

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791204

研究課題名(和文)非定型抗精神病薬誘発性肥満におけるインクレチンの役割

研究課題名(英文)The role of incretins in atypical antipsychotic-induced obesity

研究代表者

小野 信(Ono, Shin)

新潟大学・医歯(薬)学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：60623402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：非定型抗精神病薬による体重増加、糖代謝異常のメカニズムを究明した。統合失調症における耐糖能異常の有病率を検討し、正常空腹時血糖の患者において、17.3%に耐糖能異常を認め、1.3%が糖尿病型であることを示した。グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)受容体遺伝子多型と抗精神病薬による体重増加の関係について検討し、GIPR遺伝子多型が薬剤誘発性体重増加の事前予測に役立つ可能性を示した。抗精神病薬の置換時にGIP濃度を測定した。AUC-GIPは未投薬時に比べ、アリピプラゾール、クエチアピン時で高く、抗精神病薬がインクレチン分泌の増大に関与している可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the mechanism of glucose metabolism and weight gain due to atypical antipsychotics. The prevalence of abnormal glucose tolerance in schizophrenia was examined. Among patients with normal fasting glucose, 17.3% had impaired glucose tolerance, and 1.3% were diagnosed with diabetes. Association between glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor polymorphism and body mass index in olanzapine-treated schizophrenia was examined. GIPR polymorphism may predict weight gain in schizophrenia. The GIP concentration was measured at two types of antipsychotics. AUC-GIP was higher in oral administration of aripiprazole and quetiapine than in naive. Antipsychotics might affect on increased incretin secretion.

研究分野：精神医学

キーワード：抗精神病薬 統合失調症 糖代謝異常 体重増加 薬理遺伝 インクレチン

1. 研究開始当初の背景

非定型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、多くの報告で非定型抗精神病薬の中でも clozapine、olanzapine の糖代謝異常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。

一方、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。その 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 Gastric inhibitory polypeptide receptor (GIPR)遺伝子(Saxena R et al)に注目し、我々は olanzapine 内服中の統合失調症患者において、GIPR 遺伝子多型が糖負荷後のインスリン分泌増強に関連していることを報告した(Ono S et al)。GIP は、消化管ホルモンであるインクレチンの一つであり、膵臓での糖代謝以外にも、肥満細胞や骨代謝にも関係している。また、Animal Model において、血漿中 GIP の増加は、肥満細胞での糖の取り込みを促進し、肥満を助長している。GWAS study においても、肥満と GIPR の近傍にある QPCTL(rs2287019)多型との関連が報告された(Speliotes E et al)。非定型抗精神病薬と GIP についての研究では、olanzapine と同様に糖尿病のリスクが高いとされている clozapine をマウスに慢性投与した研究では、腸管の GIP mRNA の発現や血漿中の GIP タンパクレベルが著明に上がって

いたとの報告がある(Sondhi S et al)。我々は、インクレチン、インクレチン受容体遺伝子多型解析に加え、GIP ともう一つのインクレチンである glucagon-like peptide 1(GLP-1)の血中濃度定量を OGTT と同時に行うことで、中間表現型の評価を行おうと考えている。インクレチン、インクレチン受容体遺伝子の機能を検討することにより、非定型抗精神病薬がどのようなメカニズムで体重増加を引き起こすのかという問題に迫ることが出来ると考えている。

2. 研究の目的

olanzapine や clozapine で治療中の人において GIP 分泌増強により体重増加が起きていると仮説をたてその証明を行いたいと考えている。インクレチン関連遺伝子と、olanzapine 内服群における体重増加、インクレチンの定量、脂質代謝パラメーターとの間で関連解析を行い、olanzapine が惹起する体重増加と関連する遺伝子多型を同定する。さらに、同定された遺伝子の機能を検討する発展研究により、非定型抗精神病薬がどのようなメカニズムで体重増加を引き起こすのかという問題に迫る。

3. 研究の方法

未治療の統合失調症症例を対象に、olanzapine 開始前、開始後の体重変化やインクレチンを含む OGTT の評価を用いて、前方視的研究を行う。GWAS で同定された体重増加やインスリン、血糖値と関連するインクレチン関連遺伝子をピックアップし、遺伝子型を同定する。こうして得られた、ゲノム情報、臨床データ、インクレチン値をデータベース化し、網羅的に解析を行い、体重変化をもたらすメカニズムの解明を目指す。また、対象を olanzapine 内服症例ではなく、体重変化に影響が少ないとされる aripiprazole を用い、olanzapine 以外の薬剤の影響に関し調査する。

