

様式 C-19

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791112

研究課題名（和文）新規抗精神病薬誘発性メタボリックシンドロームの実態解明－多施設薬理ゲノム研究－

研究課題名（英文）Elucidation of mechanism for novel antipsychotics-related metabolic syndrome –Collaborative pharmacogenomics study in multi-center–

研究代表者

須貝 拓朗（Sugai Takuro）

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：40571914

研究成果の概要（和文）：日本人統合失調症患者において新規抗精神病薬が惹起するメタボリックシンドローム（Mets）の実態を把握するため、その発症に関わるとされる各種アディポカインの動態を薬剤の種類、用量や性差ごとの視点から究明した。また、75g 糖負荷試験を実施し、Mets を構成する糖・脂質代謝異常、肥満などに与える影響について検討した。（研究結果①）正常空腹時血糖値を示しているも、新規抗精神病薬内服群では健常者と比べアディポカインであるレプチンが増加し、同じくアディポネクチンは低下しており、糖尿病へと移行する前段階である耐糖能異常が生じる以前でアディポカインの動態が変化している可能性が示唆された。（研究結果②）新規抗精神病薬内服群では健常者と比べ、糖負荷後においてより過剰なインスリンが分泌されていた。対象を空腹時血糖値が正常なものに限定した場合においても同様の結果が保たれた。

研究成果の概要（英文）：In order to grasp the actual situation of metabolic syndrome related to novel antipsychotics, we investigated the dynamics of various adipocytokines which is associated with the development of metabolic syndrome. Moreover, we conducted 75g oral glucose tolerance test, and examined the association between antipsychotics and various factors which constitute metabolic syndrome. (Result ①) Subjects treated with novel antipsychotics had significantly higher leptin levels in comparison to healthy controls. The plasma concentration of adiponectin in subjects treated with novel antipsychotics was significantly lower than those in healthy controls. The present study indicates the possibility that the administration of novel antipsychotics may affect adipocytokines in the normal fasting glucose stage, excluding the impaired fasting glucose group, which is in the transition stage into diabetes mellitus. (Result ②) We found that novel antipsychotics-treated patients with schizophrenia had higher plasma glucose levels and serum insulin concentrations after a 75-g glucose load than did healthy subjects, even though fasting glucose levels were significantly higher in healthy subjects and there were no differences in fasting insulin concentrations. These findings were confirmed in an analysis of subjects with normal fasting glucose.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：精神医学

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：新規抗精神病薬、統合失調症、メタボリックシンドローム、75 g OGTT、アディポカイン、薬理ゲノム学

1. 研究開始当初の背景

新規抗精神病薬の olanzapine や quetiapine は耐糖能異常による死亡例を認めたことから、本邦では糖尿病患者に対する使用が禁忌となっており統合失調症治療薬剤の選択上大きな障害となっている。メタボリック・シンドローム(以下 MetS)は糖・脂質代謝異常や肥満など心血管疾患の危険因子が集積した病態であり、動脈硬化性疾患の発症にとって大きなリスクになることが多くの疫学研究で明らかにされている。2 型糖尿病などでは、日本人は欧米人と比較した場合肥満を呈していないものが多く含まれる。これはその発症機序に違いがあることが示されており、人種間の違いにより Mets あるいは 2 型糖尿病の診断基準が国ごとに異なっているという現状もある。

抗精神病薬によって惹起される体重増加や糖・脂質代謝異常といったいわゆる健康被害の存在は以前から指摘されており、その割合は一般人口に比べ統合失調症患者群において多いことが分かっている。中でも新規抗精神病薬は新たに Mets を合併するリスクが非常に高いことが示されている (De Hert et al., Schizophr Res, 2008)。また、これまで新規抗精神病薬と Mets を構成する体重増加や糖・脂質代謝異常との関連を検討した先行研究がいくつかあるが、統一された見解は得られていない。

