

【12】

氏 名	しの ぎき まさ たか 篠 崎 将 貴
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第750号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (精神神経科学)
学位論文題目	8-Hydroxylation and glucuronidation of mirtazapine in Japanese psychiatric patients : Significance of the glucuronidation pathway of 8-hydroxy-mirtazapine (日本人精神疾患患者におけるmirtazapineの水酸化とグルクロン酸抱合 : 8-OH-mirtazapineのグルクロン酸抱合経路の意義)
論文審査委員	(主査) 教授 藤 田 朋 恵 (副査) 教授 平 田 幸 一 教授 上 田 秀 一

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

ミルタザピン (mirtazapine : MIR) は、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) に分類される。MIRは cytochrome P450 (CYP) 2D6により水酸化され、8-hydroxy-mirtazapine (8-OH-MIR) に代謝される。更にグルクロン酸抱合により、8-hydroxy-mirtazapine glucuronide (8-OH-MIR-G) となり、尿中に排泄される。一部は、CYP3A4により、N-desmethyilmirtazapine (DMIR) に代謝、ないしは直接グルクロン酸抱合され、mirtazapine glucuronide (MIR-G) となる。MIRの薬物動態に影響する因子を検討するには、これら全ての代謝物の解析が必要となるが、MIRのグルクロン酸抱合体を含めた薬物動態学的解析は動物実験でしかなされていない。

【目 的】

MIRを投与された日本人の精神疾患患者を対象に、MIR、8-OH-MIR、DMIR、MIR-G、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度を測定し、MIRの代謝におけるグルクロン酸抱合の意義について検討し、更に喫煙、性別、年齢、CYP2D6遺伝子多型などのMIRの代謝に影響を与える因子について検討した。

【対象と方法】

2010年6月から2014年5月の間に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、さくら・ら心療内科でMIRによる薬物治療を受けた患者を対象とした。対象患者は、MIRおよ

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MIRを投与していることを条件とした。

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生命倫理委員会の承認を得て行った。また、さくら・ら心療内科については本研究への参加に同意を得たため、獨協医科大学病院生命倫理委員会へ研究協力施設として申請した。対象患者には、本研究の内容に関して、書面を用いて十分な説明を行い、対象患者が書面に署名して同意が得られた症例を対象とした。

MIRおよびその代謝物の血漿中濃度の測定のため、対象患者から約20ml採血し、遠心分離して得られた血漿7mlを用いて、高速液体クロマトグラフィー（High Performance Liquid Chromatography：HPLC）によりMIR、DMIR、8-OH-MIRの血漿中濃度を測定した。グルクロン酸抱合型薬物血漿中濃度は、 β -glucuronidaseによる加水分解後の総MIRおよび総8-OH-MIRの血漿中濃度から、グルクロン酸非抱合型MIRおよびグルクロン酸非抱合型8-OH-MIRの血漿中濃度をそれぞれ差し引くことで算出した。

CYP2D6遺伝子解析は、対象患者の末梢血からDNAを抽出し、薬物代謝に影響する遺伝子多型として、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法を用いて検出した。

データの正規性の検定にはKolmogorov-Smirnov検定を用いた。MIR投与量(体重で補正した値)と、MIR、8-OH-MIR、DMIR、MIR-G、および8-OH-MIR-Gの血漿中濃度との相関は、Spearman rank correlation検定を用いて検討した。MIRおよびその代謝物の血漿中濃度に有意な影響を与える因子は、独立変数(性別、年齢、喫煙状況、CYP2D6*5およびCYP2D6*10変異アリル数)と従属変数(体重1kgあたりMIR投与量で補正した各薬物血漿中濃度)を設定し、重回帰分析(ステップワイズ法)を用いて検討した。喫煙群と非喫煙群の2群間におけるMIRおよびその代謝物の血漿中濃度の差の検定には、Mann-Whitney検定を用いた。

【結 果】

82症例が本研究の解析の対象となった(大うつ病78名、双極性障害1名、パニック障害1名、気分変調性障害1名、社交不安障害1名)。このうち3症例で、MIR、DMIR、8-OH-MIRの血漿中濃度が検出限界値以下であったため、服薬順守不良として解析から除外した。解析対象の79症例(男性32名、女性47名)の年齢 54.4 ± 14.3 歳、体重 57.7 ± 11.7 kg、1日当たりのMIR平均投与量 25.4 ± 13.1 mg/day、喫煙者16名、非喫煙者63名であった。

MIRおよびその代謝物の血漿中濃度は、体重1kgあたりMIR投与量と有意な正の相関を認めた(MIR ($p < 0.0001$)、DMIR ($p < 0.0001$)、8-OH-MIR ($p < 0.0001$)、MIR-G ($p = 0.007$)、8-OH-MIR-G ($p = 0.001$))。また、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度は、8-OH-MIRと比較して、著しく高値であり、8-OH-MIR-G /8-OH-MIR比は、59.50であった。

重回帰分析の結果、喫煙がMIRの血漿中濃度(体重1kgあたりMIR投与量での補正值)に影響を与える因子($p = 0.040$)であり、喫煙群は、非喫煙群よりもMIRの血漿中濃度が低い傾向が示され

た (Mann-Whitney検定：p=0.056)。更に、年齢はDMIRの血漿中濃度（体重1kgあたりMIR投与量での補正值）に有意な影響を与える因子であった (p=0.018)。重回帰分析の結果では、MIR-Gおよび8-OH-MIR-Gの血漿中濃度に有意な影響を与える因子は認められなかった。

