

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461725

研究課題名(和文) 抗精神病薬誘発性糖代謝異常および体重増加に関する薬理ゲノム研究

研究課題名(英文) Pharmacogenetics of abnormal glucose metabolism and weight gain induced by atypical antipsychotics

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：内科領域における大規模genome-wide association studyにより同定されたエビデンスレベルが高い糖代謝異常や肥満の脆弱性遺伝子と、抗精神病薬が惹起する糖代謝異常や体重増加との関連を調べた。そして、糖代謝やBMIと関連する遺伝子多型は同定できなかったが、()抗精神病薬の種類によってインクレチン・インスリン分泌系に与える影響が異なる可能性について、() Trib1 遺伝子と脂質代謝異常との関連、() GIPR遺伝子と脂質代謝異常との関連、などを同定した。

研究成果の概要(英文)：Meta-analysis of genome-wide association studies (GWAS) have detected several genetic markers related with glucose metabolism and obesity. We have examined relationships between these genetic markers and abnormal glucose metabolism and weight gain induced by atypical antipsychotics. Consequently, we found that, () there may be different effects of the various antipsychotics on incretin secretion, () the relationship between Trib1 gene and abnormal lipid metabolism, () the relationship between GIPR gene and abnormal lipid metabolism.

研究分野：精神医学

キーワード：抗精神病薬 糖代謝異常 脂質代謝異常 体重増加 薬理遺伝学

1. 研究開始当初の背景

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、本邦においてオランザピン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、オランザピン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。

また、抗精神病薬服用中の統合失調症患者において高頻度に体重増加を認めるが、それに伴う内臓脂肪の蓄積、インスリン抵抗性の増大が引き金となってメタボリック症候群を来すことも大きな問題となっている。さらに、体重増加からアドヒアランスが低下し精神症状が再増悪する症例も多く存在する。

以上のように糖代謝異常や体重増加は抗精神病薬の重大な副作用であるが、それらが発現するメカニズムには不明な点が多く存在する。一方で、内科領域では大規模 genome-wide association study (GWAS)により、糖代謝異常や肥満と関連する遺伝的マーカーが同定され、それら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や肥満と関連する遺伝子のうち、その一部は抗精神病薬誘発性糖代謝異常・体重増加とも関連する」という仮説をたて検討を続けている。

2. 研究の目的

糖代謝異常や肥満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、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や体重増加との関連が検出できると考えられる。したがって、遺伝子型と抗精神病薬内服との間に交互作用 (genotype × medication interaction) を強く示す遺伝子を同定することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 抗精神病薬内服中患者群の臨床データ (内服薬、BMI、ウエスト径など) および血液データ (糖・脂質代謝など)、経口糖負荷試験 (OGTT) データを収集する。OGTT 時には、血糖・インスリンと同時に血中 GIP 濃度の測定も行う。

(2) 健常群でも上記 (1) と同様にデータを収集する。

(3) 内科領域における大規模 GWAS により同定された糖代謝異常や肥満の脆弱性遺伝子を上記 (1) (2) のサンプルで解析する。

(4) 上記 (1) (2) (3) をデータベース化し多角的に解析を行う。

4. 研究成果

(1) 【オランザピン内服時に認められたダンピング症候群および糖負荷時のインクレチン過剰分泌がクエチアピンへの置換後改善した胃切除既往歴のある統合失調症患者の一例】

症例: 45 歳女性。これまでに糖尿病を指摘されたことはない。X-4 年 5 月当科初診後、オランザピン 20 mg で治療された。X-3 年 6 月の胃癌術後より度々食後の全身倦怠感、ふらつき、不安感など低血糖症状を認めていたが、統合失調症の非定型症状と判断されていた。X-1 年内服中断を契機として被害妄想などの精神病症状が顕著となり、X 年 4 月当科に入院となった。入院後オランザピン 30mg に増量後も精神症状に著変なく、また食事 90 分～120 分後に有症候性の低血糖が度々認められ、おやつ摂取により低血糖と症状の改善が認められていた。クエチアピン 900 mg へ置換後精神症状の改善が認められ、食事療法の実施により食後の低血糖症状も減少した。

