

平成 11 年度

滋賀医科大学精神科 森田幸代

留学先 Department of Medical Laboratory, Science & Technology,  
Division of Clinical Pharmacology, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Sweden (2000.5 ~ 2001.4)

#### 留学目的・研究テーマ

- ① ラトニンの CYP1A2 のプローブドラッグとしての有用性の検討
- ② ハロペリドール代謝の人種差の検討

#### 研究結果

①CYP1A2 活性とメラトニンとその主要代謝物の血漿中濃度との関係を検討し、メラトニンが CYP1A2 のプローブドラッグとして使用できるか否かについて分析した。まずメラトニンとその主要な代謝物である 6-OH メラトニンの測定を、Liquid chromatography-mass spectrometry(LC/MS)で行う方法を開発した。その後、カフェインにより CYP1A2 の Phenotyping が行われている 12 人の Healthy Volunteer に 25mg のメラトニンを投与し、メラトニンと 6-OH メラトニンの薬物動態を調べた。メラトニンの最大血中濃度は、22~312nmol/L と 15 倍近くの個体差が存在し、6-OH メラトニンには、733~5602nmol/L と 8 倍近くの個体差が認められた。メラトニンと 6-OH メラトニンの最大血中濃度到達時間は 0.5 ~2.5 時間の間で、血漿中濃度は 6-OH メラトニンの方が、メラトニンより高い値を示した。メラトニンのクリアランスと、カフェインのクリアランスには  $R_s=0.748$  で両者の間には有意な相関が認められ、メラトニン投与後、1.5 時間後のメラトニン血漿中濃度とカフェインのクリアランスとの間にも有意な相関が認められた。今回の結果より、メラトニンは、CYP1A2 のプローブドラッグとしてカフェインにかわるものとなる可能性が示唆された。

②120 人の韓国人、75 人の日本人、50 人のスウェーデン人のハロペリドール (HAL) 血漿中濃度を比較した。HAL1 日平均投与量は、韓国人 21mg/day、日本人 15mg/day、スウェーデン人 9mg/day で、平均 HAL 血漿中濃度は、韓国人 57.9nM、日本人 27.8nM、スウェーデン人 10.2nM、体重あたり 1 日投与量で補正した後も、平均 HAL 血漿中濃度は、韓国人 2.78nM/mg、日本人 1.88 nM/mg、スウェーデン人 1.24nM/mg という値を示し、韓国人はスウェーデン人と比較して 2.2 倍高い値を示し、日本人はスウェーデン人と比較して 1.5 倍高い値を示した。また、これら 3 群間には one way ANNOVA において有意な差が認められた。