4. 研究成果

(1) 統合失調症患者における耐糖能異常の有病率について

統合失調症患者における糖尿病有病率は健常人と比べ高いといわれているが、糖負荷試験を用いた耐糖能異常の詳細な研究は少ない。糖負荷試験を用い統合失調症における耐糖能異常の有病率について検討した。同意の得られた統合失調症 258 名入院患者を対象とした。その結果、正常空腹時血糖の患者において、17.3%に耐糖能異常を認め、1.3%が糖尿病型であった。本研究では、空腹時血糖が正常である統合失調症患者でも、糖負荷後耐糖能異常の有病率は健常人よりも高い可能性があることを示した。軽い糖代謝異常を積極的にとらえるには空腹時だけでは不十分で、統合失調症治療における糖負荷試験の重要性は高い。

(2) Olanzapine 内服による BMI 変化量と Gastric inhibitory polypeptide receptor 遺伝子多型との関連

未治療または内服中断例の統合失調症 (DSM-IV-TR)患者 32 名を対象に、olanzapine を開始もしくは olanzapine への切り替えを行い、4 週間観察した。平均年齢は 27.5 ± 10.5 歳、性別は男性 16 名、女性 16 名であった。4 週間後の平均 olanzapine 内服量は 8.3 ± 2.9 mg/day であった。末梢血からゲノム DNA を抽出後、TaqMan 法にて同遺伝子型を決定した。遺伝子型により対象を 2 群に分け、4 週間の BMI 変化量 (BMI) を比較した。本研究は、新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会の承認を受け、文書を用いたインフォームド・コンセントを対象者全員から得た。

GIPR(rs10423928)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 (BMI; 1.2 ± 0.9 vs 0.5 ± 0.6 kg/m²) が大きかった ($p = 0.016$)。一方、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。GIPR 遺伝子多型(rs10423928)が olanzapine によ

る BMI 変化に影響を及ぼすことを報告した (Ono S et al)。

(3) Aripiprazole、quetiapine 内服にて糖負荷試験時のインクレチン反応性が変化した症例について

統合失調症例において、未投薬時、aripiprazole (ARP)30mg、quetiapine (QTP)300mg 内服時の 3 回 OGTT を施行し GIP 濃度を測定し、HOMA-1R などを同時に評価した。本研究は、新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会の承認を受け、書面による同意を得た。未投薬、ARP、QTP 内服時の BMI はそれぞれ、21.2、21.1、20.7 kg/m² であり変化なかった。OGTT での Area under the blood concentration time curve(AUC)-GIP はそれぞれ、未投薬 27823 pg/ml、ARP 内服時 35995 pg/ml、QTP 内服時 49185 pg/ml であり、ARP、QTP 内服時が高かった。AUC-BS、AUC-insulin は、未投薬ではそれぞれ 12435 mg/dl、4400 IU/ml であったが、ARP 内服時は 14055 mg/dl、8780 IU/ml、QTP 内服時では 15240 mg/dl、8989 IU/ml であり、未投薬に比べ ARP、QTP 内服時に高かった。健常人では糖負荷後 GIP 濃度は、BMI と正の相関があるといわれている。本症例は BMI には変化がなく、AUC-GIP は未投薬時に比べ、ARP、QTP 内服時で高く、ARP や QTP 内服がインクレチン分泌の増大に関与している可能性が考えられた。抗精神病薬の開始・変更に伴ってインクレチン反応性が変化する可能性が示唆された。この変化と糖代謝異常や体重増加がどのように関連しているのか今後も検討を進めていく。

