

精神疾患個別化治療開発のための 治療薬体内動態の個人差に関する研究

薬学専攻 薬物動態学研究室 大久保 真穂

【論文内容の要旨】

統合失調症やうつ病といった精神疾患は治療薬貢献度が高い一方、治療満足度は依然として低い。治療効果の上がない一因として実臨床における治療薬体内動態に個人差が生じていることが考えられる。本研究では精神疾患個別化治療の開発を目標とし、主に代謝酵素に着目して治療薬体内動態の個人差に影響を与える因子について解明することを目的とした。

代謝酵素活性変動の各医薬品代謝消失への影響を、ヒト由来酵素源と患者由来血液試料を用いて調べた結果、抗精神病薬オランザピンおよびリスペリドンは主代謝経路に複数の酵素が関与していることが示され、単独因子の影響が認められず、複合的要因により代謝消失に影響を及ぼすことが推察された。一方、抗うつ薬ミルタザピンでは2つの主代謝経路にはそれぞれ単一の主要代謝酵素が存在していることが明らかとなり、これら酵素の遺伝子多型や併用薬による酵素活性変動が本薬代謝消失へ影響を及ぼすことが示された。

本知見を基盤情報とし、個人に合わせた正しい治療薬の選択および適切な用量の決定により、高頻度で出現する精神疾患治療薬の副作用リスクを軽減し、治療効果を最大限に発揮させることを通して、今後の精神疾患個別化治療が進んでいくものと期待される。さらに本研究で用いた手法は他の精神疾患治療薬における実臨床での患者薬物体内動態の個人差を評価する上でも有用であると考えられた。

【審査結果の要旨】

本研究は複雑化している精神疾患治療について *in vitro* および *in vivo* での両面から治療薬体内動態の個人差に関わる要因について解明したものである。本研究成果は検討した3種薬物のみならず、多くの精神疾患治療薬の個別化治療の開発に貢献することが期待できる。研究の内容、また公開試験での発表・質疑応答から、博士(薬学)論文授与者に相応しい力を有していると判定した。

平成 28 年 3 月
(主査) 水谷 顕洋
(副査) 石戸 聡
(副査) 渡邊 泰男