

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	山 本 譲
-------	-----	-----	-------

学 位 論 文 題 目

Impact of the Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism on the Pharmacokinetics of L-dopa and its Metabolite 3-O-Methyldopa in Combination with Entacapone
(エンタカポン併用下におけるL-dopaおよびその代謝物である3-O-メチルドパの体内動態に及ぼすカテコール-O-メチルトランスフェラーゼVal158Met遺伝子多型の影響)

共 著 者 名

大村友博、笠茂紗千子、山本将太、川田将義、米澤 淳、樽野陽亮、遠藤寿子、
相澤仁志、澤本伸克、松原和夫、高橋良輔、田崎嘉一

Journal of Neural Transmission
128巻：27頁-36頁、2021年

研 究 目 的

COMT阻害薬エンタカポンは、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。COMTの酵素活性は、遺伝子多型Val158Metの影響を受け、エンタカポンの治療効果もその影響を受けることが知られている。COMT遺伝子多型の民族間の違いはよく知られており、特にアジア圏では欧米圏と比較し、低活性型 (L/L) の遺伝子型がまれであり、高活性の野生型 (H/H) とヘテロ型 (H/L) が優勢である。しかしながら、アジア圏で割合が多いヘテロ型 (H/L) について、エンタカポンがL-dopaの体内動態に及ぼす影響について解析した報告はない。

3-O-Methyldopa (3-OMD) はL-dopaの主要な代謝物であり、COMTの作用によって生成され、パーキンソン病 (PD) の薬物療法に好ましくない影響を与えることが知られているが、これまでにCOMTVal158Met多型がエンタカポン投与後の時間依存的な3-OMD血中濃度推移に及ぼす影響を解析した研究はない。そこで本研究では、L-dopaとその代謝物である3-OMDの薬物動態を評価することで、COMTVal158Met遺伝子多型がエンタカポンの効果に与える影響を検討した。

材 料 ・ 方 法

パーキンソン病患者54名（旭川医科大学病院25名、京都大学29名）を対象とし、非盲検シングルシーケンスクロスオーバー試験を実施した。L-dopa投与試験は2日間に分け、1日目はL-dopa 100 mgのみ、別の日にはL-dopa 100 mg + エンタカポン100 mgを投与した。L-dopaおよび3-OMD血中濃度を経時的に測定し、それぞれの体内動態解析を行った。同時に、COMTVal158Met遺伝子多型の判定を行った。L-dopaおよび3-OMDの体内動態パラメータは、モーメント解析法により算出した。

成 績

54名の患者のうち、24名（44.4%）がCOMT野生型（H/H）であり、23名（42.6%）がヘテロ型（H/L）、7名（12.9%）が低活性型（L/L）であった。

エンタカポンは、H/H群、H/L群、L/L群の患者において、L-dopaのAUC_{0-4h}をそれぞれ1.4倍、1.3倍、1.1倍に増加させた。AUC_{0-4h}の増加比は、H/H群がL/L群に比べて高い傾向にあったが、有意ではなかった（ $p = 0.079$ ）。エンタカポン投与後のAUC_{0-infinity (inf)}は、H/H群（ $p < 0.001$ ）、H/L群（ $p < 0.001$ ）、L/L群（ $p < 0.05$ ）で有意な増加が認められた。AUC_{0-inf}増加比を3群間で比較したところ、H/H群ではH/L群、L/L群に比べて有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。

トラフ3-OMD血中濃度は、H/H群、H/L群、L/L群でそれぞれ 2.37 ± 2.80 、 1.75 ± 1.57 、 1.80 ± 1.00 $\mu\text{g/mL}$ であり、各群間に有意差はなかった。トラフ3-OMD血中濃度/L-dopa1日投与量比（C/D比）は、H/H群で高い傾向が見られたが、群間の差は有意ではなかった。エンタカポン非投与時のL-dopaの投与後における3-OMD濃度の増加（ $\Delta C_{3\text{-OMD}}$ ）は、 $L/L < H/L < H/H$ の順に増加した。これに対応して、エンタカポン非投与時のL-dopa投与後0-4時間の $\Delta C_{3\text{-OMD}}$ AUCを比較すると、H/H群のAUCは他の2群よりも高い傾向にあったが、有意ではなかった。L-dopaとエンタカポンを同時に投与した場合、L-dopaのみを投与した場合と比較して、すべての遺伝子型で3-OMDの増加が抑制された。