引用論文

Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, et al, Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge, Nat Genet, 42 巻 2 号, 2010 年, pp.142-8, doi: 10.1038/ng.521.
Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T, Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients

treated with olanzapine、
Pharmacogenomics J、12 卷 6 号、2012
年、pp.507-12
Speliotes EK、Willer CJ、Berndt SI、
et al、Association analyses of 249,796
individuals reveal 18 new loci
associated with body mass index、Nat
Genet、42 卷 11 号、2010 年、pp.937-48
Sondhi S、Castellano JM、Chong VZ et
al、cDNA array reveals increased
expression of glucose-dependent
insulinotropic polypeptide following
chronic clozapine treatment: role in
atypical antipsychotic drug-induced
adverse metabolic effects、
Pharmacogenomics J、6 卷 2 号、2006
年、pp.131-40
Ono S、Suzuki Y、Fukui N et al、The
prevalence of glucose intolerance in
Japanese schizophrenic patients with
a normal fasting glucose level、J Clin
Psychopharmacol、33 卷 4 号、2013 年、
pp.525-7
Ono S、Suzuki Y、Fukui N et al、GIPR
Gene Polymorphism and Weight Gain in
Patients With Schizophrenia Treated
With Olanzapine、J Neuropsychiatry
Clin Neurosci、27 卷 2 号、2015 年、
pp.162-164

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 19 件)

Ono S、Suzuki Y、Fukui N、Sawamura K、
Sugai T、Watanabe J、Tsuneyama N、
Someya T、GIPR Gene Polymorphism and
Weight Gain in Patients With
Schizophrenia Treated With
Olanzapine、J Neuropsychiatry Clin
Neurosci、査読有、27 卷 2 号、2015 年、
pp.162-164、doi:
10.1176/appi.neuropsych.13120389
Suzuki Y、Tsuneyama N、Fukui N、Sugai
T、Watanabe J、Ono S、Saito M、Inoue
Y、Someya T、Effect of risperidone
metabolism and P-glycoprotein gene
polymorphism on QT interval in
patients with schizophrenia、
Pharmacogenomics J、査読有、14 卷 5
号、2014 年、pp.452-6、doi:
10.1038/tpj.2014.6
Suzuki Y、Sugai T、Ono S、Sawamura K、
Fukui N、Watanabe J、Tsuneyama N、Saito
M、Someya T、Changes in PR and QTc
intervals after switching from
olanzapine to risperidone in patients
with stable schizophrenia、Psychiatry
Clin Neurosci、査読有、68 卷 5 号、2014
年、pp.353-6、doi: 10.1111/pcn.12136
Suzuki Y、Ono S、Tsuneyama N、Sawamura
K、Sugai T、Fukui N、Watanabe J、Someya

T、Effects of olanzapine on the PR and
QT intervals in patients with
schizophrenia、Schizophr Res、査読有、
152 卷 1 号、2014 年、pp.313-4、doi:
10.1016/j.schres.2013.10.036
Suzuki Y、Sugai T、Fukui N、Watanabe
J、Ono S、Tsuneyama N、Saito M、Someya
T、High prevalence of underweight and
undernutrition in Japanese
inpatients with schizophrenia、
Psychiatry Clin Neurosci、査読有、68
卷 1 号、2014 年、pp.78-82、doi:
10.1111/pcn.12082
菊池佑、小野信、染矢俊幸、Paliperidone
の時効性注射剤の有効性、副作用につい
て教えてほしい、臨床精神薬理、17 卷 3
号、2014 年、pp.371-373
Ono S、Suzuki Y、Fukui N、Sugai T、
Watanabe J、Tsuneyama N、Saito M、
Someya T、The prevalence of glucose
intolerance in Japanese
schizophrenic patients with a normal
fasting glucose level、J Clin
Psychopharmacol、査読有、33 卷 4 号、
2013 年、pp.525-7、doi:
10.1097/JCP.0b013e3182905775
Suzuki Y、Tsuneyama N、Fukui N、Sugai
T、Watanabe J、Ono S、Saito M、Someya
T、Impact of the ABCB1 gene
polymorphism on plasma
9-hydroxyrisperidone and active
moiety levels in Japanese patients
with schizophrenia、J Clin
Psychopharmacol、査読有、33 卷 3 号、
2013 年、pp.411-4、doi:
10.1097/JCP.0b013e31828ecd52
Suzuki Y、Sugai T、Fukui N、Watanabe
J、Ono S、Tsuneyama N、Saito M、Someya
T、Sex differences in the effect of
four second-generation
antipsychotics on QTc interval in
patients with schizophrenia、Hum
Psychopharmacol、査読有、28 卷 3 号、
2013 年、pp.215-9、doi:
10.1002/hup.2309
Suzuki Y、Sugai T、Fukui N、Watanabe
J、Ono S、Tsuneyama N、Saito M、Someya
T、Low prevalence of metabolic
syndrome and its prediction in
Japanese inpatients with
schizophrenia、Hum Psychopharmacol、
査読有、28 卷 2 号、2013 年、pp.188-91、
doi: 10.1002/hup.2295
Suzuki Y、Sugai T、Fukui N、Watanabe
J、Ono S、Tsuneyama N、Saito M、Someya
T、Differences in plasma prolactin
levels in patients with schizophrenia
treated on monotherapy with five
second-generation antipsychotics、
Schizophr Res、査読有、145 卷 1-3 号、

