっていない。

このような CNV を対象として日本人におけるニコチン等の依存性物質感受性並びに依存症脆弱性及び重症度に寄与する構造変異または構造多型を包括的に明らかにすることは、将来的に日本における喫煙対策やニコチン依存症治療の対策を講じる上で意義深いと考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者らの所属研究室においてこれまで収集された日本人サンプルに対してゲノムワイドコピー数変異・多型関連解析を行い、ニコチン等の物質依存脆弱性や重症度と関連する遺伝子多型を網羅的に探索する。

### 3. 研究の方法

本研究で解析に用いた遺伝子試料及び臨床データは、共同研究先である浜松医科大学・病理学第一講座(梶村春彦教授)により、磐田市立総合病院に通院したがん・糖尿病・高血圧患者 732 名においてこれまでに収集され、研究代表者らの所属研究室において保管されている。臨床データは、がん・糖尿病・高血圧の各疾患病歴、喫煙歴及び喫煙情報(喫煙期間、一日本数(CPD)、Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) score、Tobacco Dependence Screener (TDS) score、禁煙回数など)を含む<sup>5)</sup>。これら遺伝子試料・臨床データは、個人情報管理者により匿名化され、遺伝子試料及び臨床データがどの患者のものか特定されないよう管理されている。

研究代表者らの所属研究室において保管されている合計 732 例分の症例を 300 例分、240 例分、192 例分、の 3 群に分割し、及び のゲノム DNA の検体を、それぞれ、合計約 30 万及び約 50 万以上の一塩基遺伝子多型を含むマーカーのシグナル強度判定が可能な HumanCytoSNP-12 のアレイ及び HumanCoreExome のアレイとともに現有的網羅的遺伝子多型解析装置(iScan System; イルミナ株式会社)を用いた Infinium assay 法により解析し、各マーカーのシグナル強度を決定した。GenomeStudio Genotyping Module ソフトウェアにおいて Call Frequency  $\geq 0.95$  及び Cluster Sep  $\geq 0.1$  の基準を満たすマーカーを対象として、cnvPartition 及び PennCNV の二種類のアルゴリズムにより CNV 検出を行い、両アルゴリズムにおいて共通に検出される CNV 領域を対象として表現型との関連性を解析した。CNV と臨床データとの関連解析には遺伝学的統計解析ソフトウェア PLINK を用いた<sup>6)</sup>。FTND score、TDS score、及び CPD に関して、患者群を度数分布の各中央値を基準に低依存群(FTND  $< 4$ , TDS  $\leq 2$ , CPD  $\leq 20$ )及び高依存群(FTND  $\geq 4$ , TDS  $> 2$ , CPD  $> 20$ )に分類し、Permutation 法によりニコチン依存に関連する CNV を同定した。各 CNV に対して表現型との関連性を解析し、経験的  $p$  値(empirical  $p$  value)を両側検定により算出した。 $p < 0.05$  を示す CNV を有意な関連を示す有力候補 CNV として同定した。

本研究は所属機関のヒトゲノム解析研究倫理委員会の承認を得て行なわれた。

### 4. 研究成果

HumanCytoSNP-12 のアレイ及び HumanCoreExome のアレイに加えて GenomeStudio Genotyping

Module ソフトウェアを用いた解析において、Call Frequency  $\geq 0.95$  及び Cluster Sep  $\geq 0.1$  の基準を満たすマーカーは、各症例群において、301,232 個中 291,523 個、538,448 個中 534,485 個、及び 547,644 個中 543,231 個であった。これらを対象として、cnvPartition 及び PennCNV の二種類のアルゴリズムにより CNV 検出を行ったところ、各症例群に対して、両アルゴリズムにおいて 0~22 番常染色体及び X 染色体上に合計

表 1 対象症例 における各 CNV コピー数毎のニコチン依存度分布

コピー数	コピー数分布: (FTND $\geq 4$ ) / (FTND $< 4$ )	コピー数分布: (TDS $> 2$ ) / (TDS $\leq 2$ )	コピー数分布: (CPD $> 20$ ) / (CPD $\leq 20$ )
0	17 / 13	14 / 16	8 / 22
1	51 / 83	80 / 54	31 / 103
2 (X染色体)	1 / 1	2 / 0	0 / 2
3	43 / 69	59 / 53	28 / 84
4	10 / 8	15 / 3	7 / 11

