

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2016.3) 16:15-16.

平成25・26年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 4) パーキンソン病薬物治療における薬物動態関連遺伝子情報応用の検討

山本 譲

4) パーキンソン病薬物治療における薬物動態関連遺伝子情報応用の検討

研究代表者 山本 譲

【目的】

パーキンソン病は、我が国において認知症に次いで発生頻度の高い神経変性疾患であり、黒質線条体におけるドパミン神経細胞の選択的な変性、脱落が原因と考えられている。近年、iPS細胞移植などの新技術の利用による根治治療が話題を集めているが、実現までにはまだ相当な年数を要する為、既存の薬剤を効率的に投与せざるを得ず、より適正な使用方法を検討し続けていく必要がある。現在、パーキンソン病治療の主流は、L-dopa やドパミンアゴニスト投与を中心とした薬物療法であり、病態の進行に応じて、ドパミン遊離促進薬、MAO-B阻害薬、COMT阻害薬、L-dopa賦活薬等種々の薬剤が併用される。我々が現在進行している臨床研究においても、半数以上の患者がL-dopa製剤と他剤を併用しているのが現状である。それらの投与量設定においてはガイドラインや経験則を基に処方され、患者の臨床症状改善状況や副作用発現状況を確認しながら投与量を調節し、投与薬剤の変更を行っているのが現状である。また50～60代で発症することから、薬物治療期間が長く、病態の進展に応じてさまざまな薬物治療における問題が生じてくるのが特徴である。

パーキンソン病治療薬の体内動態においては個人差が大きいという報告が多く、我々のこれまでの研究もそれを示唆している。その原因として吸収や代謝に関与する分子の遺伝子変異が挙げられる。パーキンソン病治療薬の中でもL-dopaは、現在においても中心的な役割を担っている。しかし、L-dopaを長期間使用することにより病態の進行と相まって薬効が減弱し、wearing-offの発現等が問題となってくる。近年本邦で

も使用されているエンタカポンは、末梢のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) を阻害し、L-dopaの最高血中濃度 (C_{max}) に変化を与えずに、半減期 ($t_{1/2}$) を延長させ、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を増大させるという特徴を持ち、wearing-offの改善に有効とされている。しかし、臨床的にはエンタカポンが有効な例と無効な例が存在することが知られている。また、COMTは遺伝子変異 (Val158Met) により酵素活性が低下することが報告されている。そこで、L-dopaおよびその代謝物である3-O-methyldopa (3-OMD) の血中濃度に及ぼすエンタカポンおよびCOMTの遺伝子多型の影響を検討することを目的とした。

【方法】

パーキンソン病患者10名、レビー小体型認知症患者1名を対象とした。内訳は男8名、女3名、平均年齢74.0±6.56歳、罹病期間1～8年、Hohen-Yahr2-5、通常のL-dopa内服量は0～600mg/dayであった。これらの患者にL-dopa (100mg) 単独またはL-dopa (100mg) とエンタカポン (100mg) を同時に服用し、服薬前と服薬後に経時的に静脈血を採取し、L-dopaおよび血中濃度をHPLC-ECDにより測定した。COMTの遺伝子多型はtetra-primer ARMS-PCR法により調べた。本研究は旭川医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

【結果と考察】

COMTの遺伝子型は、高活性型の野生型 (H/H) が6例、ヘテロ型の変異 (H/L) が4例および低活性型のホモ型 (L/L) が1例であった。エンタカポンの投与によるL-dopaのAUC₀₋₄の変化については、H/H群で約1.7倍、H/L群で約1.3倍の増加傾向が見られたが、L/Lの1例ではほとんど変化が見られなかった。また、3-OMDの濃度増加 (ΔC_{3-OMD}) は、L-dopa単独投与時はL/L < H/L < H/Hの順で増加したが、エンタカポン併用時は、全ての遺伝子型で増加は抑制されていた。このことにより、エンタカポンがL-dopaおよび3-OMDの血中濃度に及ぼす影響は、COMT遺伝子多型により変動を受けることが示唆された。3-OMDは、血液脳関門 (BBB) においてL-dopaと脳への輸送が競合するため、エンタカポンによりL-dopaから3-OMDへの代謝を阻害することはL-dopaの脳移行性を改善するとされている。遺伝子型の違いにより代謝物の増加

抑制率が異なることから、COMT の遺伝子多型情報はパーキンソン病薬物治療における有用なバイオマーカーとなる可能性が考えられた。