2013 年、pp.116-9、doi:
10.1016/j.schres.2012.12.027
Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe
J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya
T、Changes in QT interval after
switching to quetiapine in Japanese
patients with schizophrenia、Hum
Psychopharmacol、査読有、28 巻 1 号、
2013 年、pp.94-6、doi:
10.1002/hup.2277
Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Watanabe
J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T、
Excessive insulin secretion in
Japanese schizophrenic patients
treated with antipsychotics despite
normal fasting glucose levels、J Clin
Psychopharmacol、査読有、32 巻 6 号、
2012 年、pp.750-5、doi:
10.1097/JCP.0b013e3182742ea4
Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe
J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya
T、Quetiapine-induced insulin
resistance after switching from
blonanserin despite a loss in both
bodyweight and waist circumference、
Psychiatry Clin Neurosci、査読有、66
巻 6 号、2012 年、pp.534-5、doi:
10.1111/j.1440-1819.2012.02388.x
Suzuki Y, Fukui N, Tsuneyama N、
Watanabe J, Ono S, Sugai T, Saito M、
Inoue Y, Someya T、Effect of the
cytochrome P450 2D6*10 allele on
risperidone metabolism in Japanese
psychiatric patients、Hum
Psychopharmacol、査読有、27 巻 1 号、
2012 年、pp.43-6、
[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/
10.1002/hup.1260/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hup.1260/abstract)
Suzuki Y, Tsuneyama N, Sugai T, Fukui
N, Watanabe J, Ono S, Saito M, Someya
T、Improvement in quetiapine-induced
hypoglycemia following a switch to
blonanserin、Psychiatry Clin Neurosci、
査読有、66 巻 4 号、2012 年、pp.370-1、
doi:
10.1111/j.1440-1819.2012.02338.x
Watanabe J, Suzuki Y, Sugai T, Fukui
N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya
T、The lipid profiles in Japanese
patients with schizophrenia treated
with antipsychotic agents、Gen Hosp
Psychiatry、査読有、34 巻 5 号、2012
年、pp.525-8、doi:
10.1016/j.genhosppsych.2012.04.002
Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Ono S、
Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T、
Dysregulation of adipocytokines
related to second-generation
antipsychotics in normal fasting
glucose patients with schizophrenia、

J Clin Psychopharmacol、査読有、32
巻 3 号、2012 年、pp.390-3、doi:
10.1097/JCP.0b013e3182524393
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、臨床薬理、43 巻 3 号、2012
年、pp.151-156

〔学会発表〕(計 16 件)

小野信、鈴木雄太郎、福井直樹、須貝拓
朗、渡邊純蔵、常山暢人、齋藤摩美、田
尻美寿々、染矢俊幸、Aripiprazole、
quetiapine 内服にて糖負荷試験時のイン
クレチン反応性が変化した症例につ
いて、第 24 回日本臨床精神神経薬理学
会、2014 年 11 月 20 日、名古屋国際会
議場(愛知県:名古屋市)

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、田
尻美寿々、染矢俊幸、日本人統合失調症
入院患者における低体重および低栄養
の有病率について、第 24 回日本臨床精
神神経薬理学会、2014 年 11 月 20 日、
名古屋国際会議場(愛知県:名古屋市)
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、田
尻美寿々、染矢俊幸、日本人入院統合失
調症におけるメタボリックシンドローム
有病率の特徴とその予測、第 24 回日
本臨床精神神経薬理学会、2014 年 11 月
20 日、名古屋国際会議場(愛知県:名
古屋市)

