

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08829

研究課題名(和文)ゲノムワイド関連解析(GWAS)を用いた遷延性術後疼痛の遺伝学的病態解明研究

研究課題名(英文) Genome-wide association study to elucidate genetic pathogenesis of chronic postoperative pain

研究代表者

林田 眞和 (Hayashida, Masakazu)

順天堂大学・医学部・特任教授

研究者番号：80251289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：婦人科腹腔鏡手術の333例を対象に急性痛に対するオピオイド鎮痛薬の効果と慢性術後痛発生に及ぼす遺伝子背景についてゲノムワイド関連解析(GWAS)を施行した。Astrotactin2遺伝子の一塩基多型(SNP)は術後フェンタニルの鎮痛効果を増強し、 μ -opioid受容体遺伝子のSNPは手術中レミフェンタニルの鎮痛効果を減弱させた。遷延性術後痛の発生は12例(3.6%)と低く、GWASで慢性痛に特有なSNPは見出されなかったが、多施設研究の個別解析でTransient Receptor Potential Canonicalチャネル3遺伝子のSNPの慢性術後痛も含む慢性痛発生への関与が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、Astrotactin2遺伝子の一塩基多型(SNP)が術後フェンタニルの鎮痛効果を増強し、 μ -opioid受容体遺伝子のSNPが術中レミフェンタニルの鎮痛効果を減弱させることが判明した。この結果は、我々の以前の研究も含む先行研究で得られた結果と一致し補強する所見と思われ、個別化鎮痛医療の発展に資すると考えられた。術後遷延痛も含む慢性痛の遺伝的背景に関する報告は未だに乏しいが、Transient Receptor Potential Canonicalチャネル3遺伝子のSNPの慢性術後痛への関与を見出した事は、慢性術後痛発生の病態生理解明に資する結果と思われた。

研究成果の概要(英文)：A genome-wide association study (GWAS) was performed in 333 patients who underwent gynecologic laparoscopic surgery to investigate genetic backgrounds underlying effects of opioid analgesics on acute intraoperative and postoperative pain and the development of chronic postoperative pain. The rs7858836 C/T SNP in the Astrotactin 2 gene potentiated the analgesic effect of fentanyl on postoperative pain, and the rs1799971 A/G SNP in the μ -opioid receptor gene attenuated the analgesic effect of remifentanyl on intraoperative pain. Although the incidence of prolonged postoperative pain was low (12 cases, 3.6%), and the GWAS failed to identify SNPs that could be associated with the development of chronic pain, a multicenter study using an individual gene analysis showed that the rs11726196 G/T SNP in the Transient Receptor Potential Canonical Channel 3 gene could be associated with the development of chronic pain, including chronic postoperative pain.

研究分野：麻酔科学、疼痛医学、遺伝学、心臓血管麻酔

キーワード：婦人科良性疾病 腹腔鏡下手術 オピオイド 術後痛 遷延性術後痛 遺伝子多型 ゲノムワイド関連解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 遷延性術後痛の発生率は 10~50%と比較的高いが病因も不明で有効な治療法もなく社会問題ともなっている。本病態への遺伝因子の寄与も若干の研究により指摘されつつある。
- (2) 急性術後痛に対するオピオイドの効果に及ぼす遺伝因子の寄与については、我々の以前の研究も含めて既に多数の研究があるが、結果は一定しない部分もあり、更なるデータの蓄積を要する状態である。

2. 研究の目的

- (1) 本研究においては、一定の手術を受ける患者を対象として、遷延性術後痛発生に関連する遺伝因子の全貌を明らかにする目的でゲノムワイド関連解析 (GWAS) を施行する。研究の要点としては、一定の手術を受ける多数例において術後 3 か月後の疼痛残存有無と程度と性状を Primary Endpoint として検討し、GWAS の手法を活用して、表現型 (遷延性術後痛の有無・程度・性状) と高度に関連する遺伝子多型を遺漏なく検出し、遷延性術後痛発生のリスクマーカーとなる遺伝子多型を同定する事を目的とする。
- (2) また、同時に術中・術後の急性期痛の鎮痛に要するオピオイド鎮痛薬の必要量に影響する遺伝子多型を検討する事により、術中術後痛に対するオピオイドの鎮痛効果に及ぼす遺伝背景も検討する事も目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 対象患者：順天堂大学医学部附属順天堂医院において、全身麻酔下で良性疾患に対する婦人科腹腔鏡手術を受ける、重篤な合併症を有しない女性患者のうち、本研究への協力で文書同意を与えた患者を対象とする。研究参加同意取得時に、術後 3 ヶ月後の疼痛残存有無・程度・性状に関するアンケート用紙を配布する。
- (2) 全身麻酔法：被験者の手術室入室後、血圧、心電図、室内空気での経皮酸素飽和度 (SpO₂)、意識レベルの指標 (処理脳波計 Bispectral Index : BIS 値) 測定後、純酸素投与下でレミフェンタニルと Target-controlled infusion: TCI モードでのプロポフォール投与を開始する。同時に、術後の嘔気・嘔吐の予防のため、デキサメサゾン (デカドロン®) + ドロペリドール (ドロレプタン®) を静脈内投与する。以後、プロポフォール投与量は、手術終了時まで BIS 値が 40~60 となるように適宜調節する。患者の意識消失・マスク換気開始後、ロクロニウム (エスラックス®) を投与し気管挿管する。以後、空気 2L/分・酸素 1L/分の投与を開始し、調節呼吸による分時換気量は呼気終末炭酸ガス分圧 (ETCO₂) 40mmHg となるよう調節する。輸液は、術中は 5mL/kg/時を目安に投与し、手術終了後は 2mL/kg/時を目安に投与する。挿管後、レミフェンタニル投与量は、収縮期圧が 100mmHg 前後、心拍数が 75 拍/分以下となるように投与速度を適宜調節する。術中ロクロニウムは必要に応じて適宜追加投与する。気腹終了時に、フェンタニル 200 μg を投与し、レミフェンタニルは投与終了する。手術終了時にプロポフォールを中止し、筋弛緩の拮抗が必要な場合、スガマデクス (ブリディオオン®) を投与し、十分な意識と自発呼吸の回復後に抜管する。抜管後に患者の疼痛が比較的強い (疼痛スケールで 4/10 以上) 場合は、必ずフェンタニル 100 μg、必要な場合はそれ以上のフェンタニルを疼痛スケール 3/10 以下の鎮痛が得られるまで分割静注する。十分な鎮痛の後、3L/分の酸素投与下で回復室に移動する。
- (3) 術後痛管理法：回復室への移動以後は患者自己管理鎮痛法 (PCA) ポンプ (CADD-Legacy PCA® ポンプ) による静脈内フェンタニル PCA (ドロペリドールも添加) で術後痛を管理する。PCA ポンプの設定は、持続投与なし、一回投与量フェンタニル 25 μg、ロックアウト時間 5 分、時間最大投与回数 12 回とする。静脈内 PCA フェンタニルによる鎮痛効果が不十分な場合、レスキュー鎮痛薬を投与する。また、嘔気・嘔吐が強い場合は、制吐薬で対処する。レスキュー薬投与は病棟看護師により診療録に記録される。PCA フェンタニルの鎮痛期間中の疼痛度や副作用の有無は、婦人科良性疾患内視鏡手術のクリニカルパスに従って定期的 (夜間を除き 3 時間毎) に確認され経過表に記録される。フェンタニル使用量は PCA ポンプ内蔵のメモリーに記録される。
- (4) 測定・記録する臨床データと測定時期
 - ①術前診察・同意取得時：年齢、身長、体重、Body Mass Index、術後嘔気・嘔吐の危険因子 (動揺症または術後嘔気・嘔吐の既往、非喫煙) の有無 (術前回診票の入力項目)
麻酔中：酸素投与前の SpO₂、術中のプロポフォールとレミフェンタニル平均投与速度、BIS 平均値
 - ②麻酔終了時：手術時間、麻酔時間、手術終了直前と抜管後のフェンタニル投与量 (麻酔記録データ)
 - ③麻酔終了後：手術終了 24 時間内の PCA フェンタニルの累積デマンド回数と累積実投与回数 (PCA ポンプ内蔵メモリーの記録)、これにより PCA フェンタニル消費量を算出。術後疼痛スケール (0-10)、嘔気嘔吐の有無と程度、傾眠の有無と程度、呼吸数 (/分)、SpO₂、酸素投与有無と流量 (以上のデータはクリニカルパスに沿い、夜間睡眠中を除き、3 時間毎に定時測定さ

れる)。レスキュー鎮痛薬や制吐薬の種類・投与量・投与時刻、手術翌日の食事摂取量、離床開始時刻(以上は看護記録に記載される)。

④遷延性術後痛調査：手術3か月後に遷延性術後痛の有無・程度・性状に関するアンケート調査を行う。研究参加同意取得と同時に、手術3か月後の疼痛残存有無と程度と性状を問うアンケート用紙を配布し、3か月後の産婦人科外来受診時にアンケート用紙を外来担当医師に提出するよう依頼し、回収する。

(5) ゲノム DNA 試料の作成と遺伝子多型解析

全身麻酔の間にゲノム DNA 試料・凍結血漿試料作成のため 10ml の静脈血を採血し、東京都医学総合研究所において匿名化された血液検体の血液サンプルからゲノム DNA 試料と凍結血漿を精製する。同研究所において、イルミナ社製 HumanOmni1-Quad BeadChip キットなどのゲノムワイド解析チップを用いて、ヒト全ゲノム領域の既知の約百万箇所の遺伝子多型を解析する。

(6) GWAS による評価項目

①臨床的表現型、すなわち上記の測定項目に列挙した、オピオイド鎮痛薬の必要量や副作用の諸指標に有意に関連する多型を遺漏なく検出し、表現型との関連の特に強い多型に付き、詳細な検討を加える。

②術後3か月後の遷延性術後痛の有無・程度・性状と強く関連する遺伝子多型につき詳細な検討を加え、遷延性術後痛のリスク因子となる多型を見出す。

4. 研究成果

(1) 得られた臨床データの概要：婦人科良性疾患に対する腹腔鏡手術を受ける患者において、急性術中・術後痛および術後3か月以上持続する遷延性術後痛に影響する遺伝子多型を網羅的に探索する目的で本研究を開始した。2019年6月までに333例の婦人科腹腔鏡下手術例における周術期疼痛データとゲノム DNA 精製を完了した。年齢 21~69(平均 39)歳、平均(±SD)手術時間 128.9±45.2分、平均麻酔時間 175.1±48.2分、術中プロポフォール投与速度 6.51±1.46mg/kg/h、術中レミフェンタニル投与速度 0.304±0.068μg/kg/分、術後24時間内フェンタニル必要量は 9.73±4.51μg/kg で、平均レミフェンタニル投与速度は 0.022~0.713μg/kg/分、術後24時間フェンタニル必要量は 3.92~25.4μg/kg と大きな個人差を認めた。術後の平均疼痛スコア (0=無痛, 10=最大の痛み)は 1.83±1.15 で0~6までの大きな個人差を認めた。術後平均疼痛スコアと術後24時間フェンタニル必要量との間には正の相関が認められ(P<0.0001)、痛みの強い患者でフェンタニル必要量が多いか、フェンタニルの効きにくい患者で痛みが強いかのいずれかの可能性が考えられた。いずれにせよ、手術中に使用したレミフェンタニルの鎮痛効果や手術後に使用したフェンタニルの鎮痛効果には、大きな個人差が見られる事が示された。

一方、術後3か月まで疼痛が持続していた患者は12例(発生率3.6%)と従来の報告(10~50%)より低かった。遷延性術後痛の発生率に関する従来の報告が開腹手術における報告であったのに対し、腹腔鏡手術での発生率の報告は乏しく、この結果は腹部における minimal invasive surgery の遷延性術後痛発生に及ぼす影響における開腹術に対する優位性を示す知見と考えられ、今後発表予定である。

(2) 遷延性術後痛に対する遺伝子多型の影響：ゲノムワイド遺伝子多型解析の結果、遷延性術痛患者(12例：3.6%)と、従来の報告より低かった事もあり、12例の術後遷延性疼痛を認めた症例に特有の遺伝子多型は見出せなかった。当院における遷延性術後痛の症例を多施設共同研究に編入した場合も、ゲノムワイド遺伝子多型解析によって慢性痛症例に有意な遺伝子多型は見出せなかった(Mol Pain. 2021;17:174480692199924.)。しかし、追加の個別遺伝子解析によって、Transient Receptor Potential Canonical チャネル 3 の遺伝子(*TRPC3*)の一塩基多型 rs11726196T/G が術後遷延痛も含む慢性痛の発生に関与する事が示された(Int J Mol Sci. 2023;24:1028)。

(3) 急性手術時痛・術後痛に対するオピオイド鎮痛薬に及ぼす遺伝子多型の影響：婦人科症例の急性痛表現型に関しては、Astrotactin 2 の *ASTN2* 遺伝子上の一塩基多型 rs7858836 C/T が術後フェンタニルの効果を増強し、レスキュー鎮痛薬の必要性を減らし、術後平均疼痛スコアを有意に減少させる事が判明し、この知見を発表した(2023年6月2日・日本麻酔科学会第70回学術集会発表)。この知見は、我々の以前の研究で得られた知見(腹腔鏡補助下大腸切除術と下顎骨切り術患者において *ASTN2* 遺伝子上の一塩基多型 rs7858836 C/T 多型がフェンタニルの鎮痛効果を増強し、術後フェンタニルの必要量を減少させる：Neuropsychopharmacol Rep. 2021;41:82-90)と方向性が一致し、以前の知見を補強するものとなる。さらにμ-opioid 受容体蛋白の *OPRM1* 遺伝子の rs1799971A/G 多型(従来の呼称 A118G)が術中のレミフェンタニル平均投与速度を有意に増加させるという新知見(rs1799971A/G 多型の遺伝子型 AA の患者 121 例で術中のレミフェンタニル平均投与速度 0.2893±0.0059μg/kg/min に対し、遺伝子型 AG+GG の患者 212 例で 0.3116±0.0047μg/kg/min、P=0.0282)も見出されたため、発表準備中である。

(4) 総括：今回の研究において、Astrotactin2 の遺伝子の一塩基多型(SNP)が *ASTN2* 遺伝子上の一塩基多型 rs7858836 C/T が術後フェンタニルの効果を増強し、*OPRM1* 遺伝子の rs1799971A/G 多型(従来の呼称 A118G)が術中のレミフェンタニルの鎮痛効果を減弱させる

