

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791314

研究課題名（和文）薬理ゲノム学的手法を用いたオランザピン誘発性糖代謝異常のメカニズム探索

研究課題名（英文）Pharmacogenomics of impaired glucose metabolism induced by olanzapine

研究代表者

福井 直樹（Fukui Naoki）

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：90535163

研究成果の概要（和文）：大規模 genome-wide association study (GWAS)により同定された 2 型糖尿病や糖負荷後のインスリン分泌や血糖値と関連する遺伝的マーカーと、オランザピンなどの新規抗精神病薬が惹起する糖代謝異常および体重増加などの代謝性副作用との関連を調べた。これまでに、i)糖負荷後の高インスリン血症と glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor (GIPR)遺伝子、ii)オランザピン内服開始後の BMI 増加と GIPR 遺伝子、iii)BMI・ウエスト径と glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)遺伝子、などとの間に関連を認めた。

研究成果の概要（英文）：Meta-analysis of genome-wide association studies (GWAS) have detected several genetic markers related with type 2 diabetes and insulin / glucose levels after an oral glucose challenge. We have examined relationships between these genetic markers and metabolic abnormalities such as the impaired glucose metabolism and obesity, induced by olanzapine and other antipsychotics. Consequently, we found that, i) the relationship between glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor (GIPR) gene and insulin levels after an oral glucose challenge, ii) the relationship between GIPR gene and weight gain induced by olanzapine medication, iii) glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) gene and BMI / waist circumference.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：抗精神病薬、糖代謝異常、薬理ゲノム学

1. 研究開始当初の背景

新規抗精神病薬による体重増加、高血糖、高インスリン血症、インスリン抵抗性、脂質代謝異常などの代謝性副作用は、統合失調症患者の健康被害という観点から近年大きく注目されるようになった。特に、本邦において olanzapine 導入が間もない時期に同剤との関連性が否定できない高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡などの重篤な症例が報告され、olanzapine は糖尿病やその

既往のある患者に対して使用禁忌となった。さらに、多くの報告で新規抗精神病薬の中でも clozapine と olanzapine が糖代謝異常のリスクが高いとされているが、そのメカニズムは未だ明らかになっていない。

2. 研究の目的

我々はこれまで、olanzapine が惹起する糖代謝異常のメカニズム解明を目指して、olanzapine 内服症例と未服薬コントロール

群に対して経口糖負荷試験 (OGTT) を施行して検討を続けている。そして、空腹時の血糖やインスリン値、HbA1c は未服薬コントロール群と差がない olanzapine 内服症例でも、糖負荷後のインスリン値が上昇している場合があることを突き止めた。すなわち、通常空腹時採血検査よりも、糖負荷後のインスリンや血糖値の変動の方が鋭敏な指標となると考えられ、これらと関連する遺伝的マーカーの同定することを目的としている。

最近、内科領域では大規模 genome-wide association study (GWAS) により、2 型糖尿病や糖負荷後のインスリン分泌や血糖値と関連する遺伝的マーカーが同定され、糖尿病の病態解明に大きく貢献している。我々は、「上記の GWAS で同定された糖代謝異常と関連する遺伝子のうち、その一部は新規抗精神病薬が惹起する糖代謝異常とも関連する」という仮説をたて検討を続けている。そして、糖代謝関連 GWAS により糖負荷後のインスリン分泌や 2 型糖尿病との関連が同定された glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) 遺伝子 (Saxena R et al. Nature Genetics 2010) が、olanzapine 内服群における糖負荷後の高インスリン血症に関連していることを発見した。

GIPR 遺伝子を含め糖代謝異常の脆弱性と関連する遺伝子多型もその影響力は弱く、一般集団においては数千~数万人という大規模サンプルでしかその関連が同定されない場合が多いが、そのような遺伝子型と新規抗精神病薬内服との間に交互作用 (genotype × medication interaction) が存在する場合は、新規抗精神病薬群は比較的少数でも、その遺伝子多型と新規抗精神病薬が惹起する糖代謝異常との関連が検出できると考えられる。

3. 研究の方法

- (1) 新潟大学医歯学総合病院精神科入院中で統合失調症と診断された症例の中で、本研究の内容を十分に説明され書面で同意の得られた症例のみを対象とする。
- (2) Olanzapine または他の新規抗精神病薬を同一用量で 2 週以上内服した時点で、12 時間絶食後の早朝空腹時に OGTT を行う。同時に、一般生化学検査および DNA 抽出用の採血、身長・体重・ウエスト径計測なども行う。未服薬コントロール群においても同様にデータ収集をする。
- (3) 文献検索により、GWAS で同定された 2 型糖尿病や糖負荷後のインスリン分泌や血糖値と関連する遺伝子をピックアップする。

