

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月21日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791109

研究課題名（和文） ナルコレプシー治療薬モダフィニルの有効性の性差と遺伝子多型による差異に関する検討

研究課題名（英文） Examination for effects of Dimorphism on the response to modafinil and methylphenidate

研究代表者

菊池 結花（ KIKUCHI YUKA ）

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：20534093

研究成果の概要（和文）：モダフィニルに効果の性差と COMT の遺伝子多型による差異に関する報告(Dauvillriers2001, 2002)の追試を日本人に行った。治療のアルゴリズム上では第二選択薬であるリタインについても、同様の検討を行っている。約 50 例の症例について、遺伝子多型に関しては、COMT(158 Val/Met)に加えて、orexin2 receptor (1246G>A), clock gene (3111 T>C), BDNF (66 val/met)を検討した。またナルコレプシーは特異的な HLA 型を持つことが報告されているために、HLA 遺伝子型の DRB1*1501、DQB1*0602 の有無についても検討した。orexin2 receptor 1246G>A については、32 例のうちで G/G, 28/32, G/A, 4/32 であった。clock 3111 T>C については、T/C, 10/32, T/T, 22/32 であった。COMT 158 については、Val/Met, 22/32, Val/Val, 9/32, Met/Met, 1/32 であった。BDNF val66met については、Val/Met, 23/32, Val/Val, 5/32, Met/Met, 4/32 であった。HLA typing に関しては、脱力発作のあるナルコレプシーでは、95% の症例で HLA-DRB1*1501、HLA-DQB1*0602 が陽性であったが、少数ではそれ以外の症例もみられた。また治療薬の違いについて、HLA typing とモダフィニル vs メチルフェニデートで比較したところ、HLA-DRB1*0901：メチルフェニデート処方患者が有意に多い（ $p<0.05$ ）、HLA-DQB1*0301：モダフィニル処方患者が有意に多い（ $p<0.05$ ）、HLA-DQB1*0303：メチルフェニデート処方患者が有意に多い（ $p<0.05$ ）の結果が得られたので、今後は症例数を増やして検討を継続したい。今までのところ、COMT 多型に関しては、診断名や処方薬に対する有意な影響は認められてない。

研究成果の概要（英文）：Since, Dauvillriers et al. (2002) reported that a sexual dimorphism in COMT activity affects the response to modafinil (first line medication), we planned to re-examine it in the Japanese population. In addition, we also examined methylphenidate, which is a second line medication. We examined gene polymorphism of COMT(158 Val/Met), orexin2 receptor (1246G>A), clock gene (3111 T>C) and BDNF (66 val/met) in about 50 subjects with narcolepsy or idiopathic hypersomnia. It is reported that narcolepsy presents tight associations with a specific HLA genes (DQB1*0602, DRB1*1501), so these genes were also tested. As for orexin2 receptor (1246G>A), 87.5% were G/G and 12.5% were G/A. As for clock gene (3111 T>C), 31.2% were T/C and 68.7% were T/T. As for COMT(158 Val/Met), 68.7% were Val/Met, 28.1%

were Val/Val and 3.1% were Met/Met. As for BDNF (66val/met), 71.9% were Val/Met, 15.6% were Val/Val and 12.5% were Met/Met. As for HLA typing, 95% patients with narcolepsy-cataplexy had HLA-DRB1*1501 and DQB1*0602. Considering about the HLA typing and medications, majority of subjects who have DRB1*0901 were treated with methylphenidate ($p<0.05$). Majority of subjects who have DQB1*0301 were treated with modafinil ($p<0.05$). Majority of subjects who have DQB1*0303 were treated with methylphenidate ($p<0.05$). In regard to COMT polymorphism, there were no significant effects on the diagnosis, medications and HLA typing.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：薬理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経学