表 2 対象症例 における各 CNV コピー数毎のニコチン依存度分布

コピー数	コピー数分布: (FTND $\geq 4$ ) / (FTND $< 4$ )	コピー数分布: (TDS $> 2$ ) / (TDS $\leq 2$ )	コピー数分布: (CPD $> 20$ ) / (CPD $\leq 20$ )
0	300 / 174	238 / 236	160 / 312
1	1641 / 1063	1313 / 1391	719 / 1979
2 (X染色体)	130 / 105	116 / 119	60 / 173
3	719 / 630	650 / 699	278 / 1065
4	127 / 142	131 / 138	34 / 235

表 3 対象症例 における各 CNV コピー数毎のニコチン依存度分布

コピー数	コピー数分布: (FTND $\geq 4$ ) / (FTND $< 4$ )	コピー数分布: (TDS $> 2$ ) / (TDS $\leq 2$ )	コピー数分布: (CPD $> 20$ ) / (CPD $\leq 20$ )
0	29 / 41	39 / 31	12 / 59
1	57 / 73	70 / 57	19 / 113
2 (X染色体)	10 / 11	12 / 9	7 / 13
3	83 / 102	132 / 53	42 / 148
4	2 / 3	1 / 4	2 / 3

151、1,413、及び 198、の CNV 領域が共通に検出された。各染色体上の CNV コピー数毎のニコチン依存度の低依存群及び高依存群の症例の分布を表 1~3 に示す。

また、各 CNV に対する表現型との関連性の解析を行ったところ、FTND score、TDS score、及び

CPD の各表現型に対して低  $p$  値を示す有力候補 CNV が複数同定された。中でも、の症例群では、22 番染色体上における Position37695722-37715456 (The National Center for Biotechnology Information (NCBI) Build 36 : hg18) の CNV に関しては、全ゲノム補正後  $p$  値に対しても  $p < 0.05$  となり、FTND score において、高依存群では低依存群と比較してこの CNV のセグメントの欠失症例が多かった (表 4)。なお、Database of Genomic Variants (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>) 等のデータベース検索により、この CNV は apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 3B (*APOBEC3B*) 遺伝子領域に位置し、この領域にお

表 4 FTND score、TDS score、及び CPD の各表現型に対するゲノムワイド CNV 解析結果

表現型	染色体番号	対象CNV Position (開始)	対象CNV Position (終了)	対象CNV サイズ (bp)	対象CNV コピー数	対象CNV 保有症例数 (FTND $\geq 4$ or CPD $> 20$ )	対象CNV 保有症例数 (FTND $< 4$ or CPD $\leq 20$ )	$p$ 値 (全ゲノム補正前)	$p$ 値 (全ゲノム補正後)
FTND	22	37695722	37715456	19734	0	11	1	0.00337993	0.00887982
FTND	8	5588415	5591903	3488	0/1	2	10	0.0712786	0.945221
FTND	22	37685055	37715456	30401	0	3	0	0.0760185	0.886962
FTND	15	32505886	32595143	89257	0/1	8	4	0.123918	0.970021
FTND	6	61949077	61978492	29415	0/1/3/4	7	3	0.134777	0.957221
FTND	19	32493654	32799877	306223	1/3/4	2	0	0.177216	0.99986
FTND	19	32493654	32805397	311743	1/3/4	2	0	0.177216	0.99986
FTND	23	28706136	28809949	103813	2/3	2	0	0.177556	0.99986
FTND	7	153158237	153282953	124716	3	3	0	0.179716	0.886962
FTND	2	153383838	153469277	85439	1	2	0	0.180976	0.99986
FTND	2	142353936	142355783	1847	4	2	0	0.181976	0.99986
FTND	2	142309030	142355783	46753	4	2	0	0.181976	0.99986
FTND	12	130374756	130390749	15993	1	1	6	0.241155	0.99988
TDS	2	110201336	110339819	138483	3	0	3	0.097538	0.973861
TDS	13	34953323	34956983	3660	3/4	6	1	0.118678	0.98508
TDS	2	110221197	110339819	118622	1/3	2	7	0.161517	0.885262
TDS	2	110216961	110339819	122858	1/3	1	4	0.184976	0.99996
CPD	3	48612231	48641793	29562	3	0	12	0.0718186	0.942861
CPD	4	110228954	110339819	110865	1/3	5	5	0.102438	0.951621