- (4) 上記によりピックアップされた遺伝子について、HapMap 日本人データベースに基づきタグ SNP を選択する。

- (5) ハイスループット・タイピング装置 (ABI-7900HT) を用い遺伝子型判定を行う。

- (6) ゲノム情報と各 OGTT パラメーター (fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, AUC glucose, AUC insulin, insulinogenic index など)、臨床情報 (性別、年齢、BMI、ウエスト径、内服状況など) を対応させたデータベースを構築し網羅的解析を行う。

4. 研究成果

- (1) Olanzapine を新たに開始した 32 名を対象として、開始から 4 週間の BMI 変化量と glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) 遺伝子との関連を解析した。その結果、GIPR 遺伝子型 (rs10423928 T/A) における A アリルを持つ群では、A アリルを持たない群と比較し 4 週間後の BMI 変化量 (Δ BMI; 1.2 ± 0.9 vs 0.5 ± 0.6 kg/m²) が大きかった ($p = 0.016$)。ベースラインの BMI、空腹時血糖値、空腹時インスリン値は 2 群間で差がなかった。

- (2) Olanzapine をはじめとする新規抗精神病薬内服群および未服薬コントロール群を対象に OGTT データ、BMI、ウエスト径などの臨床データの収集および候補遺伝子解析を行い、データベースの構築を行った。代表的な結果は以下の通りである。抗精神病薬内服中の統合失調症 147 名 (男性 75 名、女性 72 名、平均年齢 38.0 ± 11.0 歳) および身体疾患や内服薬がない健常者 152 名 (男性 84 名、女性 68 名、平均年齢 37.0 ± 10.4 歳) を対象に、BMI、ウエスト径などの臨床データおよび糖代謝パラメーターと glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 遺伝子上の -1920G/A 多型との関連を調べた。その結果、統合失調症群において、AA 群は GG+GA 群と比べ BMI (24.2 vs 22.2 kg/m², $p = 0.004$) およびウエスト径 (85.0 vs 80.2 cm, $p = 0.012$) が有意に大きかった。

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 18 件)

- ① Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) The Prevalence of glucose intolerance in Japanese schizophrenic patients with a normal

- fasting glucose level. *J Clin Psychopharmacol*, in press.
- ② Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Saito M, Inoue Y, Someya T (査読有) Impact of the ABCB1 gene polymorphism on plasma 9-hydroxy risperidone and active moiety levels in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013, 33(3): 411-414. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52.
- ③ Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) Low prevalence of metabolic syndrome and its prediction in Japanese inpatients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2013, 28(2): 188-191. doi: 10.1002/hup.2295.
- ④ Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics. *Schizophr Res* 2013, 145(1-3): 116-119. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.027.
- ⑤ Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) Changes in QT interval after switching to quetiapine in Japanese patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2013, 28(1): 94-96. doi: 10.1002/hup.2277.
- ⑥ Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) Quetiapine-induced insulin resistance after switching from blonanserin despite a loss in both body weight and waist circumference. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 66(6): 534-535. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02388.x.
- ⑦ Suzuki Y, Tsuneyama N, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Saito M, Someya T (査読有) Improvement in quetiapine-induced hypoglycemia following a switch to blonanserin. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 66(4): 370-371. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02338.x.
- ⑧ Suzuki Y, Watanabe J, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) Improvement in QTc prolongation induced by zotepine following a switch to perospirone. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 66(3): 244. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02321.x.
- ⑨ 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* 2012, 12(6): 507-512. doi: 10.1038/tpj.2011.28.
- ⑩ 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* 2012, 32(6): 750-755. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182742ea4.
- ⑪ Watanabe J, Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) The lipid profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotic agents. *Gen Hosp Psychiatry* 2012, 34(5): 525-528. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2012.04.002.
- ⑫ 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* 2012, 32(3): 390-393. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182524393.
- ⑬ Suzuki Y, Fukui N, Tsuneyama N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Saito M, Inoue Y, Someya T (査読有) Effect of the CYP2D6*10 allele on risperidone metabolism in Japanese psychiatric patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2012, 27(1): 43-46. DOI:10.1002/hup.1260
- ⑭ Suzuki Y, Watanabe J, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (査読有) Improvement in QTc prolongation induced by zotepine following a switch to perospirone. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 66(3): 244. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02321.x.
- ⑮ Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Saito M, Inoue Y, Someya T (査読有) QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its

- 9-hydroxy metabolite paliperidone. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2012, 27(1): 39-42. doi: 10.1002/hup.1258.
- ⑩ 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 2012, 32(1): 18-22. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f6f21.
- ⑪ Suzuki Y, Ono S, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (査読有) Dose-dependent increase in the QTc interval in aripiprazole treatment after risperidone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011, 35(2): 643-644. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.024.
- ⑫ Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (査読有) Changes in the metabolic parameters and QTc interval after switching from olanzapine to aripiprazole in Japanese patients with stable schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2011, 31(4): 526-528. doi: 10.1097/JCP.0b013e318221e80d.