本研究では内科領域で活発に行われているアディポカイン研究から得られた、最新のエビデンスを利用し、新規抗精神病薬が糖脂質代謝異常を惹起するメカニズムを解明しようとするものである。精神科領域では、この分野の研究はほとんど行われておらず、アディポネクチンやレプチンについてわずかに報告があるだけであり (Henderson et al., Arch Gen Psychiatry, 2005)、今後、アディポカインを介した新規抗精神病薬による糖脂質代謝異常について包括的に検討することが期待されている。

我々は現在までに、新規抗精神病薬による治療を受けている日本人統合失調症患者群と健常コントロール群との間で各種アディポカイン値を比較し、予備的であるが新規抗精神病薬によって影響を受けると予想されるアディポカイン及びその関連マーカー候補を同定している。今後、これら候補アディポカインについて縦断的研究を行い、新規抗精神病薬による糖脂質代謝異常との関係について検討する。これにより、統合失調治療

における糖脂質代謝異常を予測する生物学的マーカーを同定し、長期的に心血管疾患を予防することができれば、その臨床的意義は大きい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、①本邦の統合失調症患者 1000 名を対象にメタボリックシンドローム (MetS) の有病率を調査し、②MetS 発症関連因子としての各種サイトカインの動態を調査して、さらに③各種 MetS 関連サイトカイン遺伝子多型、セロトニン・ドパミン受容体遺伝子多型を同定することである。これらの結果から将来的には薬剤投与前から個々の患者に合わせ、薬剤ごとに遺伝要因や臨床背景による肥満や糖・脂質代謝異常といった健康被害予測・予防が可能となり、統合失調症に限らず新規抗精神病薬が使用される他の精神疾患に対しても安全な薬物療法の確立につながる可能性がある。

研究期間終了時までには①・②に関して、新規抗精神病薬内服中の統合失調症患者 811 名、健常コントロール 367 名を対象とし、75gOGTT、耐糖能関連アディポカイン、脂質代謝の指標、プロラクチン等の血液生化学検査を行った。同時に体重・BMI、ウエスト径、血圧の身体計測データ、治療開始時からの薬剤治療歴、併用薬剤、精神症状評価の臨床データも収集した。加えて DNA の抽出を行い、アディポカイン関連遺伝子や食欲や体重増加への関連が示唆されているセロトニン・ドーパミン系など各種受容体遺伝子多型の解析を行った。

3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院精神科および県内精神科病院 11 施設に入院中で抗精神病薬内服中の統合失調症患者を対象に 75gOGTT を施行し、各種血液生化学検査を行う。体重・BMI、ウエスト径、血圧の身体計測データ、心電図、治療歴、治療内容、精神症状の臨床データを収集する。DNA を抽出して各種サイトカイン関連遺伝子多型やセロトニン・ドーパミン系など各種受容体遺伝子多型を解析する。これらの結果から臨床情報、薬物動態学的・薬力学的ゲノム情報に対応させた大規模データベースを作成し、遺伝情報、臨床背景と抗精神病薬によって惹起される Mets を構成する各因子 (耐糖能・脂質代謝異常、肥満など) との関係を中心に包括的・多変量的に解析する。具体的には以下の方法にて研究を進めた。

1) 新潟大学医歯学総合病院または関連病院に入院中の統合失調症症例を対象とし、研究責任者である須貝が本研究の内容を十分に説明し、書面で同意を得る。

2) 様々な臨床データを記入できるケースカードを作成する。

3) 重篤な心疾患の合併または既往、心臓手術の既往、3週間以内の薬剤変更、下剤・ベンゾジアゼピン・抗パーキンソン病薬以外の併用、などの条件を満たす症例は除外する。

4) 75gOGTTを施行する。体重、BMI、ウエスト径、血圧の身体計測データ、心電図、治療歴、治療内容、精神症状の臨床データに加え、各種アディポカインや炎症性マーカーを測定し、各薬剤-コントロール間での比較検討を行う。