全解析結果中  $p < 0.2$  を示す結果のみ提示。

ける既知の CNV である nsv482077 の約 68%の領域を含むものであることが分かった。また、 の症例群では、17 番染色体上における Position34458934-34461869 (NCBI Build 36 : hg18) の CNV に関しては、全ゲノム補正後  $p$  値に対しても  $p < 0.05$  となり、TDS score において、高依存群では低依存群と比較してこの CNV のセグメントの重複症例が多かった。なお、Database of Genomic Variants 等のデータベース検索により、この CNV は plexin domain containing 1 ( *PLXDC1* ) 遺伝子領域近傍に位置し、この領域における既知の CNV である nsv4255181 (NCBI Build 37 : hg19) の約 97.5%の領域を含むものであることが分かった。しかしながら、 の症例群では、いずれの表現型においても、全ゲノム補正後  $p$  値に対しても  $p < 0.05$  となるような CNV は認められなかった。

#### <引用文献>

- Li MD, Cheng R, Ma JZ et al. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003; 98: 23 - 31.
- Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV et al. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 178 - 195.
- Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM et al. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat Genet* 2010; 42: 436 - 440.
- Consortium TTAG. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010; 42: 441 - 447.
- Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet* 2010; 42: 448 - 453.
- Yoon D, Kim YJ, Cui WY et al. Large-scale genome-wide association study of Asian population reveals genetic factors in FRMD4A and other loci influencing smoking initiation and nicotine dependence. *Hum Genet* 2012; 131: 1009 - 1021.
- Matoba N, Akiyama M, Ishigaki K et al. GWAS of smoking behaviour in 165,436 Japanese people reveals seven new loci and shared genetic architecture. *Nat Hum Behav* 2019; 3: 471 - 477.
- Sato N, Kageyama S, Chen R et al. Association between neuropeptide Y receptor 2 polymorphism and the smoking behavior of elderly Japanese. *J Hum Genet* 2010; 55: 755 - 760.
- Ella E, Sato N, Nishizawa D et al. Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese. *J Hum Genet* 2012; 57: 385 - 390.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 559 - 575.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hozumi J, Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Kusakabe Y, Yamada Y, Japanese TR-Cancer Pain research Group	4. 巻 128(3)
2. 論文標題 Resistin is a novel marker for postoperative pain intensity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 563-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000003363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yokoshima Y, Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Kato R, Hozumi J, Abe H, Azuma K, Tsuchida R, Yamada Y, Japanese TR-Cancer Pain research Group	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 Gamma-aminobutyric acid transaminase genetic polymorphism is a candidate locus for responsiveness to opioid analgesics in patients with cancer pain: an exploratory study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep	6. 最初と最後の頁 175-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Aoki Y*, Nishizawa D*, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K (*: These authors contributed equally to this study.)	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 Association between the rs7583431 single nucleotide polymorphism close to the activating transcription factor 2 gene and the analgesic effect of fentanyl in the cold pain test	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep 38(2):86-91	6. 最初と最後の頁 86-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohka S*, Nishizawa D*, Hasegawa J, Takahashi K, Nakayama K, Ebata Y, Fukuda K, Ikeda K (*: These authors contributed equally to this study.)	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 Association between rs2275913 single-nucleotide polymorphism of the interleukin-17A gene and perioperative analgesic use in cosmetic orthognathic surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep 38(2):67-74	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Narita S, Yoshihara E, Nishizawa D, Numajiri M, Onozawa Y, Ikeda K, Iwahashi K	4. 巻 28(2)
2. 論文標題 Association between N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit gene polymorphisms and personality traits in a young Japanese population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 East Asian Arch Psychiatry 28(2):45-52	6. 最初と最後の頁 45-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西澤大輔, 池田和隆	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 薬物感受性の分子生物学的基礎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 依存・嗜癮の基礎と臨床	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida K*, Nishizawa D*, Ide S, Ichinohe T, Fukuda K, Ikeda K (*: These authors contributed equally to this study.)	4. 巻 38(1)
2. 論文標題 A pharmacogenetics approach to pain management	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep	6. 最初と最後の頁 8-Feb
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Nishizawa D, Kasai S, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, Ikeda K	4. 巻 136(3)
