

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	村 岡 渡
主 論 文 題 名 Association between <i>UGT2B7</i> 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 <i>UGT2B7</i> 遺伝子多型とフェンタニル薬剤感受性の関連について)				
(内 容 の 要 旨) モルヒネやフェンタニルといったオピオイドは、痛み治療に広く用いられるが、薬剤感受性には個人差があり効果的な疼痛治療を行う際の問題点となっている。オピオイド感受性の個人差には遺伝要因が報告されており、グルクロン酸抱合によるモルヒネの代謝は、 <i>UGT2B7</i> 遺伝子多型 (rs7439366) が関与するとされている。近年、モルヒネに代わり、投与法や副作用の点から頻用されているフェンタニルにおいても、代謝産物の一部がグルクロン酸抱合を受けるため、 <i>UGT2B7</i> 遺伝子多型がフェンタニルの感受性にも影響を与える可能性があると考えた。本研究では、フェンタニル薬剤感受性個人差の遺伝要因を明らかにするため、外科的顎矯正手術患者においてフェンタニル薬剤感受性と <i>UGT2B7</i> 遺伝子多型との関連性について検討した。 対象は、外科的顎矯正手術を行った353名とし、全身麻酔導入時のフェンタニル投与前後に寒冷昇圧疼痛誘発試験を実施し、フェンタニル投与前後における冷水疼痛閾値差(秒)を測定した。また、術後24時間内フェンタニル投与量、術後3時間後および24時間後の疼痛Visual Analog Scaleも評価項目とした。術中に静脈血を採取し、DNAを抽出・精製後、 <i>UGT2B7</i> 遺伝子多型において非同義多型であるrs7439366をDirect sequencing法にて解析した。次に、全ゲノム解析用チップを用いて多型判定を行い、その中から <i>UGT2B7</i> 領域の一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism : SNP) を抽出した。抽出されたSNPについてHaploview (v.4.1) を用いて連鎖不平衡 (linkage disequilibrium : LD) 解析を行い、その領域の代表となるTagSNPを選定し、表現型 (評価項目) との関連解析を実施した。 <i>UGT2B7</i> 遺伝子多型のrs7439366は、フェンタニル投与前後冷水疼痛閾値差 (秒) においてCC,CTとTTの遺伝子型間で有意差を認め、Cアレル保有者において鎮痛効果が大きくフェンタニル薬剤感受性が高いことが示唆された。連鎖不平衡解析では、TagSNPとして8つのSNPが選定され、関連解析を行ったところ、rs4587017およびrs1002849において冷水疼痛閾値差で有意差を認め、それぞれGアレルとAアレル保有者は、フェンタニル薬剤感受性が高かった。 これら3つのSNPは、術後痛のような強度な痛みに対してフェンタニルの鎮痛効果に影響を与えなかったが、軽度な痛みを誘発する寒冷昇圧疼痛誘発試験において鎮痛効果に影響を与えた。この結果は、軽度な痛みに対するフェンタニルの薬剤感受性は、 <i>UGT2B7</i> の遺伝子多型によって予測が可能であることを示唆し、将来の疼痛個別化医療の新たな道を開くかもしれない。				