

【31】

氏 名	はやし ゆう き 林 有 希
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第756号
学位授与の日付	平成28年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Factors affecting steady-state plasma concentrations of enantiomeric mirtazapine and its desmethylated metabolites in Japanese psychiatric patients （日本人精神疾患患者におけるミルタザピンとその脱メチル化代謝物の光学異性体定常血漿中濃度に影響を及ぼす因子）
論文審査委員	（主査）教授 杉 本 博 之 （副査）教授 平 田 幸 一 教授 安 西 尚 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant：NaSSA）であるミルタザピン（mirtazapine：MIR）の代謝はシトクロムP450 2D6（*CYP2D6*）遺伝子多型の影響を受けることが報告されている。MIRの臨床用製剤はS体とR体が各々50%ずつ含まれるラセミ体として供給されているが、光学異性体ごとに薬力学的プロファイルが異なるため、S-(+)-MIRとR-(-)-MIRの血漿中濃度測定が临床上、有用であると考えられている。

【目 的】

MIRを投与された日本人の精神疾患患者を対象にMIRとその代謝物の光学異性体血漿中濃度測定を行い、*CYP2D6*遺伝子多型をはじめとするMIRの代謝に与える影響する因子について検討した。

【対象と方法】

獨協医科大学病院精神神経科、弘前大学医学部附属病院神経科精神科、およびさくら・ら心療内科の患者のうち、MIR服用中の患者で、本研究の内容に関して十分な説明の上、書面にて同意が得られた症例のうち、MIRの薬物血漿中濃度が定常状態に達したと考えられる77症例を対象とした（うつ病が72名、双極性障害が1名、パニック障害が1名、適応障害が2名、気分変調性障害が1名）。ベンゾジアゼピン系誘導体はMIRの代謝に影響を与えないとされているため、患者が不眠・不安等の症状

を訴えた場合にのみ、少量の投与を可能とした。MIR及びその代謝物の血漿中濃度の定常状態を得るために、少なくとも1週間以上投与された患者を対象とした。

MIR血漿中濃度およびその代謝物の測定のために被験者より約20ml採血し、血液を遠心分離して得られた血漿7mlを用いた。高速液体クロマトグラフィー (High Performance Liquid Chromatography : HPLC) にて、S-(+)-MIR, R-(-)-MIRおよびその代謝物S-(+)-desmethylmitrazapine (DMIR)、R-(-)-DMIR血漿中濃度を測定した。カラムはSpelco社製Astec Chirobiotic Vを使用し、移動相としてメタノール、エタノール、酢酸アンモニウム溶液をそれぞれ29 : 18 : 53に混合した移動相を用いた。また内部標準物質としてデハイドロアリピプラゾールを用いた。本方法における検出限界は各物質について1.0ng/mlであった。

*CYP2D6*遺伝子解析については被験者の末梢血からDNAを抽出し、薬物代謝酵素の遺伝子多型として、*CYP2D6*1* (wild type)、*CYP2D6*2*、*CYP2D6*10*をmutation specific primerを用いた polymerase chain reaction (PCR) 法にて、*CYP2D6*5* (total gene deletion) をLong-PCR法によって検出した。

体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR、R-(-)-MIR、S-(+)-DMIR、R-(-)-DMIRおよびS-(+)-MIR/R-(-)-MIR 比を異なる*CYP2D6*遺伝子型をもつ被験者間で比較するために一元配置分散分析法を用いて分析した。事後検定にはDunnettの検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。さらに*CYP2D6*10*アリル数、体重、年齢、性別を独立変数として、従属変数 (体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR、R-(-)-MIR、S-(+)-DMIR、R-(-)-DMIR 血漿中濃度及びS-(+)-MIR/R-(-)-MIR比) に有意な影響を与える因子を重回帰分析により解析した。本研究は獨協医科大学病院および弘前大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得ておこなった。

