

Title	Association between the variable number of tandem repeat polymorphism in the third exon of the dopamine D4 receptor gene and sensitivity to analgesics and pain in patients undergoing painful cosmetic surgery
Author(s)	青木, 謙典
Journal	, (): -
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/3423">http://hdl.handle.net/10130/3423</a>
Right	

氏名	青木 謙典
学位	博士 (歯学)
学位記番号	第 2 0 2 3 号 (甲 第 1 2 5 7 号)
学位授与年月日	平成 2 6 年 3 月 3 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
論文審査委員	主査 山下秀一郎 教授 副査 柴原 孝彦 教授 副査 水口 清 教授 副査 東 俊文 教授 副査 福田 謙一 准教授
学位論文名	Association between the variable number of tandem repeat polymorphism in the third exon of the dopamine D <sub>4</sub> receptor gene and sensitivity to analgesics and pain in patients undergoing painful cosmetic surgery

## 学位論文内容の要旨

### 1. 研究目的

運動や認知そして報酬系に関与する神経伝達物質ドーパミンの受容体は D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、D<sub>5</sub> の 5 種類の存在が確認され、アデニル酸シクラーゼとの関連で D<sub>1</sub>-like receptor family と D<sub>2</sub>-like receptor family に二分される。G<sub>s</sub> タンパク質(興奮性)を介する D<sub>1</sub>-like receptor family に D<sub>1</sub> と D<sub>5</sub>、G<sub>i/o</sub> タンパク質(抑制性)を介する D<sub>2</sub>-like receptor family に D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub> が分類される。その中で、D<sub>4</sub> 受容体(DRD4) 遺伝子は 11 番染色体短腕 15.5 領域(11p15.5)に存在し 48 塩基対の反復配列多型(variable number of tandem repeat : VNTR)が 2 から 12 リピートまで確認され、7 リピート群において新奇探究性が高いことや、リピート数の増加が受容体発現量の低下に関連することが報告された。その後、DRD4VNTR 7 リピート群において注意欠如/多動性障害との関連性が高いことが示唆されている。最近では、DRD4VNTR のリピート数が多い群と偏頭痛や線維筋痛症などの疼痛を主体とする疾患群との関連が報告され注目を集めているが、術後痛との関連は未だ明らかではない。今回、我々は DRD4VNTR のリピート数が、手術後鎮痛薬感受性や疼痛感受性に関連があるか否かについて研究した。

### 2. 研究方法

同意を得た下顎枝矢状分割術施行患者 355 名 (男性 126 名、女性 229 名) を対象とした。全身麻酔導入時のフェンタニル投与(2 µg/kg)前後に寒冷疼痛誘発試験を行い、前後の冷水疼痛閾値差(秒)を測定した。また、手術後に患者自己調節鎮痛法を用いて術後 24 時間のフェンタニル使用量を、VAS(visual analog scale)を用いて術後 3 時間及び 24 時間の自発痛を測定した。術中に採取した末梢血より DNA を抽出し、

PCR(polymerase chain reaction)法で増幅し電気泳動にて VNTR リピート数を判定した。

VNTR のリピート数は人種により異なることが知られており、アジア人では 4 リピートが最も多く、次いで 2 リピートが多い。4 リピートと 2 リピートを分けるために、4 リピート未満の VNTR を Short、4 リピート以上を Long とし、遺伝子型 (Short/Short、Short/Long、Long/Long)と各項目について統計学的検討を行った。

### 3. 研究成績および結論

術後 24 時間フェンタニル使用量において VNTR 多型の遺伝子型間で有意差を認め、Short/Short 群では (Short/Long+Long/Long) 群に比べ有意に使用量が高値であることが認められた ( $P = 0.012$ : Mann-Whitney  $U$ -test)。一方、冷水疼痛閾値差、術後 3 時間及び 24 時間 VAS 値において有意差は認められなかった。

術後の VAS 値に有意差が認められないことから、全ての群において同程度の鎮痛が得られていたと考えられる。また、DRD4 VNTR が 4 リピート未満の患者では同程度の鎮痛効果を得るためにフェンタニル必要量が多いことから、フェンタニルの感受性が低いことが示唆された。

今後更なる研究が必要であるが、オピオイド処方前に遺伝子検査を行い、個人の適量を的確に処方できるテーラーメイド鎮痛治療に貢献する知見であると考えられる。

最終試験の結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第1257号	氏名	青木 謙典
最終試験担当者	主 査	山下秀一郎	教授
	副 査	水口 清	教授
		東 俊文	教授
		柴原 孝彦	教授
		福田 謙一	准教授
最終試験施行日	平成25年 8月 7日		
試験科目	歯科麻酔学		
試験方法	口頭試問		
試験問題	主題ならびに関連問題		
<p><u>結果の要旨</u></p> <p>本審査委員会は主題ならびに関連問題について最終試験を行った結果、十分な学識を有することを認め、合格と判定した。</p>			

## 学位論文審査の要旨

本論文は、神経伝達物質ドーパミンの D<sub>4</sub> 受容体(DRD4)遺伝子に着目し、その反復配列多型(VNTR)のリピート数が手術後鎮痛薬感受性や疼痛感受性に関連があるか否かについて研究したものである。その結果、外科的矯正術施行患者における術後 24 時間フェンタニル使用量において、DRD4 VNTR 多型の遺伝子型間で有意差を認めた。つまり、Short/Short 群では(Short/Long+Long/Long)群に比べ有意にフェンタニル使用量が高値であることが判明し、Short/Short 群はフェンタニルに対する感受性の低いことが示唆された。

本審査委員会においては、(1) Short/Short 群が 10 例と少ないが統計解析において問題はないか。(2) Short/Short 群の方がフェンタニルの使用量が有意に多いことが示されたが、(Short/Long + Long/Long) 群でも使用量が多い患者もおり、これらの患者における臨床的共通因子は存在するのか。(3) 遺伝子型からフェンタニル使用量を解析しているが、フェンタニル使用量の多い患者群における遺伝子型の頻度は検討したか。(4) VAS の目的と方法について。(5) Short/Short 群のフェンタニル使用量が多いことは、レセプター発現量が多いことに起因すると明言した方が良いのではないかと、などについて討議ならびに質疑がなされた。これらに対して、(1) 症例数は少ないが power analysis により統計解析の妥当性が示されている。(2) 個人情報管理者を介して匿名化をしているので、臨床的共通因子を特定することは出来ない。(3) 今回は検討していない。(4) VAS の臨床的な信頼性および意義を説明し、術後疼痛および鎮痛の評価を目的に測定した。また、VAS の測定は IV-PCA 施行タイミングを考慮していないが、患者群が 355 人と母集団が大きいことで施行タイミングは考慮しなくても問題はない。(5) 発現解析を行っていないので推測の域を出ない、などの概ね妥当な回答が得られた。さらに、英文表記などで改善点の指摘がなされた。

以上より本研究で得られた知見は、歯学の進歩発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。