

氏名(本籍)	中 ^{なか} 村 ^{むら} 紘 ^{こう} 一 ^{いち} (北海道)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第603号
学位授与年月日	平成2年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian population (デブリソキンおよびメフェニトインの水酸化反応の遺伝的多型性に関する人種差) (Dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 三澤章吾
副査	筑波大学教授 医学博士 中井利昭
副査	筑波大学教授 医学博士 濱口秀夫
副査	筑波大学教授 医学博士 三輪正直
副査	筑波大学教授 医学博士 山下亀次郎

論文の要旨

〈目的〉

Debrisoquin は水酸化反応によって 4-hydroxydebrisoquin へ代謝される。この代謝酵素の活性を欠いている poor metabolizer (PM) の頻度は、人種によって 1~10% と差がある。一方, mephenytoin の水酸化反応も多型性を示し, PM の頻度は、白人で 3~5% である。Debrisoquin の PM の遺伝は、メンデルの劣性遺伝による。Mephenytoin も同様であろうと推測されている。同じ水酸化反応によって代謝される debrisoquin と mephenytoin を用い、水酸化反応の遺伝的多型性の分布に、日本人と米国の白人との間で差があるかを検討した。Mephenytoin の PM の遺伝がメンデルの劣性遺伝によるとの仮説を日本人で検討した。

〈材料と方法〉

血縁関係がなく、他の薬を服用していない健常人で、日本人は筑波研究学園都市に住む18~40歳の(女性14人を含む)100人を対象とし、米国の白人は、テネシー州に住む18~50歳の(女性14人を含む)183人を対象とした。排尿後、debrisoquin またはラセミ体の mephenytoin を3日間以上の間隔をあけて経口投与し、投与後8日間の debrisoquin, 4-hydroxydebrisoquin, S-および R-mephenytoin の尿中排泄量をガスクロマトグラフィによって測定した。Debrisoquin と mephenytoin の酸化的代謝の表現型として extensive metabolizer (EM) と PM とを次の値によって決定した。Debrisoquin

については尿中未変化体と水酸化代謝物との比 (urinary metabolic ratio, MR) を用いた。S-mephenytoin の代謝は PM と EM で異なるが、R 体の代謝には両者の差がないので S-mephenytoin 4-hydroxylation の指標として S-と R-mephenytoin の尿中排泄量の比 (S/R) を用いた。人種間の差は、MR の対数値および S/R 比の度数分布と累積度数分布から、PM の頻度の差は、Fisher's exact test によって判定した。Mephenytoin の、PM を含む 3 家系、27 人を対象に同様の方法で mephenytoin の代謝型を決定し、家系図から mephenytoin の PM の遺伝がメンデルの劣性遺伝によるかを検討した。

〈結 果〉

Mephenytoin では両人種とも S/R 比 0.6~0.95 にギャップのある非連続分布を示した。S/R 比 0.95 以上で PM と判定されたのは日本人 18 人 (18%)、白人 5 人 (2.7%) であった。

Debrisoquin の MR の対数値は、日本人では単頂性の分布を示し、MR が 10 以上で PM と判定された例は 1 例もなかった。一方、白人では 2 頂性に連続分布し、PM と判定されたのは 16 人 (8.7%) であった。Debrisoquin と 4-hydroxydebrisoquin それぞれの尿中排泄率、MR 値およびそれらの分布は、両人種の EM 間で差がなかった。MR、S/R 比の分布からはホモの EM を区別できなかった。PM を含む家族では、血縁関係のない集団にくらべ 2.4 倍も PM の頻度が高かった。親が PM × PM のすべて PM であり、親が PM × EM の子は、PM 1 人、EM 3 人であり、親が EM × EM の子は、PM、EM が各 1 人であった。EM のヘテロ個体と考えられる 6 人が確認された。

〈考 察〉

本研究は、debrisoquin および mephenytoin の水酸化反応の遺伝的多型性には、日本人と米国の白人との間で大きな差があることを示している。Debrisoquin と mephenytoin の水酸化反応は、それぞれ独立した酵素系で行われている。Debrisoquin と mephenytoin の PM が存在する原因は、いずれも P-450 におけるアイソザイムの、EM との機能的な差との報告である。Debrisoquin の EM とは、両人種間で代謝、排泄に差がない。日本人における mephenytoin の PM の遺伝はメンデルの劣性遺伝による。チトクローム P-450 のアイソザイムによって代謝される薬や他の化学物質の、有効性と毒性、体内動態、疾病の出現頻度によって個体間の差、人種間の差を生じる原因の 1 つを代謝酵素活性の遺伝的多型性の差に求めることができる。

〈結 論〉

Debrisoquin と mephenytoin の水酸化反応の遺伝的多型性に日本人と米国の白人との間で大きな差があり、mephenytoin と poor metabolizer の遺伝は、メンデルの劣性遺伝による。

審 査 の 要 旨

ある種の代謝酵素はヒト集団で多型を示すことが知られている。

著者は日本人と米国白人を対象として debrisoquin, mephenytoin について poor metabolizer (PM) の頻度を調査し、多型性があること、人種差があることを明らかにした。また家系調査から PM は

メンデルの劣性遺伝に伴うことも確認した。

これらの結果は、この分野での基本的な学問の進歩に寄与し、さらなる発展が期待され意義あるものと考えられる。また、質疑に対して的確な回答が得られたことから、著者は研究者として十分な知識と能力を有すると評価され、論文は博士論文の内容であると認められた。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。