5) 遺伝子解析用に採血を行い、標準的な方法によりDNAを抽出する。

6) TaqMan法にてアディポカイン関連遺伝子や、セロトニン・ドパミン系などの各種受容体遺伝子における遺伝子多型をタイピングする。

7) 薬剤の種類・用量、性差、年齢、時間帯、アディポカイン関連遺伝子や、セロトニン・ドパミン系などの各種受容体遺伝子における遺伝子多型などを包括的に解析して、Mets発症関連因子を抽出する。

4. 研究成果

(1) Olanzapine, risperidone, quetiapineのいずれか単剤で治療されている日本人統合失調症患者113名と健常コントロール者123名を対象とした。すべての対象は空腹時血糖値が正常なもののみとした。内服群では健常コントロール群に比し、レプチン値が有意に高く、アディポネクチンは低い値を示した。ステップワイズ重回帰分析により、olanzapine内服がアディポネクチン値を低下させる因子として、また、新規抗精神病薬の非内服がレプチン値を低くする因子としてそれぞれ検出された。

本結果から、空腹時血糖値が正常値を示している段階において既に、新規抗精神病薬の内服によりアディポカイン動態が影響を受けている可能性が示唆された。

(2) 抗精神病薬単剤によって治療されている159名の日本人入院統合失調症患者と90名の健常コントロール者に対して75g糖負荷試験を実施し、空腹時および糖負荷後30分、60分、90分、120分の時点において血糖値、インスリン値をそれぞれ測定した。空腹時のインスリン値は両群間で差を認めなかったが、糖負荷後のインスリン値は抗精神病薬内服群において有意に高い値を示した。対象を正常空腹時血糖者のみに限定して同様の検討を行った場合も同様の結果であった。すなわち、空腹時のインスリン値、血糖値が正常

であっても糖負荷に対するインスリン分泌反応は抗精神病薬内服群においてより過剰であるという結果であった。

本結果から、抗精神病薬はインスリン抵抗性発症へとつながる耐糖能異常が明確となる以前の段階において、血糖-インスリン反応に影響を与えている可能性が示唆された。

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16件)

- ① **Sugai T**, Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T (査読有) : Excessive insulin secretion in Japanese schizophrenic patients treated with antipsychotics, despite normal fasting glucose levels. J Clin Psychopharmacol (in press).
- ② **Sugai T**, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (査読有) : Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 32:390-393, 2012.
- ③ Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, **Sugai T**, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) : QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. Hum Psychopharmacol Clin Exp 27(1) : 39-41, 2012.
- ④ Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, **Sugai T**, Tsuneyama N, Someya T (査読有) : Increased risk of antipsychotic-related QT prolongation during nighttime: A 24-hour Holter electrocardiogram recording study. J Clin Psychopharmacol 32(1) : 18-22, 2012.
- ⑤ Ono S, Suzuki Y, Fukui N, **Sugai T**, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (査読有) : Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine. Pharmacogenomics J, 2011 (epub).
- ⑥ Suzuki Y, Ono S, **Sugai T**, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Sawamura K, Someya T (査読有) : Dose-dependent effect of olanzapine on QT intervals and plasma prolactin levels in Japanese patients with stable schizophrenia. Hum Psychopharmacol