考 案

今回の研究では、H/L（43%）とH/H（44%）の遺伝子型を持つ患者の割合が多かった。L-dopaのAUC_{0-inf}は、H/L群に比べてH/H群ではエンタカポンとの併用で有意な増加が認められた。同様に、各群間に有意な差は認められなかったが、エンタカポンを投与したL-dopaのAUC_{0-4h}も高く、 $L/L < H/L < H/H$ 群の順で増加する傾向が見られた。以前の研究は、H/HとL/Lの遺伝子型の結果のみであり、H/Lの遺伝子型を持つ患者の結果は観察されなかった¹⁾。今回の結果は、H/L遺伝子型の患者のL-dopa投与量を決定するための新たな知見となる。

また、L-dopa投与後の3-OMDのde novo産生は、遺伝子型にかかわらずエンタカポンの併用によりほぼ完全に抑制されることが明らかとなった。さらに、100mgの低用量であるエンタカポン投与

でH/H群でも3-OMDの産生を抑制するのに十分であることがわかった。3-OMDがPDの臨床経過に及ぼす悪影響が明らかになってきていることから³⁾、遺伝子型にかかわらず、すべての患者において3-OMDの蓄積を抑制することが不可欠である。3-OMDはBBBでの輸送においてL-dopaと競合するため、エンタカポンによってL-dopaの3-OMDへの代謝が阻害されれば、L-dopaの脳への透過性が向上すると考えられる。したがって、今回の結果はすべての患者でのCOMT阻害の必要性を示唆している。今回の研究では、安全性を考慮してL-dopaの用量を100mgと比較的低用量に設定したため、運動反応の改善効果は検討できなかった。したがって、250 mgなどの十分なL-dopa用量で運動反応の改善効果を評価することが今後の検討課題である。

今回の研究結果は、COMT Val158Met多型がCOMT阻害薬の用量調整のための有用なバイオマーカーとなりうることを示した。

結 論

(1) L-dopaの血中濃度 AUC_{0-inf} について、H/L遺伝子型の患者よりもH/H遺伝子型の患者において増加率が大きいことを明らかにした。

(2) L-dopa投与時の ΔC_{3-OMD} の産生は、遺伝子型 (H/H、H/L、L/L) にかかわらず、すべての患者でエンタカポンの併用により効果的に抑制されることを明らかにした。

引 用 文 献

1. Corvol J-C, Bonnet C, Charbonnier-Beaupel F et al. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol.* 69 (2011) 111-118.
2. Finberg JPM. Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 126 (2019) 433-448.
3. Lee ESY, Chen H, King J, Charlton C. The role of 3-O-methyldopa in the side effects of l-dopa. *Neurochem Res.* 33 (2008) 401-411.

参 考 論 文

1. Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, Sakaguchi T, Kimura N, Ohtaki K, Ono T, Suno M, Asari M, Ohkubo T, Noda T, Awaya T, Shimizu K, Matsubara K. Meloxicam ameliorates motor dysfunction and dopaminergic neurodegeneration by maintaining Akt-signaling in a mouse Parkinson's disease model. *Neurosci Lett.* 521 (2012) 15-9.
2. Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, Noda T, Kamiyama N, Yoshida K, Satomi M, Sakaguchi T, Asari M, Ohkubo T, Shimizu K, Matsubara K. Oxycam structure in non-steroidal anti-inflammatory drugs is essential to exhibit Akt-mediated neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced cytotoxicity. *Eur J Pharmacol.* 676 (2012) 57-63.