

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590176

研究課題名(和文)パーキンソン病におけるLドパの個別化処方設計への研究

研究課題名(英文)Individualized L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease

研究代表者

松原 和夫 (Matsubara, Kazuo)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20127533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)の治療ではLドパは大変有効であるが、長期投与に伴うウェアリング・オフは最も改善すべき問題である。本研究ではLドパ長期投与に伴う薬物動態の変化と遺伝的要因を明らかにする目的で以下の検討を行った。

PD患者に、Lドパ単独あるいはLドパとエンタカポン(Lドパ代謝酵素COMTの阻害薬)を併用した場合のLドパ血中濃度と、COMT遺伝子多型が及ぼす影響について検討した。Lドパの血中濃度下面積はCOMTの活性が低い遺伝子多型の場合、エンタカポン投与でも変化しないことが示唆された。よってエンタカポンがLドパ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考えられた。

研究成果の概要(英文)：L-dopa remains the gold standard for treating Parkinson's disease (PD); however, long-term L-dopa treatment is associated with motor adverse effects, particularly wearing-off. Entacapone prevents catechol-O-methyltransferase (COMT) from metabolizing L-dopa into 3-methoxy-4-hydroxy-L-phenylalanine in the periphery and ameliorates wearing-off in patients with PD treated with L-dopa for a prolonged period. In the present study, we examined whether the blood concentration of L-dopa was affected by COMT gene polymorphisms in patients taking L-dopa concomitantly with entacapone.

We demonstrated that entacapone did not change the area under the blood concentration-time curve of L-dopa in PD patient who had a low-activity COMT gene. This result suggests that the blood concentration of L-dopa taken concomitantly with entacapone is affected by the COMT gene polymorphism.

研究分野：臨床薬学

キーワード：パーキンソン病 L-dopa ウェアリング・オフ COMT遺伝子多型 エンタカポン

1. 研究開始当初の背景

(1)パーキンソン病治療において、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、L-dopa 長期療法による特有の有害反応であるウェアリング・オフ現象の発現等が問題となってくる。

(2)ウェアリング・オフ現象は、効果治療域が狭小化することでオフ状態になりやすくなり、その結果L-ドパの効果時間が短くなることであり、最も改善すべき問題点である。つまり、現時点でのパーキンソン病治療の最大の課題は、L-dopa が有効な期間を少しでも長くすることであると言える。

(3)本邦でも使用されているエンタカポンは、末梢の L-dopa 代謝酵素であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) を阻害し、L-dopa の最高血中濃度に変化を与えずに、半減期を延長させ、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、ウェアリング・オフ現象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。

2. 研究の目的

本研究では、L-dopa 長期投与に伴う薬物動態の変化 (pharmacokinetics) と、薬物動態に關与する遺伝的要因 (pharmacogenetics) との關連を明らかにし、個々の患者に最適な L-dopa 療法 (併用薬を含む) の設計 (患者個別化薬物療法) の開発を目的とし、以下の検討を行った。

(1)L-dopa 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。

(2)L-dopa の代謝物である 3-O-methyldopa (3-OMD) の血中濃度を測定し、エンタカポンおよび COMT の遺伝子多型が血中濃度に与える影響について検討する。

3. 研究の方法

(1)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。

(2)内訳は男性 8 名、女性 3 名、平均年齢 74.0 ± 6.56 歳、罹病期間 1-8 年、Hohen-Yahr ステージ 2-5、通常治療中の L-dopa 内服量は 0-600 mg/day であった。

(3)上記の患者に L-dopa (100 mg) 単独または L-dopa (100 mg) とエンタカポン (100 mg) 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 COMT による代謝物の 3-OMD 血中濃度を HPLC-ECD 法により測定した。各患者における両テストは、3 日以上の間隔を空けて行った (表 1)。

(4)COMT の遺伝子多型判定は、tetra-primer ARMS-PCR 法を用いた。

なお、本研究は倫理委員会の承認を経て行った。

・試験条件: 11時間以上の絶食下、AM8:30より開始。試験中は水、お茶のみ 飲用可能。
・服用薬 エンタカポン(-)(ET(-)): メネシット® 100mg 1錠 (L-dopa 100mg / カルビドパ10mg)
エンタカポン(+)(ET(+)): メネシット® 100mg 1錠 + コムタン® 100mg 1錠 (L-dopa 100mg / カルビドパ10mg / エンタカポン 100mg)
・採血時間: 内服直前および内服後 30、60、120、180、240分
・血中濃度測定法: HPLC-ECD法 (L-dopa、3-OMD)
・薬物体内動態解析法: モーメント解析法 (AUC)
・遺伝子多型判定法: Tetra-primer ARMS-PCR法 (ARMS: Amplification Refractory Mutation System)