ことが判明した。これらの結果は、我々の以前の研究も含む先行研究で得られた結果と一致し以前の知見を補強する知見と思われ、遺伝子多型に基づく個別化鎮痛医療の発展にさらに資するものと考えられた。術後遷延痛も含む慢性痛の遺伝的背景に関する報告は未だに乏しいが、Transient Receptor Potential Canonical チャネル 3 の遺伝子 *TRPC3* の一塩基多型 rs11726196T/G が術後遷延痛も含む慢性痛の発生に関与する事が示された事は、未だ知見の一定しない慢性痛発生の病態生理の解明に資する結果と思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Nishizawa Daisuke, Mieda Tsutomu, Tsujita Miki, Nakagawa Hideyuki, Yamaguchi Shigeki, Kasai Shinya, Hasegawa Junko, Nakayama Kyoko, Ebata Yuko, Kitamura Akira, Shimizu Hiroto, Takashima Tadayuki, Hayashida Masakazu, Ikeda Kazutaka	4. 巻 24
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Polymorphisms Associated with Estimated Minimum Effective Concentration of Fentanyl in Patients Undergoing Laparoscopic-Assisted Colectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8421 ~ 8421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24098421	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 Uezono Eiko, Mizobuchi Yusuke, Miyano Kanako, Ohbuchi Katsuya, Murata Hiroaki, Komatsu Akane, Manabe Sei, Nonaka Miki, Hirokawa Takatsugu, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Uezono Yasuhito, Hayashida Masakazu, Kawagoe Izumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Distinct Profiles of Desensitization of μ -Opioid Receptors Caused by Remifentanyl or Fentanyl: In Vitro Assay with Cells and Three-Dimensional Structural Analyses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8369 ~ 8369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24098369	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 Yoshinori, Nishizawa Daisuke, Ohka Seii, Kasai Shinya, Arita Hideko, Hanaoka Kazuo, Yajima Choku, Iseki Masako, Kato Jitsu, Ogawa Setsuro, Hiranuma Ayako, Hasegawa Junko, Nakayama Kyoko, Ebata Yuko, Ichinohe Tatsuya, Hayashida Masakazu, Fukuda Ken-ichi, Ikeda Kazutaka	4. 巻 24
2. 論文標題 Rs11726196 Single-Nucleotide Polymorphism of the Transient Receptor Potential Canonical 3 (TRPC3) Gene Is Associated with Chronic Pain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1028 ~ 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24021028	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 KUDOH OSAMU, HAYASHIDA MASAKAZU	4. 巻 68
2. 論文標題 Historical Changes in Anesthesia Practice for Laparoscopic Gynecological Surgery at Juntendo University Hospital ? A Retrospective Observational Study Focusing on Factors Affecting the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 582 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.JMJ22-0013-0A	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 Yamaguchi Masahiro, Miyano Kanako, Hirayama Shigeto, Karasawa Yusuke, Ohshima Kaori, Uezono Eiko, Komatsu Akane, Nonaka Miki, Fujii Hideaki, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Hayashida Masakazu, Uezono Yasuhito	4. 巻 27
2. 論文標題 Evaluation of the Intracellular Signaling Activities of μ -Opioid Receptor Agonists, Nalfurafine Analogs; Focusing on the Selectivity of G-Protein- and β -Arrestin-Mediated Pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7065 ~ 7065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27207065	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 Yamazaki Sho, Yamaguchi Keisuke, Someya Akimasa, Nagaoka Isao, Hayashida Masakazu	4. 巻 23
2. 論文標題 Anti-Inflammatory Action of Dexmedetomidine on Human Microglial Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10096 ~ 10096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231710096	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 Komatsu Akane, Miyano Kanako, Nakayama Daisuke, Mizobuchi Yusuke, Uezono Eiko, Ohshima Kaori, Karasawa Yusuke, Kuroda Yui, Nonaka Miki, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Uezono Yasuhito, Hayashida Masakazu	4. 巻 134
2. 論文標題 Novel Opioid Analgesics for the Development of Transdermal Opioid Patches That Possess Morphine-Like Pharmacological Profiles Rather Than Fentanyl: Possible Opioid Switching Alternatives Among Patch Formula	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anesthesia and Analgesia	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000005954	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 KAGESHIMA YUKAKO, INADA EIICHI, YAMAGUCHI KEISUKE, HAYASHIDA MASAKAZU	4. 巻 68
