

	ふくい なおき
氏名	福井 直樹
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第230号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Dose-Dependent Effects of the 3435C>T Genotype of ABCB1 Gene on the Steady-State Plasma Concentration of Fluvoxamine in Psychiatric Patients (精神疾患患者における定常状態血漿フルボキサミン濃度への ABCB1 遺伝子 3435C>T 遺伝子型が持つ用量依存的な影響について)
論文審査委員	主査 教授 木南 凌 副査 教授 染矢 俊幸 副査 教授 五十嵐 道弘

博士論文の要旨

(はじめに) Fluvoxamine は、様々な精神疾患に使用されている選択的セロトニントランスポーター阻害薬である。これまでの研究により、fluvoxamine 代謝に cytochrome-P450 (CYP) 2D6 および CYP1A2 が関与することが示唆されているが、他の代謝経路の関与も示唆されており不明な点が多い。今回我々は、fluvoxamine の薬物動態に影響を与える候補因子として、腸管や blood-brain barrier などに存在する薬物トランスポーターである ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1, MDR1 or P-glycoprotein) に着目した。そして、複数の薬物の血中濃度との関連が示唆されている ABCB1 遺伝子の 3435 C > T 多型と fluvoxamine 血中濃度との関係について調べた。

(方法) 新潟大学医歯学総合病院精神科の外来通院中で fluvoxamine 50、100、150、200 mg/day のうち 1 種類以上の用量で治療を受けた 62 名 (平均年齢: 36.2 ± 11.9 歳、男性/女性: 37 名/25 名) を対象とした。同一用量の fluvoxamine を 2 週間以上内服した時点で、最終服薬から 12 時間後に採血を行った。血中濃度測定は HPLC 法を用いた。ABCB1 遺伝子の 3435 C > T 遺伝子型を PCR 法で同定した。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

(結果) 50 mg/day (n = 49)、100 mg/day (n = 42)、150 mg/day (n = 40) の各内服群において、3435 C > T 遺伝子型は各用量で補正した fluvoxamine 血中濃度に有意な影響を与えなかった。200 mg/day (n = 30) 内服群では、3435 C > T 遺伝子型間で fluvoxamine 血中濃度に有意な違いを認め (p = 0.019, Kruskal-Wallis test)、事後検定では TT 遺伝子型群は CC 遺伝子型群に比べて有意に fluvoxamine 血中濃度が高いという結果であった (中央値 0.861 vs. 0.434 (ng/ml)/(mg/day), p = 0.026)。さらに、対象者のうち 4 用量全てで fluvoxamine 血中濃度を測定した 20 名についても解析を行った。50、100、150、200 mg/day における各用量で補正した fluvoxamine 血中濃度の中央値はそれぞれ 0.284、0.474、0.526、0.580 (ng/ml)/(mg/day) であり、非線形性の血中濃度の増

加を認めた。また、50、100、150、200 mg/dayにおいてTT遺伝子型群は他の遺伝子型群に比べて血中濃度が高い傾向を認めた ($p = 0.038, 0.12, 0.13, 0.038$, Mann-Whitney test)。

(考察および結論) Fluvoxamine 用量増加に伴い血中濃度は非線形性の増加を示すが、これにはCYP2D6 およびCYP1A2 活性の飽和現象が関与している可能性が考えられている。本研究では、ABCB1 遺伝子の3435 C>T多型がfluvoxamine 高用量でその血中濃度に対して強い影響を与えることが示唆されたことから、fluvoxamine 高用量では飽和傾向を示すCYP2D6 およびCYP1A2に代わりABCB1 がfluvoxamine 薬物動態に大きな影響を与える可能性が考えられた。しかし、fluvoxamine がABCB1 の基質であることを示した研究はこれまでなく今後の検討が必要である。また、fluvoxamine の代謝への関与が示唆されているCYP2D6 には、酵素活性の消失をもたらす*3、*4、*5、酵素活性の低下をもたらす*10 などの機能多型が存在するため、CYP2D6 酵素活性が低い個体では ABCB1 の fluvoxamine 薬物動態への影響がより低用量から強くでる可能性が考えられる。したがって、CYP2D6 と ABCB1 両方の遺伝子型と fluvoxamine 薬物動態との関係を調べるのが今後の課題である。

(論文審査の要旨)

フルボキサミンは選択的セロトニン再取り込み阻害薬で、うつ病治療薬の第一選択薬とされるものの一つである。フルボキサミンの代謝には、チトクローム-P450-2D6 (CYP2D6) やCYP1A2 の関与が示唆されているが不明な点も多い。申請者らはフルボキサミン代謝に関与する候補因子として薬物トランスポーターである adenosine triphosphate-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) に着目している。ABCB1 は血液脳関門や腸管に存在し、向精神薬の脳内移行に影響を与えると同時に、その腸管での発現低下は種々の薬物血中濃度を上昇させることが知られている。本研究は ABCB1 遺伝子型とフルボキサミン血中濃度との関係を用量別に詳細に検討し、ABCB1 遺伝子型が高用量投与でのフルボキサミン血中濃度に有意な影響を与えることを明らかにした。また、申請者は高用量ではCYP1A2 やCYP2D6 活性が飽和傾向になり、フルボキサミン動態に及ぼす ABCB1 の影響が相対的に大きくなることを指摘している。向精神薬の動態と ABCB1 との関係を用量別に検討し、その関係を初めて明らかにした点で学位論文としての価値を認める。