- Clin Exp, 2011 (epub).
- ⑦ Suzuki Y, **Sugai T**, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Osdemir V, Someya T (査読有) : CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: Lessons for genotype-phenotype association study design in transnational pharmacogenetics. *J Psychopharmacol* 25(7): 908-914, 2011.
- ⑧ 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 schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 31(4): 526-528, 2011.
- ⑨ Fukui N, Suzuki Y, **Sugai T**, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T (査読有) Exploring functional polymorphisms in the dopamine receptor D2 gene using prolactin concentration in healthy subjects. *Mol Psychiatry* 16:356-358: 2011.
- ⑩ 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 (査読無): 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. *臨床薬理* 42(3): 197-198, 2011.
- ⑪ Suzuki Y, Sawamura K, Ono S, Fukui N, **Sugai T**, Watanabe J, Tsuneyama N, Inoue Y, Someya T (査読有): The wide variability of perospirone metabolism and the effect of perospirone on prolactin in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(6): 830-833, 2010.
- ⑫ Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, **Sugai T**, Tsuneyama N, Inoue Y, Someya T (査読有) Gender difference in the relationship between the risperidone metabolism and the plasma prolactin levels in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(7): 1266-1268, 2010.
- ⑬ Suzuki Y, Watanabe J, Ono S, Fukui N, **Sugai T**, Tsuneyama N, Someya T (査読有) Increase in the risk of chlorpromazine-induced QT prolongation during nighttime: Is a short-period ECG during daytime sufficient? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(6): 1122-1123, 2010.
- ⑭ Endo T, Kitamura H, Tamura R, Egawa J, **Sugai T**, Fukui N, Suzuki Y, Someya T (査読有) 5-HTTLPR polymorphism influences prefrontal neuralchemical metabolites in autism spectrum disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 183(2): 170-173, 2010.
- ⑮ 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 (査読有): 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* 13(6): 1157-1161, 2010.
- ⑯ 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, **須貝拓朗**, 常山暢人, 染矢俊幸 (査読無) 薬力学・薬物動態学に関する遺伝情報を用いた統合失調症治療について. *日本神経精神薬理学雑誌* 30(2):77-81, 2010.
- [学会発表] (計 12 件)
- ① <第 32 回日本臨床薬理学会 2011. 12. 3. 浜松> **須貝拓朗**, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: シンポジウム: 新規抗精神病薬の身体リスクとその対応.
- ② <第 21 回日本臨床精神神経薬理学会 2011. 10. 28. 東京> **須貝拓朗**, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: 第 2 世代抗精神病薬と LDL/HDL 比との関連.
- ③ <第 31 回日本臨床薬理学会 2010. 12. 3. 京都> 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: シンポジウム: 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.
- ④ <第 32 回日本生物学的精神医学会 2010. 10. 9. 北九州> 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: シンポジウム: 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.
- ⑤ <第 32 回日本生物学的精神医学会 2010. 10. 9. 北九州> 小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, **須貝拓朗**, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: 統合失調症患者における糖代謝異常と GIPR 遺伝子多型との関連について.
- ⑥ <第 20 回日本臨床精神神経薬理学会 2010. 9. 17. 仙台> 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 小野信, 福井直樹, **須貝拓朗**, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine から aripiprazole への薬剤置換における心電図 QT 間隔の比較.
- ⑦ <第 20 回日本臨床精神神経薬理学会 2010. 9. 17. 仙台> 福井直樹, 鈴木雄太郎, **須貝拓朗**, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 健常者のプロラクチン

濃度を利用したドパミン D2 受容体遺伝子機能多型の探索.

- ⑧ <第 20 回日本臨床精神神経薬理学会 2010.9.16. 仙台> **須貝拓朗**, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 非定型抗精神病薬が糖脂質代謝関連因子に与える影響.
- ⑨ <第 20 回日本臨床精神神経薬理学会 2010.9.16. 仙台> 小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, **須貝拓朗**, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine による糖代謝異常と GIPR 遺伝子多型との関連について.
- ⑩ <第 20 回日本臨床精神神経薬理学会 2010.9.16. 仙台> 鈴木雄太郎, 澤村一司, 小野信, 福井直樹, **須貝拓朗**, 渡邊純蔵, 常山暢人, 井上義政, 染矢俊幸: Perospirone の薬物動態が血中 prolactin 濃度に与える影響.
- ⑪ <27th CINP Congress 2010.6.7. Hong Kong> Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, **Sugai T**, Ono S, Tsuneyama N, Ozdemir V, Someya T: Hypoglycemia associated with second generation antipsychotic agents.
- ⑫ <27th CINP Congress 2010.6.7. Hong Kong> Fukui N, Suzuki Y, Ono S, Watanabe J, **Sugai T**, Tsuneyama N, Someya T: Catechol-O-methyltransferase gene is associated with prolactin levels in male subjects treated with olanzapine.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

須貝 拓朗 (Sugai Takuro)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号 : 40571914

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :