

氏名(本籍)	横野文 (滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士(論文) 第295号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成14年6月5日
学位論文題目	The Effect of <i>CYP2C19</i> and <i>CYP2D6</i> Genotypes on the Metabolism of Clomipramine in Japanese Psychiatric Patients (日本人精神疾患患者における <i>CYP2C19</i> および <i>CYP2D6</i> 遺伝子型のクロミプラミンの代謝への影響について)

審査委員	主査	教授	木村	宏
	副査	教授	佐藤	浩
	副査	教授	山路	昭

## 論文内容の要旨

### 【目的】

三環系抗うつ薬であるclomipramine(C)の代謝には大きな個体差が存在する。その代謝には *CYP2C19*・*CYP2D6* の関与が示唆されている。本研究では日本人でのCの代謝(脱メチル化および水酸化)と*CYP2C19*・*CYP2D6* 遺伝子型との関係について検討した。

### 【方法】

滋賀医科大学医学部附属病院精神科に入院中あるいは外来通院中の患者でCを経口的に服用しており、本研究の内容について説明し、同意の得られた者51名(男性18名、女性33名)を対象とした。対象患者の年齢は17-73歳、体重は31.1-79kg、Cの1日投与量は10-250mg/dayであった。Cを14日以上投与した後に採血を行い、採取した血液は遠沈後、血漿と血球成分を分離し、分析まで-80℃で保存した。

Cおよびその脱メチル化代謝物および水酸化代謝物N-desmethyloclopramine(DC)、8-hydroxyclopramine(HC)、8-hydroxy-N-desmethyloclopramine(HDC)の血漿中濃度はShimodaらの方法(1993)を用いて高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

血球成分からDNAを抽出し、*CYP2C19*\*1、*CYP2C19*\*2、*CYP2C19*\*3 はde Moraisらの方法(1994)、Goldsteinらの方法(1994)に従い、PCR-RFLP法により検出した。*CYP2D6*\*1、*CYP2D6*\*2、*CYP2D6*\*5、*CYP2D6*\*10は、Johanssonら(1994)、Steenら(1995)の方法に従いPCR法により検出した。

結果の分析としては、

- 1) *CYP2C19*・*CYP2D6* の変異遺伝子数と、Cとその代謝物の定常血漿中濃度およびC/DC比(脱メチル化率)、DC/HDC比(水酸化率)との関係を分析した。
- 2) Cとその代謝物の定常血漿中濃度・C/DC比・DC/HDC比に対する年齢、性別、*CYP2C19*・*CYP2D6*の変異遺伝子数の影響を調べるために重回帰分析を行った。

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

### 【結果】

Cとその代謝物であるDC、HC、HDC血漿中濃度には大きな個体差が認められ、各血漿中濃度を体重あたり投与量で補正してもなお10-30倍の個体差を認めた。C/DC比には約28倍、DC/HDC比では

約5.6倍の個体差を認めた。各変異遺伝子の出現頻度はCYP2C19\*2=27.5%、CYP2C19\*3=12.8%、CYP2D6\*5=2.9%、CYP2D6\*10=43.1%であった。

CYP2C19 変異遺伝子 (CYP2C19\*2、CYP2C19\*3) の数に従って3群に分け、体重あたり投与量で補正したC血漿中濃度の差異について検討した結果、変異遺伝子を持たない群 (0群) (N=18)で $57.4 \pm 23.7$ ng/mL/mg/kg、変異遺伝子を1つ持つ群 (1群) (N=25)で $81.2 \pm 53.5$ ng/mL/mg/kg、変異遺伝子を2つ持つ群 (2群) (N=8)で $100.8 \pm 79.3$ ng/mL/mg/kgであり、0群と比較して1群、2群はともに有意に高い値を示した( $p < 0.05$ )。C/DC比は0群で $0.81 \pm 0.39$ 、1群で $1.17 \pm 0.70$ 、2群で $1.36 \pm 0.98$ であり、0群と比較して1、2群ではともに高い値を示した( $p < 0.05$ )。

また、CYP2D6 変異遺伝子(CYP2D6\*5、CYP2D6\*1) の数に従い3群に分けた場合のDC/HDC比は変異遺伝子を持たない群(0群)(N=13)で $1.94 \pm 0.50$ ng/mL/mg/kg、変異遺伝子を1つ持つ群(1群)(N=29)で $1.77 \pm 0.80$ ng/mL/mg/kgであり、変異遺伝子を2つ持つ群(2群)(N=9)で $1.72 \pm 0.32$ ng/mL/mg/kgであり、0群と比較して1群、2群ともに有意差はなかった。

変異遺伝子の数、年齢、性差を独立変数として、log(体重あたり投与量で補正したC血漿中濃度)、log(C/DC)、log(DC/HDC)を従属変数として、重回帰分析を行った。log(C/DC)を有意に説明できる変数はCYP2C19 変異遺伝子の数( $p=0.004$ )と年齢( $p=0.016$ )であった。

( $\log(C/DC) = -0.436 + 0.162 \times (\text{CYP2C19 変異遺伝子数}) + 6.20 \times 10^{-3}(\text{年齢})$ 、 $r=0.49$ )。log(体重あたり投与量で補正したC血漿中濃度)、log(DC/HDC)については有意に説明できる変数がなかった。

#### 【考 察】

CYP2C19 の変異遺伝子を持つ個体では変異遺伝子を持たない個体に比して、C血漿中濃度が有意に上昇し、脱メチル化能が有意に低いことがわかった。よって副作用の発現を未然に防ぎ、投与量を設定するうえでもCYP2C19 変異遺伝子の検出は有用である。

#### 【結 論】

三環系抗うつ薬であるCの代謝には大きな個体差が存在し、遺伝的多型性を示すCYP2C19 遺伝子の変異遺伝子の存在がこの個体差の一因と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

三環系抗うつ剤クロミプラミンの代謝で見られる大きな個体差は、シトクロムP450(CYP)系の脱メチル化酵素CYP 2C19と水酸化酵素CYP2D6の遺伝的多型性が関わりと想定されている。本研究は、日本人におけるクロミプラミンの代謝とCYP 2C19・CYP 2D6遺伝子型との関係を調べたものである。

滋賀医科大学附属病院で加療を受けた患者51名(男18・女33)を対象として、クロミプラミン・脱メチル化活性体・水酸化代謝物の血中濃度を測定するとともに、血中のDNA変異遺伝子数を解析し、年齢・性別・体重・薬物投与量などを含めて重回帰分析を行った。

その結果、脱メチル化酵素CYP 2C19の変異遺伝子の存在が、クロミプラミン代謝の個体差の一因であると分かった。本研究は、日本人うつ病患者に対するクロミプラミンの投与量設定と副作用回避に関し、遺伝子情報に基づくオーダーメイド治療の重要性を指摘した点において、博士(医学)の授与に値するものと考えられた。