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、田
尻美寿々、染矢俊幸、統合失調症および
Trib1 遺伝子が脂質プロファイルへ与
える影響について、第 24 回日本臨床精
神神経薬理学会、2014 年 11 月 20 日、
名古屋国際会議場(愛知県:名古屋市)
田中朋子、齋藤千恵美、小林和栄、小野
信、佐々木美奈子、平野恵理子、精神科
児童病棟における体重管理に関する一
考察～入院時肥満度と入院中の食育活
動からみえたこと～、第 53 回全国自治
体病院学会、2014 年 10 月 31 日、フェ
ニックス・シーガイア・リゾート(宮崎
県:宮崎市)

齋藤千恵美、田中朋子、水沢真美子、小
野信、佐々木美奈子、平野恵理子、精神
科デイケア患者の身体状況と食生活の
実態調査、第 53 回全国自治体病院学会、
2014 年 10 月 31 日、フェニックス・シ
ーガイア・リゾート(宮崎県:宮崎市)
須貝拓朗、鈴木雄太郎、山崎學、森隆夫、
下田和孝、古郡規雄、菅原典夫、福井直
樹、小野信、常山暢人、齋藤摩美、染矢
俊幸、抗精神病薬治療と身体リスクに関
する合同プロジェクト委員会: 抗精神
病薬と糖・脂質代謝異常、第 34 回日本
臨床薬理学会、2013 年 12 月 4 日、東京

国際フォーラム（東京都：千代田区）
小野信、福井直樹、鈴木雄太郎、須貝拓朗、渡邊純蔵、常山暢人、斎藤摩美、染矢俊幸、統合失調症患者における Neuropeptide Y 遺伝子多型と体重、脂質代謝の関係、第 23 回日本臨床精神神経薬理学会、2013 年 10 月 24 日、沖縄コンベンションセンター（沖縄県：宜野湾市）

渡邊純蔵、鈴木雄太郎、須貝拓朗、福井直樹、小野信、常山暢人、斎藤摩美、染矢俊幸、抗精神病薬服用中の日本人統合失調症患者における脂質プロファイルの特徴、第 23 回日本臨床精神神経薬理学会、2013 年 10 月 24 日、沖縄コンベンションセンター（沖縄県：宜野湾市）
常山暢人、鈴木雄太郎、小野信、澤村一司、須貝拓朗、福井直樹、渡邊純蔵、染矢俊幸、未服薬時血中アディポカイン濃度を用いた olanzapine 服用後の体重増加予測、第 23 回日本臨床精神神経薬理学会、2013 年 10 月 24 日、沖縄コンベンションセンター（沖縄県：宜野湾市）
斎藤摩美、鈴木雄太郎、常山暢人、小野信、澤村一司、須貝拓朗、福井直樹、渡邊純蔵、染矢俊幸、レプチン濃度を用いた aripiprazole 服用後の体重増加の予測、第 23 回日本臨床精神神経薬理学会、2013 年 10 月 24 日、沖縄コンベンションセンター（沖縄県：宜野湾市）

小野信、鈴木雄太郎、須貝拓朗、福井直樹、渡邊純蔵、常山暢人、斎藤摩美、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、第 33 回日本臨床薬理学会、2012 年 11 月 29 日、沖縄コンベンションセンター（沖縄県：宜野湾市）

福井直樹、鈴木雄太郎、須貝拓朗、渡邊純蔵、小野信、常山暢人、斎藤摩美、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、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会、2012 年 10 月 19 日、栃木県総合文化センター（栃木県：宇都宮市）

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、抗精神病薬がインスリン分泌に与える影響、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会、2012 年 10 月 19 日、栃木県総合文化センター（栃木県：宇都宮市）
斎藤摩美、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、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会、2012 年 10 月 18 日、栃木県総合文化センター（栃木県：宇都宮市）

小野信、鈴木雄太郎、須貝拓朗、福井直

樹、渡邊純蔵、常山暢人、斎藤摩美、染矢俊幸、Olanzapine の治療効果と DRD3 receptor Ser9Gly の関係、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会、2012 年 10 月 18 日、栃木県総合文化センター（栃木県：宇都宮市）

〔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

小野 信 (ONO, Shin)

新潟大学・医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：60623402

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：