【考 察】

CYP2D6の代謝活性欠損者 (poor metabolizer) は、日本人を含めたアジア人種では、欧米人種と比較して頻度が非常に低いため、MIRの主たる代謝経路は水酸化経路であることが示唆される。また、精神科領域で用いる向精神薬を対象とした先行研究では、三環系抗うつ薬であるclomipramineや抗精神病薬であるhaloperidolのグルクロン酸抱合体に関する薬物動態学的研究の報告がある。これらの報告では、各測定物質のグルクロン酸抱合体とグルクロン酸非抱合体の比は、約2~3であった。本研究では、8-OH-MIR-G/8-OH-MIR比は、59.50と非常に高値であり、MIR代謝において、水酸化経路およびそれに続くグルクロン酸抱合経路の重要性が示唆された。

また、MIRの水酸化およびグルクロン酸抱合は、MIRの代謝物の親水性を増加させる。8-OH-MIR-Gは、他の代謝物と比較して、血漿中から尿中へのクリアランスがより高いにもかかわらず、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度が他の代謝物よりも高値であるということは、MIRの薬物動態において、グルクロン酸抱合が主要な代謝経路であることを示唆している。

【結 論】

日本人の精神疾患患者において、MIRおよびその代謝物の血漿中濃度を測定した結果、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度は、8-OH-MIRの血漿中濃度の59.5倍高値であり、MIRの薬物代謝における、グルクロン酸抱合経路の重要性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

ミルタザピン (mirtazapine：MIR) は、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に分類される。MIRはcytochrome P450 (CYP) 2D6により、8-hydroxy-mirtazapine (8-OH-MIR) に代謝され、更にグルクロン酸抱合により、8-hydroxy-mirtazapine glucuronide (8-OH-MIR-G) となる。一部は、CYP3A4により、N-desmethyilmirtazapine (DMIR) に代謝、ないしは直接グルクロン酸抱合され、mirtazapine glucuronide (MIR-G) となる。申請論文では、高速液体クロマトグラフィーによりMIR、DMIR、8-OH-MIRの血漿中濃度を測定し、グルクロン酸抱合型薬物血漿中濃度は、 β -glucuronidaseによる加水分解後の総MIRおよび総8-OH-MIRの血漿中濃度から、グルクロン酸非抱合型MIRおよびグルクロン酸非抱合型8-OH-MIRの血漿中濃度をそれぞれ差し引くことで算出している。測定の結果、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度は、8-OH-MIRと比較して、著しく高値であり、8-OH-MIR-G /8-OH-MIR比は、59.50であった。重回帰分析では、喫煙がMIRの血漿中濃度（体重1kgあたりMIR投与量での補正值）に影響を与える因子 (p = 0.040) であり、喫煙群は、非喫煙群よりもMIRの血漿中濃度が低い傾向が示された (Mann-Whitney検定：p=0.056)。年齢はDMIRの血漿中濃度（体重1kgあたりMIR投与量での補正值）に有意な影響を与える因子であった (p=0.018)。MIR-Gおよび

8-OH-MIR-Gの血漿中濃度に有意な影響を与える因子は認められなかった。これらの結果から、日本人において、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度は、8-OH-MIRの血漿中濃度の59.5倍高値であり、MIRの薬物代謝における、グルクロン酸抱合経路の重要性が示唆されたと結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、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1週間以上投与された患者を対象とし、MIRおよび代謝物の血漿中濃度の定常状態を得ている。MIR、DMIR、8-OH-MIRの血漿中濃度は十分な測定精度で測定している。統計解析は、Kolmogorov-Smirnov検定、Spearman rank correlation検定、重回帰分析、Mann-Whitney検定を使用しており、適切な統計解析法を行っている。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のグルクロン酸抱合体に関する薬物動態学的解析は動物実験でしかなされていない。申請論文は、日本人を対象として、MIR-G、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度を算出して解析を行っている。ヒトを対象としたMIRのグルクロン酸抱合体の薬物動態学的解析については、これまでに報告されておらず、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ている。また、適切な方法でMIRおよびその代謝物の血漿中濃度の測定やCYP2D6の遺伝子解析、統計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】

申請論文では、8-OH-MIR-Gの血漿中濃度が高値であることを明らかにしている。MIRの水酸化に関わるCYP2D6は、日本人を含めたアジア人種では代謝能欠如 (poor metabolizer) の頻度が1%以下と低いことから、MIRの代謝において、水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合は主たる代謝経路である。8-OH-MIR-Gは、他の代謝物と比較して、血漿中から尿中へのクリアランスが高いにもかかわらず、その血漿中濃度が他の代謝物よりも高値であるということは、MIRの薬物動態において、グルクロン酸抱合経路が主要な代謝経路であることを示唆している。また、喫煙とMIR血漿中濃度、年齢とDMIR血漿中濃度との関連を明らかにしており、MIRを投与する際には、患者の喫煙習慣や年齢を考慮して処方を行うことが重要であることを示唆している。こうした結果は、MIRの安全で効果的な薬物療法の実践につながるため、臨床的に大変意義深い研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床精神医学、臨床精神薬理学について、多くの研鑽を積み、特に申請論文に関連するMIRの水酸化およびグルクロン酸抱合経路の重要性に関する学会発表を既に行っている。その研究成果は、国際誌Pharmacopsychiatryに受理されており、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

(52 : 237-244, 2019)