2. 論文標題 A Comparison Between Effects of Amenamevir and Famciclovir on Intensities of Pain and the Incidence of Postherpetic Neuralgia in Adult Patients with Herpes Acute Zoster	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 120 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.JMJ21-0036-0A	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 Kasai Shinya, Nishizawa Daisuke, Hasegawa Junko, Fukuda Ken-ichi, Ichinohe Tatsuya, Nagashima Makoto, Hayashida Masakazu, Ikeda Kazutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Short Tandem Repeat Variation in the CNR1 Gene Associated With Analgesic Requirements of Opioids in Postoperative Pain Management	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 815089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2022.815089	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 Daisuke, Nagashima Makoto, Kasai Shinya, Hasegawa Junko, Nakayama Kyoko, Ebata Yuko, Fukuda Ken-ichi, Ichinohe Tatsuya, Hayashida Masakazu, Ikeda Kazutaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Associations between the C3orf20 rs12496846 Polymorphism and Both Postoperative Analgesia after Orthognathic and Abdominal Surgeries and C3orf20 Gene Expression in the Brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 727 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14040727	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 Seii, Yamada Souichi, Nishizawa Daisuke, Fukui Yoshiko, Arita Hideko, Hanaoka Kazuo, Iseki Masako, Kato Jitsu, Ogawa Setsuro, Hiranuma Ayako, Kasai Shinya, Hasegawa Junko, Hayashida Masakazu, Fukushi Shuetsu, Saijo Masayuki, Ikeda and Kazutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Heparan sulfate 3- <i>o</i> -sulfotransferase 4 is genetically associated with herpes zoster and enhances varicella-zoster virus-mediated fusogenic activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1.74481E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/17448069211052171	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 Daisuke, Iseki Masako, Arita Hideko, Hanaoka Kazuo, Yajima Choku, Kato Jitsu, Ogawa Setsuro, Hiranuma Ayako, Kasai Shinya, Hasegawa Junko, Hayashida Masakazu, Ikeda Kazutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies candidate loci associated with chronic pain and postherpetic neuralgia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1.74481E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806921999924	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 Karasawa Yusuke, Miyano Kanako, Fujii Hideaki, Mizuguchi Takaaki, Kuroda Yui, Nonaka Miki, Komatsu Akane, Ohshima Kaori, Yamaguchi Masahiro, Yamaguchi Keisuke, Iseki Masako, Uezono Yasuhito, Hayashida Masakazu	4. 巻 26
2. 論文標題 In Vitro Analyses of Spinach-Derived Opioid Peptides, Rubiscolins: Receptor Selectivity and Intracellular Activities through G Protein- and -Arrestin-Mediated Pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6079 ~ 6079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26196079	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 Kuroda Yui, Nonaka Miki, Kamikubo Yuji, Ogawa Haruo, Murayama Takashi, Kurebayashi Nagomi, Sakairi Hakushun, Miyano Kanako, Komatsu Akane, Dodo Tetsushi, Nakano-Ito Kyoko, Yamaguchi Keisuke, Sakurai Takashi, Iseki Masako, Hayashida Masakazu, Uezono Yasuhito	4. 巻 141
2. 論文標題 Inhibition of endothelin A receptor by a novel, selective receptor antagonist enhances morphine-induced analgesia: Possible functional interaction of dimerized endothelin A and μ -opioid receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine and Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 111800 ~ 111800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111800	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 Inoue Rie, Nishizawa Daisuke, Hasegawa Junko, Nakayama Kyoko, Fukuda Ken ichi, Ichinohe Tatsuya, Mieda Tsutomu, Tsujita Miki, Nakagawa Hideyuki, Kitamura Akira, Sumikura Hiroyuki, Ikeda Kazutaka, Hayashida Masakazu	4. 巻 41
2. 論文標題 Effects of rs958804 and rs7858836 single nucleotide polymorphisms of the <i>ASTN2</i> gene on pain related phenotypes in patients who underwent laparoscopic colectomy and mandibular sagittal split ramus osteotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 82 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12159	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 Yoshinori, Nishizawa Daisuke, Yoshida Kaori, Hasegawa Junko, Kasai Shinya, Takahashi Kaori, Koukita Yoshihiko, Ichinohe Tatsuya, Hayashida Masakazu, Fukuda Ken-ichi, Ikeda Kazutaka	4. 巻 38
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 Neuropsychopharmacology Reports	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 Nishizawa Daisuke, Mieda Tsutomu, Tsujita Miki, Nakagawa Hideyuki, Yamaguchi Shigeki, Kasai Shinya, Hasegawa Junko, Fukuda Ken-ichi, Kitamura Akira, Hayashida Masakazu, Ikeda Kazutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 Genome-wide scan identifies candidate loci related to remifentanil 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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 井上理恵, 林田眞和, 西澤大輔, 角倉弘行, 池田和隆
2. 発表標題 ASTN2遺伝子上の2つの一塩基多型rs958804とrs7858836が婦人科良性疾患に対する腹腔鏡手術を受けた患者における疼痛関連表現型に及ぼす影響.
3. 学会等名 日本麻酔科学会第70回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ikeda K, Nishizawa D, Hayashida M, Fukuda K
2. 発表標題 Genetic mechanisms underlying individual differences in opioid sensitivity revealed by genome-wide association studies.
3. 学会等名 33rd CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nishizawa D, Nagashima S, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Hayashida M, Ikeda K