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 107-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Nakagawa H, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Kitamura A, Hayashida M, Ikeda K	4. 巻 19(2)
2. 論文標題 Genome-wide scan identifies candidate loci related to renifentanil requirements during laparoscopic-assisted colectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacogenomics	6. 最初と最後の頁 113-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/pgs-2017-0109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Ueda H, Yamada Y	4. 巻 19(2)
2. 論文標題 Association between polymorphisms in the purinergic P2Y12 receptor gene and severity of both cancer pain and postoperative pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pain Med	6. 最初と最後の頁 348-354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pm/pnx102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Narita S, Yoshihara E, Nishizawa D, Kawai A, Ikeda K, Iwahashi K	4. 巻 52(5)
2. 論文標題 Association between N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B gene polymorphisms and alcohol dependence in a Japanese population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 156-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Narita S, Ikeda K, Nishizawa D, Yoshihara E, Numajiri M, Onozawa Y, Ohtani N, Iwahashi K	4. 巻 14(5)
2. 論文標題 No association between the polymorphism rs6943555 in the AUTS2 gene and personality traits in Japanese university students	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Investigation	6. 最初と最後の頁 681-686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4306/pi.2017.14.5.681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Y, Shimizu C, Hamada A, Hashimoto K, Ikeda K, Nishizawa D, Hasegawa J, Shimomura A, Ozaki Y, Tamura N, Yamamoto H, Yunokawa M, Yonemori K, Takano T, Kawabata H, Tamura K, Fujiwara Y	4. 巻 79(6)
2. 論文標題 Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an ABCB1 single nucleotide polymorphism and older age in Japanese	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1179-1186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3314-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三枝勉, 西澤大輔, 福田謙一, 池田和隆, 北村晶, 林田真和	4. 巻 2017
2. 論文標題 ゲノムワイド関連解析を利用したオピオイドのテーラーメイド医療への試み	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 麻酔・集中治療とテクノロジー2017	6. 最初と最後の頁 16-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 池田和隆, 西澤大輔, 笠井慎也, 高松幸雄, 萩野洋子, 梶村春彦	4. 巻 2017
2. 論文標題 喫煙関連遺伝子多型の同定とその機能解析. 特定研究「ヒト発がん遺伝子多型、喫煙との関連」	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 平成28年度喫煙科学研究財団研究年報 (リーダー: 梶村春彦)	6. 最初と最後の頁 655-660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Narita S, Iwahashi K, Yoshihara E, Kawai A, Nishizawa D, Ikeda K	4. 巻 37(3)
2. 論文標題 Association between autism susceptibility candidate 2 haplotypes and alcohol dependence in a Japanese population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本神経精神薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 97-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 西澤大輔, 三枝勉, 辻田美紀, 天野功二郎, 田代浄, 石井利昌, 山口茂樹, 笠井慎也, 長谷川準子, 池田和隆, 北村晶, 林田眞和	4. 巻 37(2)
2. 論文標題 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による腹腔鏡補助下大腸切除術後フェンタニル必要量に影響する遺伝子多型の同定	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本神経精神薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 53-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西澤大輔, 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆	4. 巻 38
2. 論文標題 遺伝子多型に基づいた個別鎮痛法の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 S203-S210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Ohka S, Nishizawa D, Fukuda K, Ikeda K
2. 発表標題 Associations between polymorphisms of the inflammation-related genes and analgesia or sensitivity to analgesics
3. 学会等名 AsCNP-ASEAN2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishizawa D, Ikeda K
2. 発表標題 Identification of genetic variations associated with human sensitivity to addictive substances and its clinical application
3. 学会等名 AsCNP-ASEAN2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森屋由紀, 西澤大輔, 井手聡一郎, 池田和隆
2. 発表標題 遺伝子改変マウスと依存性薬物を組み合わせた神津薬理学的実験による会情動のメカニズム解析
3. 学会等名 平成30年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上理恵, 西澤大輔, 長谷川準子, 中山京子, 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆
2. 発表標題 腹腔鏡補助下大腸結腸切除術後鎮痛薬感受性ゲノムワイド網羅的多型解析で上位候補となった一塩基多型に関する外科的顎矯正術後鎮痛薬感受性との関連
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大岡静衣, 西澤大輔, 長谷川準子, 佐藤直美, 山田英孝, 谷岡書彦, 梶村春彦, 池田和隆
2. 発表標題 STAT4遺伝子の一塩基多型rs6738544およびSTAT6遺伝子の一塩基多型rs2298170はニコチン依存と統計的に有意に関連する
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西澤大輔, 高橋香央里, 吉田香織, 笠井慎也, 長谷川準子, 中山京子, 江畑裕子, 高北義彦, 福田謙一, 一戸達也, 池田和隆
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析(GWAS)による冷水誘発疼痛試験におけるフェンタニルの鎮痛効果と関連する遺伝子多型の同定
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋香央里, 西澤大輔, 山田芳嗣, 笠井慎也, 須野学, 高北義彦, 一戸達也, 福田謙一, 池田和隆
2. 発表標題 プロポフォル投与後の効果部位濃度におけるCYP2B6の遺伝子多型の影響