キーワード：ナルコレプシー、モダフィニル、メチルフェニデート、遺伝子多型、血中濃度

1. 研究開始当初の背景

ナルコレプシーは過眠症の代表的な疾患であり、日本では世界で最も高率な有病率が報告されており、およそ 600 人に 1 人が発症すると報告されている。ナルコレプシーの治療薬は長年リタリンが用いられてきたが、耐性や依存性の問題があり、うつ病への適応は削除され、ナルコレプシーへの投与においても、登録医師と登録薬局のみに制限が加えられている。2007 年より日本でもモダフィニルをナルコレプシーの患者で使うことが出来るようになった。欧米では既にモダフィニルが第一選択薬であり、耐性や依存性の面でより有利と考えられる。リタリンは現在では治療のアルゴリズム上では第二選択薬である。モダフィニルの効果については、男性より女性の方がより低用量で有効であることと、COMT の多型により、有効性に差があること

がヨーロッパから報告されている (Dauvillriers2001, 2002)。しかしながら、日本人においての、データは今まで報告されていない。

2. 研究の目的

モダフィニルに効果の性差と COMT の遺伝子多型による差異に関する報告 (Dauvillriers2001,2002) の追試を日本人において行うことを計画している。また昨年までは第一選択薬であり現在は治療のアルゴリズム上では第二選択薬であるリタリンについても、検討を行う予定である。その結果により、遺伝薬理的な背景を踏まえたテーラーメイド医療を将来的には可能にしたい。

3. 研究の方法

モダフィニルの治療効果を予測する要因を

見つけ出すためにまずは、血中濃度と治療効果の関係を明らかにしなければならない。モダフィニル及びリタリンの血中濃度を測定し、遺伝薬理学的手法を用いて、COMT、MAO、CYP、ABC、ドパミントランスポーターの遺伝子多型を検討する。

加えて、治療開始前の臨床検査データを検討して、ナルコレプシーでの脱力発作の有無、終夜脳波検査 (PSG) の結果、反復入眠潜時検査 (MSLT) での入眠潜時、入眠直後のレム睡眠 (SOREMPs) の有無、レム潜時、HLA タイピング、髄液オレキシン値を詳細に検討する。

新患の患者においても、上記と同様な臨床検査を行い、モダフィニルかリタリンの治療を開始し、用量が決まった時点で採血等を行う。また、それぞれの治療薬による反応性を質問紙法により数値化して把握する。

4. 研究成果

約 50 例の症例について、遺伝子多型に関しては、COMT (158 Val/Met) に加えて、orexin2 receptor (1246G>A), clock gene (3111 T>C), BDNF (66 val/met) を検討した。またナルコレプシーは特異的な HLA 型を持つことが報告されているために、HLA 遺伝子型の DRB1*1501、DQB1*0602 の有無についても検討した。orexin2 receptor 1246G>A については、32 例のうちで G/G, 28/32, G/A, 4/32 であった。clock 3111 T>C については、T/C, 10/32, T/T, 22/32 であった。COMT 158 については、Val/Met, 22/32, Val/Val, 9/32, Met/Met, 1/32 であった。BDNF val66met については、Val/Met, 23/32, Val/Val, 5/32, Met/Met, 4/32 であった。HLA typing に関しては、脱力発作のあるナルコレプシーでは、95% の症例で HLA-DRB1*1501、HLA-DQB1*0602 が陽性であったが、少数ではそれ以外の症例もみら

