

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2353 号

Effects of rs958804 and rs7858836 single-nucleotide polymorphisms of the ASTN2 gene on pain-related phenotypes in patients who underwent laparoscopic colectomy and mandibular sagittal split ramus osteotomy

ASTN2 遺伝子上の 2 つの一塩基多型 rs958804 と rs7858836 が、2 つの異なる手術—腹腔鏡下大腸切除術と下顎枝矢状分割術（下顎前突矯正手術）—を受けた患者における疼痛関連表現型に及ぼす影響

井上 理恵（いのうえ りえ）

博士（医学）

論文内容の要旨

周術期管理において鎮痛の質の向上のためにはオピオイドは欠かすことができないが、オピオイドに対する感受性は個人差が大きく、安全で良好な術後疼痛管理のためにはオピオイド感受性に影響する環境因子の他、遺伝的因子の解析も重要とされている。今回、我々は腹腔鏡下大腸切除術と下顎枝矢状分割術（下顎前突矯正手術）の 2 つの異なる手術を受けた患者において、ASTN2 遺伝子上に存在する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) である rs958804 と rs7858836 が術後疼痛関連表現型にどのように関連しているか検討した。全身麻酔下で腹腔鏡補助下大腸切除術を受けた 350 名と下顎枝矢状分割術を受けた 358 名を対象とした。腹腔鏡下大腸切除術患者では、手術終了 6、12、24 時間後の静脈内患者自己調節鎮痛法 (PCA) によるフェンタニル投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) や疼痛スケール等を検討した。下顎前突矯正手術患者においては、全身麻酔導入時のフェンタニル投与 ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) 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誘発潜時の差 (秒) を測定することでフェンタニルの鎮痛効果を定量した。また、術後 3 および 24 時間内 PCA フェンタニル投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) や疼痛スケールを測定した。術中に採取した静脈血より DNA を抽出・精製した後に遺伝子多型解析を行った。各項目と rs958804、rs7858836 の 2 つの一塩基多型との関連性について主にノンパラメトリックの解析手法で統計学的検討を行った。共通の測定項目として術後 24 時間内 PCA フェンタニル投与量と疼痛スケールを primary endpoint として検討したところ、両手術群で rs958804 と rs7858836 の 2 つの一塩基多型と術後 24 時間の疼痛スケールに関連はなかった一方、術後 24 時間内 PCA フェンタニル投与量の間に関連が認められた。すなわち、ASTN2 遺伝子上の 2 つの一塩基多型（メジャーアレルからマイナーアレルへの変換）は 2 種類の異なる手術後に、同じ程度の鎮痛を得るためのフェンタニル自己投与量を減少させることが判明した。これらの効果をもたらすメカニズムは今後の研究で解明していく必要があるが、今回の結果は将来手術後の個別化されたテーラーメイド医療を行っていくための貴重な情報を提供すると思われる。