

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小林 由紀

主論文の題目  
および  
掲載誌・審査委員

題目 Effects of Genetic Polymorphism of CYP2B6 and UGT1A9 and Sex Differences on Pharmacokinetics of Propofol. (CYP2B6 と UGT1A9 の遺伝子多型と性差がプロポフォールの血中薬物動態に与える影響)

掲載誌 Journal of St. Marianna University 2015; 6: 103-113

主査 松本 直樹

副査 山野 嘉久

副査 武半 優子

### [論文の要旨・価値]

静脈内投与のプロポフォールは他の類薬と比較して使い易く頻用されるが、覚醒遅延の個体差の原因など、明らかでない事も多い。その原因として疑われる薬物動態に影響する因子には薬物代謝酵素の遺伝子多型、性、年齢などがある。本研究では申請者らの先行研究をさらに進め、同薬物の主要代謝酵素 CYP2B6 と UGT1A9 の遺伝子多型と性差が薬物動態に及ぼす影響を検討した。2009年6月から2011年5月の間、全身麻酔を受けた94名（男性51名、女性43名）の投与終了時、5、10、20、30、60分後の血中濃度を測定し、分布半減期( $t_{1/2\alpha}$ )、消失半減期( $t_{1/2\beta}$ )、投与終了60分後までの血中濃度曲線下面積( $AUC_{0-60}$ )を解析した。遺伝子多型は CYP2B6 G516T 変異、UGT1A9 I399C>T 変異によりそれぞれ3群に分類し、群間の差異を検討した。結果、投与終了直後の血中濃度( $C_0$ )だけが CYP2B6 の T/T 群で高値( $p=0.025$ )を示したが、 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $AUC_{0-60}$  についてはいずれの遺伝子多型についても有意差を認めず、先行研究で遺伝子多型による覚醒時間の差はない事が示されていることから、本研究から当該遺伝子多型の影響は少ない事が結論できた。また  $C_0$  ( $p=0.015$ )、投与中止後の血中濃度低下率( $p=0.024$ )のいずれも、男性より女性の方が有意に高値を示した。一方、重回帰分析によると  $C_0$  に最も影響するのは性別であり、また女性の血中濃度低下率が高かった事から、女性の代謝が速い事を原因として高い血中濃度を維持する必要がある事も導き出された。すなわち本研究は麻酔管理の臨床に役立つ情報を明らかにしたものであり、価値の高い論文であると判断した。

### [審査概要]

審査は主査、副査2名、指導教授と4名の陪席のもと行われた。20分間の説明と質疑応答のなかで、検体処理方法を含む具体的手技、薬物動態パラメータの意味、代謝に影響する因子、先行研究の内容と今回解析しなかった遺伝子多型についての知識、さらにこれらから考えられる今後の展望等について質問があり、申請者は概ね適切な回答をするとともに、今後の研究意欲を示した。

## 最終試験結果の要旨

### [研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

研究発表と質疑応答から、申請者は当該研究領域に関する専門知識を有し、十分な研究能力と発表能力があると判断した。さらに引用文献の1つをその場で手渡し、抄録を英訳させる事で十分な英語読解力を確認した。審査では常に真摯な態度で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると評価した。