[学会発表] (計 20 件)

- ① 第 33 回日本臨床薬理学会 (宜野湾, 2012. 11. 29.) 小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: Olanzapine 内服による体重増加と GIPR 遺伝子多型との関連.
- ② 第 33 回日本臨床薬理学会 (宜野湾, 2012. 11. 29.) 渡邊純蔵, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: GWAS で同定された QT 延長遺伝子多型が, 抗精神病薬服用中の統合失調症患者の QT 間隔に与える影響の検討.
- ③ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服中の統合失調症群における BMI・ウエスト径と GIP 遺伝子との関連について.
- ④ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬がインスリン分泌に与える影響.
- ⑤ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 渡邊純蔵, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: GWAS で同定された QT 延長関連遺伝子が, 抗精神病薬服用中の統合失調症患者の QT 間隔に与える影響.
- ⑥ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 茂木崇治, 鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: Zotepine 内服中に生じた心電図 QTc 延長が perospirone への薬剤置換後改善した 1 例.
- ⑦ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 須貝拓朗, 常山暢人, 齋藤摩美, 井上義政, 染矢俊幸: Risperidone 代謝と心電図 QT 間隔との関係.
- ⑧ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 齋藤摩美, 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: プロナンセリンからクエチアピンに置換後、体重及びウエスト径の増加を伴わずにインスリン抵抗性が増大した一例.
- ⑨ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: Olanzapine の治療効果と DRD3 receptor Ser9Gly 遺伝子多型の関係.
- ⑩ 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.) 常山暢人, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 齋藤摩美, 染矢俊幸: Risperidone 服用中の日本人統合失調症患者の QT 間隔に与える CYP2D6 および ABCB1 遺伝子多型の影響.
- ⑪ 第 32 回日本臨床薬理学会 (浜松, 2011. 12. 1.) 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬の身体リスクとその対応 (シンポジウム).
- ⑫ 第 32 回日本臨床薬理学会 (浜松, 2011. 12. 1.) 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 小野信, 須貝拓朗, 常山暢人, 染矢俊幸: 夜間における抗精神病薬に関連した QT 間隔延長リスクの増大 -24 時間ホルター心電図記録を用いた研究から-.
- ⑬ 第 32 回日本臨床薬理学会 (浜松, 2011. 12. 1.) 小野信, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 統合失調症患者における糖負荷後のインスリン値と

- GIPR 遺伝子多型との関連.
- ⑭ 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会（東京，2011.10.27.）常山暢人，鈴木雄太郎，福井直樹，須貝拓朗，渡邊純蔵，小野信，齋藤摩美，井上義政，染矢俊幸：CYP2D6 遺伝子多型と risperidone 代謝との関連.
 - ⑮ 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会（東京，2011.10.27.）須貝拓朗，鈴木雄太郎，福井直樹，渡邊純蔵，小野信，常山暢人，齋藤摩美，染矢俊幸：第 2 世代抗精神病薬と LDL/HDL 比との関連.
 - ⑯ 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会（東京，2011.10.27.）鈴木雄太郎，須貝拓朗，小野信，澤村一司，福井直樹，渡邊純蔵，常山暢人，染矢俊幸：Olanzapine から aripiprazole への置換前後における糖脂質代謝関連因子及び心電図 QT 間隔の比較.
 - ⑰ 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会（東京，2011.10.27.）渡邊純蔵，鈴木雄太郎，福井直樹，須貝拓朗，小野信，常山暢人，齋藤摩美，染矢俊幸：抗精神病薬服用患者における QT 間隔と QT 延長関連遺伝子との関係.
 - ⑱ 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会（東京，2011.10.27.）小野信，福井直樹，鈴木雄太郎，須貝拓朗，渡邊純蔵，常山暢人，齋藤摩美，染矢俊幸：Olanzapine 内服による BMI 変化量と glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor 遺伝子多型との関連.
 - ⑲ 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会（東京，2011.10.27.）鈴木雄太郎，福井直樹，須貝拓朗，渡邊純蔵，小野信，常山暢人，齋藤摩美，染矢俊幸：抗精神病薬治療の最適化 -副作用の視点から-（シンポジウム）.
 - ⑳ 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会（東京，2011.10.27.）福井直樹，鈴木雄太郎，須貝拓朗，渡邊純蔵，小野信，常山暢人，齋藤摩美，染矢俊幸：臨床表現型や薬物動態をコントロールすることの重要性について（シンポジウム）.

[その他]

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福井 直樹 (Fukui Naoki)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：90535163