2. 発表標題 Association of a single nucleotide polymorphism rs12496846 in the C3orf20 gene region, identified to be associated with postoperative analgesia after mandibular sagittal split ramus osteotomy, with postoperative analgesia after major abdominal surgery and C3orf20 gene expression in the brain.
3. 学会等名 33rd CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Soeda M, Ohka S, Nishizawa D, Manabu S, Hasegawa J, Iseki M, Hiranuma A, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Kato J, Ogawa S, Kasai S, Ebata Y, Nakayama K, Hayashida M, Fukuda K, Ichinohe T, Ikeda K
2. 発表標題 rs2243057 single nucleotide polymorphism of the protease-activated receptor 2 gene associated with pain sensitivity and chronic pain.
3. 学会等名 CINP 2021 Virtual World Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohka S, Nishizawa D, Yamada S, Hasegawa J, Fukui Y, Iseki M, Hiranuma A, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Kato J, Ogawa S, Kasai S, Ebata Y, Nakayama K, Hayashida M, Fukushi S, Saijo M, Ikeda K.
2. 発表標題 A gene related to herpes zoster or post-herpetic neuralgia has impacts on varicella-zoster virus infection or replication.
3. 学会等名 CINP 2021 Virtual World Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Nakagawa H, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Kitamura A, Shimizu H, Takashima T, Hayashida M, Ikeda K
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies genetic polymorphisms associated with estimated minimal effective analgesic concentration of fentanyl in patients undergoing laparoscopic-assisted colectomy.
3. 学会等名 CINP 2021 Virtual World Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohka S, Nishizawa D, Yamada S, Hasegawa J, Fukui Y, Iseki M, Arita H, Hanaoka K, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Kasai S, Nakayama K, Ebata Y, Hayashida M, Fukushi S, Saijo M, Ikeda K
2. 発表標題 A gene associated with herpes zoster or post-herpetic neuralgia affects varicella-zoster virus infection or replication.
3. 学会等名 59th Annual Meeting of The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田和隆, 西澤大輔, 井関雅子, 林田眞和, 福田謙一
2. 発表標題 臨床につながる遺伝子研究アップデート.
3. 学会等名 第39回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2019/08/24] (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikeda K, Nishizawa D, Hayashida M, Fukuda K
2. 発表標題 Personalized opioid use for controlling pain and drug abuse.
3. 学会等名 The 10th IBRO World Congress of Neuroscience (IBRO2019), Daegu, Korea [2019/09/22]. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kosaki Y, Nishizawa D, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K
2 . 発表標題 Associations between genetic polymorphisms on chromosome 14q32 and effects of opioid analgesics and chronic pain.
3 . 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019), Fukuoka [2019/10/12]. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Inoue R, Nishizawa D, Hasegawa J, Nakayama K, Fukuda K, Sumikura H, Hayashida M, Ikeda K
2 . 発表標題 Association of a candidate locus for human opioid sensitivity identified in a genome-wide association study in patients undergoing laparoscopic-assisted colectomy with postoperative opioid requirements in patients undergoing painful cosmetic surgery.
3 . 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019), Fukuoka [2019/10/12]. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nishizawa D, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Kasai S, Hasegawa J, Ebata Y, Nakayama K, Hayashida M, Ikeda K
2 . 発表標題 Genome-wide association studies on chronic pain and effects of drugs for the treatment of pain.
3 . 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019), Fukuoka [2019/10/13]. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K
2 . 発表標題 Association between the rs11726196 Single-Nucleotide Polymorphism within the Transient Receptor Subfamily C Member 3 (TRPC3) Gene and Chronic Pain.
3 . 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019), Fukuoka [2019/10/13]. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishizawa D, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Kasai S, Hasegawa J, Ebata Y, Nakayama K, Hayashida M, Ikeda K
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies genetic polymorphisms and genes possibly associated with chronic pain and postherpetic neuralgia.
3. 学会等名 The 69th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASHG2019), Houston, USA [2019/10/17] (国際学会)
4. 発表年 2019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, 江畑裕子, 中山京子, 林田眞和, 池田和隆
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析(GWAS)による慢性痛及び帯状疱疹後神経痛感受性遺伝子の同定.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎 [2019/11/07].
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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)	
研究分担者	西澤 大輔 (Nishizawa Daisuke) (80450584)	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 (82609)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------