表 1. 試験条件

4. 研究成果

(1)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。

(2)エンタカポン投与による L-dopa の AUC_{0-4h} の変化については、H/H 群および H/L 群では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。

(3)L-dopa の代謝産物 3-OMD について検討したところ、L-dopa 単独投与時は $L/L < H/L < H/H$ の順で 3-OMD の AUC_{0-4h} は増加したが、エンタカポン併用時は全ての遺伝子型で濃度の増加は抑制されていた。

(4)以上のことから、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。アジア圏では欧米に比べ、COMT 遺伝子において低活性型のホモ型 (L/L) の割合が少なく、ヘテロ型の変異 (H/L) を持つ人の割合が大きいため、今後はエンタカポンの各遺伝子型における臨床的有用性について更なる検討が必要であると考える。

(5) 遺伝子型の違いにより L-dopa 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示唆された。

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5件)

1. Hashi S, Yano I, Shibata M, Masuda S, Kinoshita M, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Matsubara K. "Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in Japanese patients with epilepsy." *Eur J Clin Pharmacol.* 71: 51-8 (2015). DOI: 10.1007/s00228-014-1773-z.
2. Yoshimatsu H, Yonezawa A, Yao Y, Sugano K, Nakagawa S, Omura T, Matsubara K. "Functional involvement of RFVT3/SLC52A3 in intestinal riboflavin absorption." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 306: G102-10 (2014). DOI: 10.1152/ajpgi.00349.2013.
3. Yao Y, Yonezawa A, Yoshimatsu H, Omura T, Masuda S, Matsubara K. "Involvement of riboflavin transporter RFVT2/SLC52a2 in hepatic homeostasis of riboflavin in mice." *Eur J Pharmacol.* 714: 281-7 (2013). DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.07.042.
4. Omura T, Kaneko M, Okuma Y, Matsubara K, Nomura Y. "Endoplasmic reticulum stress and Parkinson's disease: the role of HRD1 in averting apoptosis in neurodegenerative disease." *Oxid Med Cell Longev.* 2013: 239854 (2013). DOI: 10.1155/2013/239854.
5. 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: 15-9 (2012). DOI: 10.1016/j.neulet.2012.05.045.

[学会発表](計7件)

1. 笹岡美和 他「オキシカム系 NSAIDs は ER ストレス抑制を介して MPP+ 毒性を軽減する」第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会合同年会、2014 年 9 月 29 日-10 月 1 日、奈良県文化会館・奈良県新公会堂(奈良)
2. 米澤淳 他「リボフラビントランスポーター RFVT 変異による希少疾患 BVVLS の発症」医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2014 年 6 月 28 日-29 日、ビックサイト TFT ホール(東京)
3. Sugano K 他 "Functional analysis of riboflavin transporter 2 (RFVT2/SLC52A2) polymorphisms in patients with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome (BVVLS)" 第 7 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2013 年 11 月 23 日-24 日、東北大学片平キャンパスさくらホール(仙台)
4. Tasaki Y 他 "Mammalian target of rapamycin (mTOR) mediates neuroprotection by oxycam non-steroidal anti-inflammatory drugs against MPP+-induced SH-SY5Y cell death", *Neuroscience* 2013, 2013 年 11 月 9 日-13 日 (San Diego)
5. 田崎嘉一 他「Myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) は SH-SY5Y 細胞の MPP+ 誘発アポトーシスに対して保護作用を持つ」日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 27 日-30 日、パシフィコ横浜(横浜)
6. 坂口智己 他「Polyphenol oxidase (PPO) 含有食品中で起こるレボドパ分解に対する pH の影響および分解抑制剤の探索」日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 27 日-30 日、パシフィコ横浜(横浜)
7. Tasaki Y 他 "Oxycam non-steroidal anti-inflammatory drugs ameliorate motor dysfunction and dopaminergic degeneration by maintaining Akt-signaling in a mouse Parkinson's disease model", *Neuroscience* 2012, 2012 年 10 月 13 日-17 日 (New Orleans)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松原 和夫 (Matsubara Kazuo)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：20127533

(2)研究分担者

米澤 淳 (Yonezawa Atsushi)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90452341

福土 将秀 (Fukudo Masahide)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60437233

(平成25年度まで)

大村 友博 (Omura Tomohiro)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00439035

(平成25年度から)

中川 俊作 (Nakagawa Shunsaku)

京都大学・医学研究科・その他

研究者番号：50721916

(平成26年度から)