れた。また治療薬の違いについて、HLA typing とモダフィニル vs メチルフェニデートで比較したところ、HLA-DRB1*0901 : メチルフェニデート処方患者が有意に多い ($p < 0.05$)、HLA-DQB1*0301 : モダフィニル処方患者が有意に多い ($p < 0.05$)、HLA-DQB1*0303 : メチルフェニデート処方患者が有意に多い ($p < 0.05$) の結果が得られたので、今後は症例数を増やして検討を継続したい。今までのところ、COMT 多型に関しては、診断名や処方薬に対する有意な影響は認められてない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Yuya Takahashi, Yuka Kikuchi, Takashi Kanbayashi, Hanazono Akira, Shunichiro Abe, Shinobu Iwaki, Ko Tsutsui, Hideka Suda, Fumi Maruyama, Tetsuo Shimizu. A case with hypocretin (orexin) deficient narcolepsy, Parkinson's disease and severe psychosis was successfully treated by modified electro-convulsive therapy. Akita J Med, 査読有、38 巻 2 号、81-84、2011
- ② Yuka Kikuchi, Amane Mori, Rie Hosokawa, Hideka Suda, Ko Tsutsui, Takashi Kanbayashi, Tetsuo Shimizu. Progress report of Japanese patient with schizophrenia treated with Clozapine. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 査読有、19 巻、174、2011
- ③ 筒井幸, 菊池結花, 森朱音, 湯浅稚子, 三上学, 神林崇, 田中恵子, 清水徹男、診断確定までに約 8 年を要した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 症例、精神科、査読有、18 巻 6 号、683-686、

〔学会発表〕（計 8 件）

①菊池 結花、森 朱音 須田 秀可 竹島 正浩 湯浅 稚子、細川 里絵 筒井 幸 神林 崇 清水 徹男、クロザピン投与中に肝機能障害を生じた症例、第 107 回日本精神神経学会、2011. 10. 26、ホテル・グラン・パシフィック・ル・ダイバ、ホテル日航東京

②菊池 結花、森 朱音 須田 秀可 竹島 正浩 湯浅 稚子、細川 里絵 筒井 幸 神林 崇 清水 徹男、クロザピン投与中に脳波異常を認めた治療抵抗性統合失調症の 2 症例、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会、2011. 10. 27、京王プラザホテル

③Hosokawa K, Hosokawa R, Tokunaga J, Iwaki S, Sagawa Y, Kikuchi Y, Maruyama F1, Tanaka K2, Kanbayashi T, Shimizu T, NMDA RECEPTOR ANTIBODY POSITIVE CASES WITH HYPOCRETIN DEFICIENT NARCOLEPSY AND SEVERE PSYCHOSIS、APSS2010、2010. 6. 7、HenryB Gonzalez Convention Center

④Ito W, Kanbayashi T, Kodama T, Kikuchi Y, Arii J, Shimizu K, Aizawa R, Chiba S, Yano T, Shimizu T、EVALUATION OF CSF HISTAMINE IN THE PATIENTS WITH NARCOLEPSY OR VARIOUS DISEASES. Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 2010. 6. 7, San Antonio, TX, USA.

⑤Ito W, Shimizu K, Ito SU, Wakasa M, Narita E, Suda H, Kikuchi Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Shimizu T、THE EVALUATION OF PHYSICAL AND COGNITIVE FUNCTIONS, AROUSAL LEVELS AND MOODS IN HEALTHY UNIVERSITY STUDENTS AFTER ZALEPLON ADMINISTRATION. Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 2010. 6. 7, San Antonio, TX, USA.

⑥細川敬輔、細川里絵、木澤哲也、伊東若子、徳永純、岩城忍、佐川洋平、菊池結花、丸山史、松渕浪子、田中恵子、神林崇、清水徹男、精神症状を認め抗NMDAR抗体陽性のナルコレプシーの 2 例、日本睡眠学会第 35 回定期学術集会、2010. 7. 1、名古屋国際会議場イベントホール

⑦菊池結花、森朱音、須田秀可、清水徹男、クロザピン投与初期に肝機能障害を生じた症例、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、2010. 9. 17、仙台国際センター

⑧Takemura T, Kanbayashi T, Takemura F, Kikuchi Y, Shimizu T, et al、WHAT DOES THE INTERMEDIATE VALUE OF CSF OREXIN IN HYPRSOMNIA PATIENTS SUGGEST ? SLEEP 2009, 23rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 2009. 6. 9、Seattle, Washington

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊池 結花 (KIKUCHI YUKA)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：20534093

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：