

博士(医学) 小平知世

論文題目

Effect of *MDR1* C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects

(健常日本人における *MDR1* C3435T 遺伝子多型のランソプラゾールに与える影響について)

論文の内容の要旨

[はじめに]

プロトンポンプ阻害薬は、逆流性食道炎や胃・十二指腸潰瘍の治療およびヘリコバクター・ピロリ菌の除菌療法の一薬物として広く使用されている。プロトンポンプ阻害薬の薬物動態 pharmacokinetics (PK) および薬力学 pharmacodynamics (PD) は、肝薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) のひとつである CYP2C19 の遺伝的多型性に依存するが、同じ多型間でも格差が認められる。近年、プロトンポンプ阻害薬の PK/PD に影響している因子として、多剤耐性遺伝子 *MDR1* (multi-drug resistance transporter gene 1) が報告されている。

MDR1 は、主に薬物を細胞内から外へ能動的に排出する細胞膜 P 糖蛋白をコードしている遺伝子である。プロトンポンプ阻害薬は *MDR1* の基質であり、小腸で吸収される際、一部は *MDR1* によって腸管外へと排出されてしまう。この *MDR1* にも遺伝子多型があり、*MDR1* 3435 部位の C から T への一塩基多型 (*MDR1* C3435T) が、*MDR1* の発現量に影響を及ぼすとする報告が多いが、一定の見解はない。そこで、今回我々は、プロトンポンプ阻害薬のひとつであるランソプラゾール内服後の胃酸抑制効果を *MDR1* C3435T 遺伝子多型別に比較検討し、*MDR1* 多型がプロトンポンプ阻害薬の胃酸分泌抑制効果に影響しているかを検討した。

[材料ならびに方法]

CYP2C19 が Rapid extensive metabolizer 群で、かつヘリコバクター・ピロリ菌陰性の健常ボランティア 15 名 (平均 22 歳、男 : 女 = 10 : 5) を対象に、*MDR1* C3435T 遺伝子多型別に、それぞれ C/C 群 5 名、C/T 群 5 名、T/T 群 5 名の 3 群に分けた。

ランソプラゾール 30 mg/日を 15 日間内服投与し、投与開始日および 15 日目の 0, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 24 時間後に採血を行い、High-performance liquid chromatography を用いて、ランソプラゾールの血中濃度を測定した。また、24 時間胃内 pH モニタリング検査も行い、*MDR1* C3435T 遺伝子多型での胃酸分泌抑制効果について比較検討した。

[結果]

ランソプラゾールの血中濃度は、投与開始日では、最高血中濃度 (C_{max}) がそれぞれ C/C 群 618、C/T 群 607、T/T 群 1248 ng/ml と、C/C、C/T 群に比べ、T/T 群で有意に高値であった (p = 0.038)。しかし、15 日目では C/C 群 1021、C/T 群 1332、T/T 群 1459 ng/ml と T/T 群で高いものの有位差は認められなかった (p = 0.423)。Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours (AUC_{0-24h}) は、投与開始日ではそれぞれ C/C 群 2506、C/T 群 2375、T/T 群 3653 ng/ml (p = 0.183)、15 日目では C/C 群 2901、C/T 群 3897、T/T 群 4654 ng/ml と

T/T 群で高いものの有意差は認められなかった($p = 0.140$)。

MDR1 C3435T 遺伝子多型の 24 時間平均胃内 pH は、投与開始日ではそれぞれ、C/C 群が 3.1、C/T 群が 3.5、T/T 群が 3.8 であった($p = 0.566$)。また、15 日目ではそれぞれ、C/C 群 4.7、C/T 群 4.5、T/T 群 4.4 であり($p = 0.737$)、*MDR1* C3435T 遺伝子多型間での差は認められなかった。

〔考察〕

本検討では、*MDR1* C3435T 遺伝子多型間で、プロトンポンプ阻害薬の胃酸分泌抑制効果は、血中濃度には影響したものの、胃内 pH には影響はなかった。この理由として、CYP2C19 の Rapid extensive metabolizer 群を対象にしたため、代謝スピードが速すぎて、胃内 pH を上昇させるだけ十分な時間体内に留まらなかった可能性がある。

興味深い事に、投与開始日と比べ、15 日目では C_{max} 値が上昇し、*MDR1* C3435T 多型間での差が減少した。ランソプラゾールは *MDR1* の基質であるだけでなく、阻害薬としての作用もあるため、経過とともに *MDR1* の活性を徐々に抑制した可能性がある。

〔結論〕

MDR1 C3435T 遺伝子多型間で、プロトンポンプ阻害薬ランソプラゾールの胃酸分泌抑制効果は、PK には影響したものの、PD には影響はなかった。臨床の場において、ランソプラゾールの投与にあたり、*MDR1* C3435T 遺伝子多型の影響は少ないものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

逆流性食道炎や胃・十二指腸潰瘍の治療およびヘリコバクター・ピロリ菌の除菌療法の一薬物として広く使用されているプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) に影響している因子として、多剤耐性遺伝子 *MDR1* (multi-drug resistance transporter gene 1) が報告されている。そこで、申請者は PPI のひとつであるランソプラゾール内服後の胃酸抑制効果を *MDR1* C3435T 遺伝子多型別に比較検討し、*MDR1* 多型が PPI の胃酸分泌抑制効果に影響しているかを検討した。

CYP2C19 rapid extensive metabolizer 群で、かつヘリコバクター・ピロリ菌陰性の健常ボランティア 15 名を対象として、*MDR1* C3435T 遺伝子多型別に、それぞれ C/C 群 5 名、C/T 群 5 名、T/T 群 5 名の 3 群に分けた。ランソプラゾール 30 mg/日を 15 日間内服投与し、投与開始日および 15 日目に薬物動態検討のために血中濃度を測定した。また、24 時間胃内 pH (pH) モニタリング検査も行い、*MDR1* C3435T 遺伝子多型での胃酸分泌抑制効果について比較検討した。ランソプラゾールの血中濃度は、投与開始日では、 C_{max} が C/C、C/T 群に比べ、T/T 群で有意に高値であったが、15 日目では有意差は認められなかった。AUC_{0-24h} は、投与開始日、15 日目ともに有意差は認められなかった。pH は、投与開始日および 15 日目で *MDR1* C3435T 遺伝子多型間での差は認められなかった。

この結果から、申請者は *MDR1* C3435T 遺伝子多型間で、ランソプラゾールの PK には影響したものの PD には影響はなく、臨床の場において、ランソプラゾールの投与にあたり、*MDR1* C3435T 遺伝子多型の影響は少ないものと考えた。

審査委員会では、*MDR1* C3435T 遺伝子多型間でのランソプラゾールの血中濃度の差を初めて詳細に検討した研究であることを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梅村 和夫
副査 川上 純一 副査 竹内 和彦