【結 果】

77例の日本人の患者 (男性33名、女性44名) を対象とし、年齢は 53.5 ± 14.1 歳、体重は 57.8 ± 12.2 kgであった。MIRの平均1日投与量は 20.0 ± 10.1 mg/day、体重1kgあたり1日投与量は 0.364 ± 0.223 mg/dayであった。S-(+)-MIR血漿中濃度およびR-(-)-MIR血漿中濃度がともに検出限界以下の7症例は分析から除外した。

喫煙者の体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度は非喫煙者群に比較して有意に低かった ($p=0.034$)。喫煙者群の体重あたりMIR投与量で補正されたR-(-)-MIR血漿中濃度では非喫煙者群に比較して低い傾向を認めた ($p=0.059$)。*CYP2D6*10*変異アリルの影響を検討するために*5を持つ個体を除いた66例を対象とした分析では、*CYP2D6*遺伝子変異アリルを2つ持つ個体群 (**10*/**10*) は変異アリルをもたない個体群 (**1*/**1*, **1*/**2*) と比較して、体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度が有意に高かった ($p=0.034$)。体重あたりMIR投与量で補正されたR-(-)-MIR S-(+)-DMIR, R-(-)-DMIR血漿中濃度、S-(+)-MIR/R-(-)-MIR比については*CYP2D6*遺伝子変異アリルを2つ持つ個体 (**10*/**10*)、及び変異アリルを1つ持つ個体群 (**1*/**10*, **2*/**10*)、変異アリルを持たない個体群 (**1*/**1*, **1*/**2*) 間で有意差を認めなかった。重回帰分析では、*CYP2D6*10*変異アリル数が体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度 ($p=0.023$) と有意に相関していた。

【考 察】

先行研究では、MIRの代謝がCYP2D6遺伝子多型の影響を受けることが報告されており、とくにS-(+)-MIR/R-(-)-MIR比がCYP2D6のhomozygote extensive metabolizerでは他のgenotypeと比較して低いことが報告されている。今回の日本人を対象とした研究では、CYP2D6*10変異アリルと体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度の間に関連が認められた。このことから、日本人においてCYP2D6がMIRの代謝、特にS-(+)-MIRの代謝に影響を与えることが示唆された。

【結 論】

本研究の結果から、CYP2D6*10遺伝子型と喫煙がS-(+)-MIRの代謝に影響する因子であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant）であるミルタザピン（mirtazapine：MIR）の代謝はcytochrome P450 2D6遺伝子（CYP2D6）多型の影響を受けることが報告されている。MIRの製剤はS-(+)-MIRとR-(-)-MIR が各々50%ずつ含まれるラセミ体として供給されているが、光学異性体ごとに薬学的プロファイルが異なるため、S-(+)-MIRとR-(-)-MIRの血漿中濃度測定が臨床的、有用と考えられている。本申請論文では、MIRを投与された日本人精神疾患患者を対象にMIRおよびその脱メチル化代謝物の光学異性体血漿中濃度測定を行い、CYP2D6遺伝子多型をはじめとするMIRの代謝に影響する因子について検討した。うつ病が72名、双極性障害が1名、パニック障害が1名、適応障害が2名、気分変動性障害が1名の患者計77名を対象に光学異性体を含めた薬物血漿中濃度を測定し、CYP2D6遺伝子多型との関連を解析した。MIR及びその脱メチル化代謝物の血漿中濃度の定常状態を得るために、少なくともMIRを1週間以上投与された患者を対象とした。S-(+)-MIR血漿中濃度およびR-(-)-MIR血漿中濃度がともに検出限界以下の7症例は分析から除外し、その結果70例が分析対象となった。

①喫煙者の体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度は非喫煙者群と比較して有意に低く、また喫煙者群の体重あたりMIR投与量で補正されたR-(-)-MIR血漿中濃度では非喫煙者群と比較して有意に低い傾向を認めた。②CYP2D6*10変異アリルの影響を検討するためにCYP2D6*5を持つ個体を除いた66例を対象とした分析では、CYP2D6遺伝子変異アリルを2つ持つ個体群（*10/*10）は変異アリルをもたない個体群（*1/*1, *1/*2）と比較して、体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度が有意に高かった。③重回帰分析では、CYP2D6*10変異アリル数が体重あたりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度（ $p=0.023$ ）と有意に相関していた。また喫煙については重回帰分析では有意な影響は認められなかった。