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Takahashi K, Yoshida K, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, Ikeda K
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies gene polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test
3. 学会等名 The American Society of Human Genetics 68th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Ikeda K
2. 発表標題 Identification of genetic polymorphisms associated with human sensitivity to addictive substances and its clinical application
3. 学会等名 19th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田和隆, 西澤大輔, 林田真和, 福田謙一
2. 発表標題 遺伝子多型からみたテーラーメイド医療
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第52回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Takahashi K, Yoshida K, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, Ikeda K
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies genetic polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test
3. 学会等名 31st CINP World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohka S, Nishizawa D, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K
2. 発表標題 rs6738544 SNP of STAT4 and rs2298170 SNP of STAT6 associate with nicotine dependence
3. 学会等名 31st CINP World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K
2. 発表標題 The orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile associated with nicotine dependence
3. 学会等名 2018 NIDA International Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K
2. 発表標題 Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence found in genome-wide and subsequent association studies
3. 学会等名 CPDD 80th Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	西澤大輔, 有田英子, 花岡一雄, 矢島直, 井関雅子, 加藤実, 小川節郎, 平沼彩子, 笠井慎也, 長谷川準子, 林田真和, 池田和隆
2. 発表標題	ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による慢性疼痛感受性遺伝子多型の同定
3. 学会等名	日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Nakagawa H, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Kitamura A, Hayashida M, Ikeda K
2. 発表標題	Genome-wide association study identifies candidate loci associated with intraoperative remifentanyl requirements during laparoscopic-assisted colectomy
3. 学会等名	The American Society of Human Genetics 67th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	大岡静衣, 西澤大輔, 長谷川準子, 高橋香央里, 中山京子, 江畑裕子, 福田謙一, 池田和隆
2. 発表標題	インターロイキン-17A の一塩基多型と痛み関連表現型との関連解析
3. 学会等名	第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	成田心, 吉原英児, 西澤大輔, 川合厚子, 池田和隆, 岩橋和彦
2. 発表標題	日本人における N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit 遺伝子多型とアルコール依存症との関連研究
3. 学会等名	第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 西澤大輔, 三枝勉, 辻田美紀, 山口茂樹, 笠井慎也, 長谷川準子, 福田謙一, 北村晶, 林田真和, 池田和隆
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による腹腔鏡補助下大腸切除術中レミフェンタニル投与速度に影響する遺伝子多型の同定
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tanabe Y, Nishizawa D, Hasegawa J, Ikeda K, Shimomura A, Takano T, Shimizu C
2. 発表標題 Association study of a candidate genetic variant with the development of taxane-induced peripheral neuropathy
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林田真和, 福田謙一, 西澤大輔, 池田和隆
2. 発表標題 遺伝子多型と疼痛感受性・オピオイド感受性
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井手聡一郎, 高橋香央里, 西澤大輔, 福田謙一, 池田和隆
2. 発表標題 疼痛緩和における“テーラーメイド治療”の実現に向けて
3. 学会等名 第11回日本緩和医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishizawa D, Ikeda K
2. 発表標題 Genetic polymorphisms in the orexin system (focusing on a polymorphism associated with nicotine dependence)
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Ikeda K
2. 発表標題 Association between genetic polymorphisms in Cav2.3 (R-type) Ca <sup>2+</sup> channels and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K
2. 発表標題 Associations between polymorphisms close to the cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1) gene and the activating transcription factor 2 (ATF2) gene and fentanyl sensitivity
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohka S, Nishizawa D, Hasegawa J, Takahashi K, Nakayama K, Ebata Y, Fukuda K, Ikeda K
2. 発表標題 Single nucleotide polymorphisms in the 5' flanking region of interleukin-17A gene significantly associate with pain sensitivity
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai S, Nishizawa D, Higuchi S, Ikeda K
2. 発表標題 Association of Proopiomelanocortin gene polymorphism with vulnerability to alcohol dependence in Japanese
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Kitamura A, Hayashida M, Ikeda K
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies candidate loci associated with intraoperative remifentanyl infusion rate in patients undergoing laparoscopic-assisted colectomy
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>公益財団法人東京都医学総合研究所「依存性物質プロジェクトホームページ」  <a href="http://www.igakuken.or.jp/abuse/index.html">http://www.igakuken.or.jp/abuse/index.html</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	池田 和隆  (IKEDA Kazutaka)  (60281656)	公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・分野長    (82609)	