

氏名(本籍)	上田 幹人(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第517号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位論文題目	The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients  (日本人精神疾患患者におけるCYP2D6遺伝子多型とパロキセチン血漿中濃度との関連について)
審査委員	主査 教授 堀 江 稔 副査 教授 田 中 俊 宏 副査 教授 遠 山 育 夫

## 論文内容要旨

*整理番号	522	(ふりがな) 氏名	うえだ みきと 上田 幹人
学位論文題目	The impact of <i>CYP2D6</i> genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients. (日本人精神疾患患者における <i>CYP2D6</i> 遺伝子多型とパロキセチン血漿中濃度との関連について)		
<p>【目的】Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)であるパロキセチンは、大うつ病性障害や不安障害の治療に用いられている。パロキセチンは、おもに <i>CYP2D6</i> により代謝されるとされるが、パロキセチンとその代謝産物が <i>CYP2D6</i> の強力な inhibitor でもあり、パロキセチンの代謝は非常に複雑である。さらに、<i>CYP2D6</i> には、酵素活性に影響をおよぼす遺伝子多型が存在することが知られており、本研究では血漿中パロキセチン濃度と <i>CYP2D6</i> 遺伝子型の関連について検討した。</p> <p>【方法】対象は滋賀医科大学精神科外来通院あるいは入院中で治療のためにパロキセチンを2週間以上服用中で、本研究の趣旨を説明し書面にて同意が得られた55名(男性32名、女性23名)で、年齢は20-71(mean ± SD = 45 ± 14)歳、体重は36-117(57 ± 12)kg、パロキセチン用量10-40(24 ± 10)mgであった。併用薬は <i>CYP2D6</i> の代謝に関連がない薬物のみ(主としてベンゾジアゼピン系薬物)とした。末梢血から QIAamp Blood Kit<sup>®</sup>を用いてDNAを抽出し、Johanssonら(1994)の方法で <i>CYP2D6</i>*1、<i>CYP2D6</i>*2、<i>CYP2D6</i>*10(C188→T, exon1)を、Steenら(1995)の方法で <i>CYP2D6</i>*5(gene deletion)の有無を、Claassenら(2001)の方法で <i>CYP2D6</i>*41(C1496→G)の有無について検討した。パロキセチンおよびパロキセチン代謝物である BRL36610 血漿中濃度は Hürtter(1994)ら、および Shinら(1998)の方法を一部改変し HPLC により定量した。尚、本研究は滋賀医科大学医学部倫理委員会の承認を受けている。</p> <p>【結果】パロキセチン血漿中濃度は 1.4-524.0(77.5±82.4)ng/ml であった。パロキセチンの代謝物である BRL36610 は、患者の血漿を分析した結果、ほとんどのサンプルで 5ng/ml 以下であったため、本報告では、パロキセチン血漿中濃度のデータのみを扱った。<i>CYP2D6</i>*1(*1)、<i>CYP2D6</i>*2(*2)、<i>CYP2D6</i>*5(*5)、<i>CYP2D6</i>*10(*10)、<i>CYP2D6</i>*41(*41)のアレル頻度はそれぞれ 40.0%、14.5%、1.8%、41.8%、1.8%であった。*2については*2を1つだけもつ場合は、*1と同様の <i>CYP2D6</i> 活性を示すことが知られており、*5、*10を活性低下遺伝子として1つのグループとし、これらの活性低下変異遺伝子をいくつ持っているかによって55人の対象を3つのグループに分けた。17人が活性低下変異遺伝子を持たないグループ(*1/*1、*1/*2、*2/*2)、26人が活性低下変異遺伝子を1つ保有するグループ(*1/*5、*1/*10、*1/*41、*2/*5、*2/*10)、12人が2つの活性低下変異遺伝子を2つ保有するグループ(*10/*10、*10/*41)に分類された。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

パロキセチンの1日投与量が10mgでの定常状態のパロキセチン血漿中濃度は、平均15.8ng/ml、20mgでは平均47.4ng/ml、30mgでは平均101.2ng/ml、40mgでは177.5ng/mlであった。パロキセチンの定常血漿中濃度とパロキセチンの体重で補正した1日投与量の間には有意な正の相関が認められた( $r=0.74$ ,  $P<0.0001$ )。パロキセチンの1日投与量が30mgでの血漿中パロキセチン濃度は活性低下変異遺伝子を持たない群では、 $76.7\pm 6.1$ ng/ml/mg/kg、活性低下変異遺伝子を1つ保有する群では、 $243.6\pm 25.2$ ng/ml/mg/kg、活性低下変異遺伝子を2つ保有する群では、 $150.9\pm 20.6$ ng/ml/mg/kgであり、活性低下変異遺伝子を1つ保有する群が他の群に比べて有意に高い値を示した。

**【考察】**パロキセチンの1日投与量が30mgでのパロキセチン血漿中濃度は、CYP2D6活性低下遺伝子を1つ保有する群において、活性低下遺伝子を持たない群と比較して有意に高い値を示した。また、予測に反して、活性低下遺伝子を1つ保有する群では、2つ保有する群と比べて有意に高い値を示した。今回の結果は、パロキセチンの複雑な代謝の特徴を反映しているものと考えられ、日本人に多いCYP2D6活性低下遺伝子を1つ保有する群においては、パロキセチン血漿中濃度は上昇しやすく、臨床においても慎重なパロキセチン投与が必要である可能性があると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	522	氏名	上田幹人
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、精神疾患の治療に広く用いられる抗うつ薬パロキセチンに関して、パロキセチン血中濃度、CYP2D6 遺伝子型の分析から、パロキセチンの薬物動態や CYP2D6 遺伝子型がパロキセチン血中濃度に及ぼす影響を検討し、将来、精神科薬物療法の至適化に役立てようとするものである。</p> <p>発表者は申請された学位論文で扱ったパロキセチン代謝経路や、CYP2D6 遺伝子多型が同定された経緯や代謝能の違い、治療効果とパロキセチン血中濃度の関連について、十分に理解して説明できており、こうした背景からいかなる目標を立てるべきかを適切に述べることができた。実際に行った研究内容および分析方法についても具体的な説明ができ、その理解は満足のいくものであった。また得られた結果の解釈、理解についても問題はなかった。研究成果を十分に理解、評価しており、導き出される結論も、さまざまな視点を考慮しつつ、説明することができた。研究の意義や発展性に関する認識も十分であった。</p> <p>以上の結果、本発表は博士（医学）の学位に値すると認められた。</p>			
(平成18年 2月20日)			