先行研究では、MIRの代謝がCYP2D6遺伝子多型の影響を受けることが報告されており、とくにS-(+)-MIR/R-(-)-MIR比がCYP2D6のhomozygote extensive metabolizerでは他のgenotypeと比較して低いことが報告されている。今回の日本人を対象とした研究では、CYP2D6*10変異アリルと体重あ

たりMIR投与量で補正されたS-(+)-MIR血漿中濃度の間に関連が認められた。このことから、日本人においてCYP2D6がMIRの代謝、特にS-(+)-MIRの代謝に影響を与えることが示唆された。本研究では、CYP2D6*10遺伝子型と喫煙がS-(+)-MIRの代謝に影響する因子である可能性が示された。

【研究方法の妥当性】

本申請論文は、精神科操作的診断基準であるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth edition - Text Revision (DSM-IV-TR) を用いて精神医学的診断を行い、適切な対象者からサンプルおよびデータを収集している。MIRを少なくとも1週間以上投与された患者を対象とし、MIR及びその脱メチル化代謝物の血漿中濃度の定常状態を得ている。MIR血漿中濃度およびその脱メチル化代謝物の測定は高速液体クロマトグラフィーにてキラルカラムを用いて、S-(+)-MIR、R(-)-MIRおよびその代謝物S-(+)-desmethylnitrazapine (DMIR)、R(-)-DMIR血漿中濃度を十分な測定精度で測定している。CYP2D6遺伝子型決定法も標準的な方法であり妥当である。統計解析には重回帰分析、カイ二乗検定、Kruskal-Wallis test、Shapiro-Wilk test、Kolmogorov-Smirnov test、Levene test、Dunnett t-testを使用しており、用いた統計解析法は適切である。以上より、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

MIRはS-(+)-MIRとR(-)-MIRが各々50%含まれているが、MIRの光学異性体ごとに薬力学的プロファイルが異なるため、S-(+)-MIRとR(-)-MIRの血漿中濃度測定がより臨床上有用である可能性がある。申請論文では日本人精神患者において、MIRとCYP2D6遺伝子多型との関連性を検討し、CYP2D6遺伝子多型がS-(+)-MIR代謝に影響を与え、抗うつ効果や臨床効果に影響を与える可能性を導き出した。また世界的に見てもMIRの薬物治療に関するアジア人種独自の薬理遺伝学的データは報告が少ないため、本研究は新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、DSM-IV-TRを用いて適切に対象群の設定がなされ、適切な血漿中濃度測定や遺伝子解析、妥当な統計解析を用いて、MIRおよびその脱メチル化代謝物の光学異性体血漿中濃度と、CYP2D6遺伝子多型との関連についての解析が行われている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究の結果と照らし合わせても、矛盾するものではない。

【当該分野における位置付け】

申請論文における結果は、日本人においてCYP2D6遺伝子多型がMIRの代謝、特にS-(+)-MIRの代謝に影響を与えることが示唆された。投薬前に遺伝子検査を行い、その判明した遺伝子型に従ってMIR投与の最適化が行われれば、薬物による副作用出現を回避でき、また治療期間の短縮・個体の特徴にあわせた合理的治療が可能となり、結果的に医療コストの軽減に繋がると考えられる。

【申請者の研究能力】

申請者は、精神科臨床の現場において多くの研鑽を積み、特に本申請論文に関連するMIRとその脱メチル化代謝物の光学異性体定常血漿中濃度に影響を及ぼす因子に関する学会発表を既に行っている。申請論文についても国際誌Pharmacopsychiatryに受理され、申請者の研究能力は高いと評価で

きる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Pharmacopsychiatry

48 : 279-285, 2015