

平成9年度

弘前大学医学部神経精神医学講座 古郡 規雄

留学先 Department of Medical Laboratory, Science & Technology,
Dision of Clinical Pharmacology, Huddinge University
Hospital, Karolinska Institute Sweden (1998.9～1999.8)

留学目的・研究テーマ

向精神薬の薬物代謝酵素研究

研究結果

① フルボキサミンが生体内メラトニンの代謝を阻害するが、シタロプラムはその作用がなく、その効果はフルボキサミンの CYP1A2 阻害作用によるものと考えられた。

von Bahr C, Ursing C, Yasui N, Tybring, G, Bertilsson, L, Rojdmarm, S. Fluvoxamine, but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects-an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000; 56:123-7.

② ラムの代謝は CYP2C19 に代謝物の代謝は CYP2D6 によるが、光学異性体
に分離し、その影響を調べた。S-シタロプラムは CYP2C19 活性を持つ群と持たない群では明らかに薬物動態が変化したことから S-シタロプラムに CYP2C19 が深く関与し、R-シタロプラムには他の酵素が関与することが明らかとなった。

Herrlin K, Yasui-Furukori N, Tybring G, Widen J, Gustafsson LL, Bertilsson L. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:415-21.

③ リスペリドンの代謝は CYP2D6 によるが、その代謝物は光学異性体をもつ。ヒト肝ミクロソームを用い、光学異性体代謝物にどのような酵素が関与するのかを検討した。その結果 S-9-水酸化リスペリドンは CYP2D6 が R-9-水酸化リスペリドンは CYP 3A4 が関与し、生体内では CYP2D6 が優位であることが示唆された。

Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, Facciola G, Scordo MG, Tybring G. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. Drug Metab Dispos. 2001;29:1263-8.

④ フルボキサミンは CYP2C19 と CYP1A2 の阻害作用を持つことが知られて

いるが、どの投与量から始まるのかを検討した。その結果 10mg であっても十分に CYP2C19 と CYP1A2 を阻害することがわかった。

Christensen M, Tybring G, Mihara K, Yasui-Furukori N, Carrillo JA, Ramos SI, Andersson K, Dahl ML, Bertilsson L. Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19). *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002;71:141-52.