

Title	Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy
Author(s)	小林, 大輔
Journal	歯科学報, 114(1): 72-73
URL	http://hdl.handle.net/10130/3243
Right	

氏名(本籍)	こばやし だいすけ 大 輔 (東京都)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第1863号(甲第1129号)
学位授与の日付	平成22年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy
掲載雑誌名	Molecular Pain doi: 10.1186/1744-8069-9-34 2013年
論文審査委員	(主査) 柿澤 卓教授 (副査) 一戸 達也教授 柴原 孝彦教授 水口 清教授

論文内容の要旨

1. 研究目的

中枢および末梢神経障害に続発する神経障害性疼痛はその複雑な成立機序のため、あらゆる治療に抵抗性を示すことが少なくない。また発生原因や症状には個人差があり、様々な要因に影響を受ける。さらに、神経障害性疼痛は高血圧や糖尿病といったいわゆる「Common Disease」ではないため、臨床研究に必要なサンプルサイズが集まりづらいというのが現状である。今日、神経障害性疼痛と遺伝的要因との関連性が指摘されているが、その報告数はいまだ多くない。一方で、下顎枝矢状分割術後にはオトガイ神経支配領域に知覚神経鈍麻および異常感覚をはじめとする神経障害症状が、術中の明らかな神経損傷がないにもかかわらず、頻繁に出現することが知られている。また口腔外科領域において、下顎枝矢状分割術は最もポピュラーな手術のひとつであり、術式や患者背景などはある一定の範囲内で行われることが多い。本研究は下顎枝矢状分割術の特性を生かし、本手術後に続発した神経障害の発現と遺伝的要因の関連性について検討を行った。

2. 研究方法

東京歯科大学水道橋病院にて下顎枝矢状分割術を受けた204例を対象とし、術後7日目の時点でのオトガイ部および下唇部の知覚神経鈍麻、あるいは術後4週目の時点での異常感覚の発現の有無について評価した。知覚神経鈍麻に関してはSWテストおよびベルの分類を用い、また異常感覚については日本語版マギル疼痛質問票を用いた自覚症状を聴取し、評価した。血液サンプルから得られたDNAを用いてイルミナ社製、iScanシステムを利用して全ゲノムジェノタイピングを行い、知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度に関するゲノムワイド関連解析(GWAS)を行った。

3. 研究成績および考察

知覚神経鈍麻を認めた患者は40例(19.9%)、異常感覚を認めた患者は116例(57.1%)であった。GWASに先だって知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度と臨床データ(性別、年齢、骨片移動量、出血量、手術時間、麻酔時間)の関連性を調べるためにロジスティック解析を行ったが、いずれの項目において有意な関連性は認めなかった。GWASにおいて知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度と最も強い関連性を示した遺伝子多型はそれぞれ rs1982340 ($P=4.11 \times 10^{-6}$) および rs1856859 ($P=1.29 \times 10^{-6}$) であった。一方で知覚神経鈍麻と

の関連性で59番目に位置付けられている rs4928005は、 $\alpha 2 / \delta$ サブユニットカルシウムチャンネル遺伝子に位置しているが、このチャンネルは疼痛治療に用いられる抗てんかん薬である。gabapentin の作用に関連することがこれまでに報告されている。

4. 結 論

本研究において、知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度に関連する可能性のある多型が同定された。また GWAS によって得られた知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度と関連性があると思われる遺伝子多型に近接する遺伝子の中に、これまでに報告された神経障害性疼痛を含めた疼痛感受性関連の候補遺伝子が共通して含まれており、神経障害性疼痛の遺伝的要因を探り将来的な神経障害性疼痛治療の礎を築く意味においても意義のある研究となった。今後はサンプル数を増やしてより精度の高い GWAS を行うとともに、さらに有望な候補多型を選出するために第二段階の GWAS の必要があると思われる。

論 文 審 査 の 要 旨

中枢および末梢神経障害に続発する神経障害性疼痛はその複雑な成立機序のため、あらゆる治療に抵抗性を示すことが少なくない。また発生原因や症状には個人差があり、様々な要因に影響を受ける。さらに、神経障害性疼痛は高血圧や糖尿病といったいわゆる「Common Disease」ではないため、臨床研究に必要なサンプルサイズが集まりづらいというのが現状である。今日、神経障害性疼痛と遺伝的要因との関連性が指摘されているが、その報告数はいまだ多くない。一方で、下顎枝矢状分割術後にはオトガイ神経支配領域に知覚神経鈍麻および異常感覚をはじめとする神経障害症状が、術中の明らかな神経損傷がないにもかかわらず、頻繁に出現することが知られている。また口腔外科領域において、下顎枝矢状分割術は最もポピュラーな手術のひとつであり、術式や患者背景などはある一定の範囲内で行われることが多い。本研究は下顎枝矢状分割術の特性を生かし、本手術後に続発した神経障害の発現と遺伝的要因の関連性について検討を行った。血液サンプルから得られた DNA を用いてイルミナ社製、iScan システムを利用して全ゲノムジェノタイピングを行い、知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度に関するゲノムワイド関連解析(GWAS)を行った。本研究において、知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度に関連する可能性のある遺伝子多型が同定された。また GWAS によって得られた知覚神経鈍麻および異常感覚の発生頻度と関連性があると思われる遺伝子多型に近接する遺伝子の中に、これまでに報告された神経障害性疼痛を含めた疼痛感受性関連の候補遺伝子が共通して含まれており、神経障害性疼痛の遺伝的要因を探り将来的な神経障害性疼痛治療の礎を築く意味においても意義のある研究となった。本審査委員会は、平成22年2月19日に行われ、まず小林大輔大学院生から論文内容の説明がなされた。その後、各審査委員より神経障害の診査方法や時期、遺伝子解析の手法や解釈などについて質問が行われ、概ね、妥当な回答が得られた。また神経障害の診断基準の明確化、用語や単位の統一、図の修正などの修正すべき指摘がなされ、訂正が行われた。

その結果、本研究で得られた結果は、今後の歯学の進歩、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。