

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Effects of the *CYP2D6*10* allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in Japanese patients with schizophrenia

(日本人統合失調症患者において *CYP2D6*10* がアリピプラゾールとその活性代謝物デハイドロアリピプラゾールの定常状態血漿濃度に与える影響について)

氏 名 鈴木 毅



【 目的 】

抗精神病薬アリピプラゾール (ARI) は dehydrogenation を受け、活性代謝産物デハイドロアリピプラゾール (DARI) が生成される。DARI は ARI と同等の薬理活性を有し、ARI と DARI の合計である active moiety が抗精神病作用に関与すると考えられている。ARI と DARI の代謝には CYP2D6 が関与しており、CYP2D6 にはその酵素活性を消失させる変異遺伝子 CYP2D6*5(*5)、CYP2D6*14(*14) や酵素活性を低下させる CYP2D6*10(*10) が存在する、*10 は東洋人で約 50% と高頻度で、CYP2D6 活性の個人差に大きく関与している。

そこで本研究では、*10 が ARI と DARI の定常状態血漿濃度 (C_{ss}) に与える影響を検討した。

【 方法 】

CYP2D6 遺伝子多型のうち wild-type (wt)、*5、*10、*14 を PCR 法で同定し、wt または

*10のいずれかを有する63例(男性31例、女性32例)を本研究の対象とした。年齢、体重の平均(±SD)は、39.3 ± 15.1歳、59.1 ± 13.5 kgであった。12:30にARIを固定された投与量(24 mg 40例、12 mg 23例)で2週間以上内服し、併用薬はビペリデンとフルニトラゼパムのみとした。8:00に採血を行い、ARIとDARIの血漿濃度をLC-MS/MSで測定した。C_{ss}はARIの投与量で補正し、concentration/dose(C/D)比を解析に用いた。統計学的解析にはANOVA、Scheffé'test、Student's t-test、Spearman rank testを用い、p<0.05を有意とした。

【結果】

ARIのC/D比の平均(±SD)は、wt/wt群(27例)、*10/wt群(31例)、*10/*10群で(5例)それぞれ9.0 ± 2.9、12.7 ± 4.4、19.0 ± 6.8 ng/mL/mg、DARIは4.9 ± 1.6、5.9 ± 1.7、5.9 ± 1.9 ng/mL/mg、active moiety

は、 13.9 ± 4.3 、 18.6 ± 5.9 、 24.6 ± 8.5 ng/mL/mg であった。ARI と active moiety の C/D 比の平均値は、wt/wt 群と比較し、*10/wt 群で有意に ($p < 0.01$) に高値であり、更に wt/wt 群と比較し、*10/*10 群で有意に ($p < 0.001$) 高値であった。また、ARI の C/D 比の平均値は、*10/wt 群に比較し *10/*10 群で有意に ($p < 0.01$) 高値であった。DARI は 3 つの遺伝型間で差はなかった。




【 考 察 】

ARI と active moiety の平均 C/D 比は *10 の存在によって増加しており、*10 は ARI と active moiety の C_{ss} に影響を与えることが示唆された。

平成 23 年 2 月 2 日

(別紙様式第 7 号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	鈴木 毅
論文審査委員	審査日	平成 23 年 2 月 2 日	
	主査教授	筒井 正人 	
	副査教授	植田 真一郎 	
	副査教授	益崎 裕章 	
(論文題目) Effects of the <i>CYP2D6*10</i> allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in Japanese patients with schizophrenia (日本人統合失調症患者において <i>CYP2D6*10</i> がアリピプラゾールとその活性代謝物デハイドロアリピプラゾールの定常状態血漿濃度に与える影響について)			
(論文審査結果の要旨) 上記論文に関して、研究の背景と目的、研究内容、研究の意義と学術的水準について慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。			
【研究の背景と目的】 抗精神病薬アリピプラゾール(ARI)は、体内で dehydrogenation を受け、活性代謝産物デハイドロアリピプラゾール(DARI)が生成される。DARI は ARI と同等の薬理活性を有し、ARI と DARI の合計である active moiety が抗精神病作用に関与すると考えられている。ARI と DARI の代謝には CYP2D6 が関与しており、 <i>CYP2D6</i> にはその酵素活性を消失させる変異遺伝子 <i>CYP2D6*5</i> (*5), <i>CYP2D6*14</i> (*14) や酵素活性を低下させる <i>CYP2D6*10</i> (*10) が存在する。 <i>*10</i> は東洋人で約 50% と高頻度で、 <i>CYP2D6</i> 活性の個人差に大きく関与している。本研究では、これらの背景を踏まえて、 <i>*10</i> が ARI と DARI の定常状態血漿濃度(Css)に与える影響を検討した。			

【研究内容】

CYP2D6 遺伝子多型のうち, wild-type (*wt*), *5, *10, *14 を PCR 法で同定し, *wt* または *10 のいずれかを有する 63 例(男性 31 例, 女性 32 例)を本研究の対象とした。年齢, 体重の平均(±SD)は, 39.3 ± 15.1 歳, 59.1 ± 13.5 kg であった。患者は, 12:30 に ARI を固定された投与量 (24 mg 40 例, 12 mg 23 例) で 2 週間以上内服した。併用薬は, ビペリデンとフルニトラゼパムのみとした。8:00 に採血を行い, ARI と DARI の血漿濃度を mass spectrometry (LC-MS/MS) で測定した。C_{ss} を ARI の投与量で補正した concentration/dose (C/D) 比を解析に用いた。統計学的解析には ANOVA, Scheffé' test, Student' s t-test, Spearman rank test を用い, p<0.05 を有意とした。

ARI の C/D 比の平均(±SD)は, *wt/wt* 群 (27 例), *10/*wt* 群 (31 例), *10/*10 群で (5 例) それぞれ 9.0 ± 2.9, 12.7 ± 4.4, 19.0 ± 6.8 ng/mL/mg, DARI は 4.9 ± 1.6, 5.9 ± 1.7, 5.9 ± 1.9 ng/mL/mg, active moiety は, 13.9 ± 4.3, 18.6 ± 5.9, 24.6 ± 8.5 ng/mL/mg であった。ARI と active moiety の C/D 比の平均値は, *wt/wt* 群と比較し, *10/*wt* 群で有意に (p<0.01) に高値であり, 更に *wt/wt* 群と比較し, *10/*10 群で有意に (p<0.001) 高値であった。また, ARI の C/D 比の平均値は, *10/*wt* 群に比較し *10/*10 群で有意に (p<0.01) 高値であった。一方, DARI は 3 つの遺伝型間で差はなかった。

【研究成果の意義と学術的水準】

ARI と active moiety の平均 C/D 比は *CYP2D6**10 の変異遺伝子を有する患者で増加していたことから, *10 は ARI と active moiety の C_{ss} に影響を与えることが示唆された。この知見は, 治療反応性や副作用の予測, 処方設計方針の決定など, 一層の充実が求められる今後の医療に有用な基盤的情報となりうると考えられた。

これまで, レトロスペクティブな研究で白人の精神科患者において, 遺伝型が ARI と active moiety の血漿濃度に影響を与えることが示されていたが, 本研究は, プロスペクティブな研究で日本人統合失調症患者において, *10 遺伝型が ARI と active moiety の血漿濃度に影響を与えることを世界で初めて明らかにしたものであり, 本研究で得られた知見は学術的に大きな意義があると判断された。

- 備考 1 用紙の規格は, A4 とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は 800 字~1200 字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。