

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591362

研究課題名（和文）

新規抗精神病薬の治療反応性及び副作用予測に関する薬理ゲノム学的研究

研究課題名（英文）

Predictors of side effects induced by second generation antipsychotics

研究代表者

鈴木 雄太郎 (SUZUKI YUTARO)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：60377158

研究成果の概要（和文）：

新規抗精神病薬の副作用であり、臨床上大きな問題となっている糖脂質代謝異常・高プロラクチン血症・心電図 QT 延長の薬剤間差を検討し、アディポカインが糖脂質代謝異常発症に関係すること、高プロラクチン血症出現には性差があること、QT 延長作用には性差・日内変動があることを明らかにした。更に、こうした副作用出現の個体差に影響する遺伝子多型を同定し、薬剤投与前の副作用出現予測の可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

- 1) Dysregulation of the adipocytokines may have already occurred before subjects undergoing treatment with second-generation antipsychotic agents exhibit impaired fasting glucose.
- 2) 9-OH-risperidone (RIS) is considered to play a more important role in prolactin (PRL) elevation than RIS, and a gender difference exists in the effect of 9-OH-RIS on PRL level.
- 3) The mean QTcF in the RIS group was significantly longer than that of the olanzapine and control groups during nighttime.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：臨床精神薬理

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：臨床精神薬理、抗精神病薬、副作用、薬遺伝学

## 1. 研究開始当初の背景

現在、統合失調症治療は第 2 世代抗精神病薬 (SGA) によって行われているが、糖脂質代謝異常、心電図 QT 延長、高 prolactin (PRL) 血症などの副作用があり、これら副作用出現の予測・予防は精神症状の改善と同様に重要である。しかし、こうした副作用の薬剤間差や発症メカニズムは明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

糖脂質代謝異常、心電図 QT 延長、高 prolactin (PRL) 血症などの副作用を SGA 同志で比較し、それらの発症を予測する因子を探索する。

## 3. 研究の方法

- 1) 入院症例を中心に、SGA 内服中の統合失調症患者に対して、糖負荷試験及びアディポカインを含めた糖脂質代謝関連因子、ホルター心電図、PRL 値測定を行い、正常コントロール群と比較する。
  - 2) 外来未服薬統合失調症患者において SGA 内服開始前後で、①で検討した内容について経時変化を追う。
- 1)2)の結果から、各副作用の薬剤間差を明らかにする。更に、これら副作用出現の個体差を予測する因子を同定する。

#### 4. 研究成果

本研究では以下のことを明らかにした。これら結果は、すべて海外一流誌に掲載され、国際学会でも発表した。本研究は、SGA が惹起する副作用研究として世界的にも他に類をみない独創的・包括的な内容であり、更なる研究の発展が期待されている。

- 1) 健常者での血中 PRL 値と関係するドパミン受容体遺伝子変異を同定し、SGA による高 PRL 血症を予測する候補因子を明らかにした。
- 2) 抗精神病薬投与は、特に夜間の QT 延長をもたらす可能性を示し、SGA 投与による QT 延長の評価は日中の QT 時間測定では不十分であることを示した。
- 3) Risperidone 薬物動態には個体差が存在し、この個体差と性差が高 PRL 血症に関係していた。
- 4) Perospirone の薬物動態には大きな個体差が存在し、この個体差は高 PRL 血症と関係していた。
- 5) Aripiprazole による QT 延長作用に用量依存性が認められた。
- 6) 糖脂質代謝異常と関係しているアディポカインについての検討では、同一個体において olanzapine から aripiprazole への置換後、アディポネクチン及びレプチン値は上昇し、TNF- $\alpha$  は低下した。これらの結果は、olanzapine による糖脂質代謝異常発症のメカニズムと関係しているかもしれない。
- 7) 日本人統合失調症患者群 450 名と健常コントロール群 200 名との間で各種アディポカイン値を比較した所、SGA 群でアディポネクチン濃度が低下し、レプチン濃度は上昇していた。
- 8) 糖尿病関連遺伝子である gastrointestinal hormones including glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 受容体多型が olanzapine による耐糖能異常と関連していた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

- ① Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T: Changes in the metabolic parameters and QTc interval after switching from olanzapine to aripiprazole in Japanese patients with stable schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. (査読有) [in press]
- ② Suzuki Y, Shin Ono, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T: Dose-dependent increase in the QTc interval in aripiprazole treatment after risperidone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (査読有) [in Press]
- ③ Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T: Exploring functional polymorphisms in the dopamine receptor D2 gene using prolactin concentration in healthy subjects. Mol Psychiatry. (査読有) 16: 356-358, 2011.
- ④ Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Someya T: Differences in clinical effect and tolerance between fluvoxamine and paroxetine: A switching study in patients with depression. Hum Psychopharmacol. (査読有) [Epub ahead of print], 2010a.
- ⑤ Suzuki Y, Sawamura K, Ono S, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Inoue Y, Someya T: The wide variability of perospirone metabolism and the effect of perospirone on prolactin in psychiatric patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (査読有) 34:830-833, 2010b.
- ⑥ Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Inoue Y, Someya T: Gender differences in the relationship between the risperidone metabolism and the plasma prolactin levels in psychiatric patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (査読有) 34:1266-1268, 2010.
- ⑦ Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T: CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for

genotype-phenotype association study design in translational pharmacogenetics. J Psychopharmacol.

(査読有) [Epub ahead of print], 2010.

- ⑧ Suzuki Y, Watanabe J, Ono S, Fukui N, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T: Increase in the risk of chlorpromazine-induced QT prolongation during nighttime: Is a short-period ECG during daytime sufficient? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (査読有) 34:1122-1123, 2010c.
- ⑨ 常山暢人, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 染矢俊幸: Fluvoxamine から paroxetine へ置換した際のうつ病患者における忍容性の違い. 臨床精神薬理 (査読有) (1343-3474)13 巻 6 号 Page1157-1161, 2010.
- ⑩ Suzuki Y, Watanabe J, Fukui N, Ozdemir V, Someya T: Hypoglycemia induced by second generation antipsychotic agents in non-diabetic schizophrenic patients. BMJ (査読有) .338:a1792, 2009.
- ⑪ Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Ono S, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration. Ther Drug Monit. (査読有) 30: 705-708, 2008.
- ⑫ Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T: Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression. J Clin Psychopharmacol. (査読有) 28: 325-328, 2008.

[学会発表] (計 40 件)

(招待講演のみ)

- ① 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 統合失調症治療における非定型抗精神病薬の副作用予測に関する研究. 第 31 回日本臨床薬理学会. 2010/12/3, 京都.
- ② 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 統合失調症治療における第 2 世代抗精神病薬の副作用予測に関する研究. 第 32 回日本生物学的精神医学会. 2010/10/8, 北九州.
- ③ 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸:

薬力学・薬物動態学に関する遺伝情報を用いたうつ病及び統合失調症治療について. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学, 2009/11/13, 京都.

- ④ 染矢俊幸: 精神科薬物治療の個別化を目指して: 薬理ゲノム学の現状と課題. 第 51 回日本神経化学学会 2008/9/13, 富山.
- ⑤ 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: シンポジウム: SSRI によって惹起される副作用の予測は可能か? 第 104 回日本精神神経学会 2008/5/29, 東京.
- ⑥ Someya T: Symposium: Pharmacogenomics and customized therapies in psychiatry. 14th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, 2008/4/10, Busan

[図書] (計 4 件)

- ① 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 統合失調症の薬物療法. 臨床精神薬理ハンドブック 第 2 版(樋口輝彦, 小山司監修, 神庭重信, 大森哲郎, 加藤忠史編). pp140-157. 医学書院, 東京, 2009.
- ② 渡邊純蔵, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 統合失調症の兄がオランザピンでとてもよく改善したのですが, 弟にも同じ病気が発病しました. このような場合は, 兄の抗精神病薬への反応性(効果や副作用)が, 弟のそれを予測するのに参考になるのでしょうか? 統合失調症の薬物療法 100 の Q&A(藤井康男編). pp14-16. 星和書店, 東京, 2008.
- ③ 小野信, 澤村一司, 染矢俊幸: ハロペリドールは血中濃度が測れるのでよいと思いますが, この血中濃度で何がわかるのでしょうか? 効果や副作用との関係は結局どうなっているのですか? 統合失調症の薬物療法 100 の Q&A(藤井康男編). pp81-83. 星和書店, 東京, 2008.
- ④ 熊田智, 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬と他の薬との相互作用で注意すべき点は? 統合失調症の薬物療法 100 の Q&A(藤井康男編). pp182-185. 星和書店, 東京, 2008.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

澤村 一司(SAWAMURA KAZUSHI)  
新潟大学医歯学総合病院・助教

研究者番号：60444155

(H20：研究代表者)

鈴木 雄太郎 (SUZUKI YUTARO)

新潟大学医歯学総合病院・講師

研究者番号：60377158

(H20：研究分担者)

(2)研究分担者

染矢 俊幸 (Someya Toshiyuki)

新潟大学医歯学系・教授

研究者番号：50187902

(3)連携研究者

( )

研究者番号：