論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第　　号	氏　名	村　岡　　渡

論文審査担当者　　主　査　歯科・口腔外科学　中　川　種　昭
麻酔学　森　崎　　浩　　ゲノム医学　小　崎　健次郎
臨床薬剤学　谷川原　祐　介
学力確認担当者：河上　　裕　　審査委員長：森崎　　浩
試問日：平成２９年　１月２０日

（論文審査の要旨）

論文題名：Association between *UGT2B7* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful orthognathic surgery
（外科的顎矯正手術患者における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）

本研究では、麻薬性鎮痛薬フェンタニル感受性の遺伝的要因を明らかにするため、フェンタニル代謝経路に関連するUDP-Glucuronosyltransferase-2B7（UGT2B7）の遺伝多型とフェンタニル感受性との関連性を解析し、*UGT2B7*遺伝子領域の一塩基多型であるrs7439366、rs4587017、rs10028494と寒冷昇圧疼痛誘発試験によるフェンタニル感受性に有意な関連性を認めることを初めて示した。

審査では、まずフェンタニルの血中濃度半減期を問われた。血中濃度半減期は約5分で、消失までの時間は2時間と回答された。回答に対し、本研究におけるフェンタニル投与3分後の測定時期は代謝よりは再分配相にあり、本研究計画で代謝と関連付ける意義について再確認された。次に、モルヒネとの代謝の違いを問われた。モルヒネは、UGT2B7によりグルクロン酸抱合代謝を受けるが、フェンタニルはCYP3A4にてノルフェンタニルに代謝され、その一部がUGT2B7により代謝されると回答された。回答に対し、モルヒネ代謝産物は薬理活性がある一方、ノルフェンタニルにはないため、UGT2B7がフェンタニルの鎮痛効果に影響しうる前提は根拠に乏しいことが確認された。故に*UGT2B7*遺伝多型を評価した理由が質され、第一相反応の*CYP3A4*遺伝多型はフェンタニル感受性との関連を認めず、第二相に関与する*UGT2B7*遺伝多型について検討し、ノルフェンタニルの代謝遅延によるCYP3A4への間接的な影響を想定したと回答された。フェンタニルや代謝産物の血中濃度推移との関係も検討すべきではとの指摘があった。次に、rs7439366のアレル頻度の人種間差について問われた。日本人ではCアレルを有するものが90%以上であり、欧米に比してTアレルの頻度が低いことが回答された。Tアレルのホモ接合がモルヒネ等に対して特殊な感受性を有するかを検討すべきことが確認された。また寒冷昇圧疼痛誘発試験の妥当性を問われたが、この試験は本来自律神経反応を評価する指標であるが、今回は寒冷刺激感知潜時の秒数を疼痛閾値としたと回答された。回答に対し、疼痛評価とするには他の客観的疼痛指標との整合性をまず示す必要があることが確認された。また対象患者の疼痛評価値から術後痛としては軽度に分類される点に加え、疼痛誘発試験のフェンタニル投与量は体重補正している一方、術後患者自己制御式鎮痛には体重補正がないために十分な鎮痛効果が得られず、術後24時間フェンタニル使用量に影響した可能性についての指摘があった。

以上、本研究には患者背景や疼痛評価法を含む研究方法において、さらに詳細に検討すべき課題が残されているものの、術後痛治療への個別化アプローチに対し新たな知見を示した点で有意義な研究であると評価された。