オランザピン 30mg 内服時の糖負荷試験の 0、30、60、90、120 分それぞれの値は、血糖: 61、229、181、76、38 mg/dl、インスリン: 7.65、188、268、41.0、12.3 μ IU/mL (AUC 509.3 μ IU/mL)、GIP: 388、524、398、310、220 pg/ml (AUC 1840 pg/ml)、クエチアピン 900 mg へ置換後の糖負荷試験では、血糖: 78、195、109、53、61 mg/dl、インスリン: 1.8、209、66.2、6.49、2.50 μ IU/mL (AUC 284.2 μ IU/mL)、GIP: 31.5、262、117、70.4、42 pg/ml (AUC 480.9 pg/ml) であった。

考察: 精神症状悪化に伴う食生活の乱れやオランザピン内服などがインクレチン・インスリン分泌系に影響し、後期ダンピング症候群の悪化を引き起こした可能性が考えられる。

(2) 【Trib1 遺伝子についての検討】

対象および解析方法: 対象は 18 歳以上 65 歳以下の抗精神病薬服用中の統合失調症入院患者 (男性 149 名、女性 136 名、平均年齢 39.9 歳) および健常対照者 (男性 95 名、女性 77 名、平均年齢 36.4 歳)。年齢、性別、統合失調症患者が否か、Trib1 遺伝子 rs17321515 遺伝子型 (A/G) を独立変数、TC、TG、HDL-C、LDL-C をそれぞれ従属変数として重回帰分析をおこなった。

結果: 統合失調症治療は、単剤が 211 名で、主剤の内訳は、オランザピン 86 名、リスパリドン 64 名、アリピプラゾール 48 名、クエチアピン 33 名、ペロスピロン 21 名、その他 33 名であった。重回帰分析の結果、rs17321515 遺伝子型と関連を認めたのは、TC ($P=0.024$)、LDL-C ($P=0.030$)、統合失調症患者が否かと関連を認めたのは、TC ($P<0.001$)、HDL-C ($P<0.001$)、LDL-C ($P=0.001$) であった。Rs17321515 の A アリルが高 TC、

高LDL-C と、統合失調症群が低TC、低HDL-C、低LDL-C とそれぞれ関連していた。

考察：今回の結果では、Trib1 遺伝子の rs17321515 の A アリルが高TC、高LDL-C と、統合失調症が低TC、低HDL-C、低LDL-C とそれぞれ関連していた。同遺伝子多型は、脂質プロファイルの中でも、TC、TG、LDL-C との関連が強く、HDL-C との関連は小さく、また、A アリルがTC、TG、LDL-C の上昇と関連することが先行研究で示されている (Chambers et al. Nat Genet. 2011)。今回の結果のTCとLDL-Cに関しては、先行研究の結果と矛盾しないと考えられる。

また、今回の結果で統合失調症が低TC、低LDL-C と関連していたのは、統合失調症群は入院患者であったため、健常コントロール群と比べて、食事がよりコントロールされていたことと関係があるかもしれない。外来統合失調症患者では、食生活の問題などから脂質代謝異常の頻度が多いことがこれまで報告されている。外来統合失調症患者のTC、TG、LDL-C においては、疾患と関連するライフスタイルおよび抗精神病薬の内服とTrib1 遺伝子との間に交互作用が存在する可能性があり、今後の検討が必要である。

(3)【GIPR 遺伝子についての検討】

対象および解析方法：対象は20歳以上55歳以下の抗精神病薬内服中の統合失調症入院患者228名(男性109名、女性119名、平均年齢 37.1 ± 10.4 歳)および抗精神病薬を内服していない健常者231名(男性128名、女性103名、平均年齢 36.1 ± 9.0 歳)である。早朝空腹時に、身体計測(身長、体重)および採血(TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c)を行った。TaqMan 法にてGIPR 遺伝子 rs10423928 多型を判定した。抗精神病薬内服群および健常群のそれぞれにおいて、AA+AT 群、TT 群の2群に分け、t 検定を用いBMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c を比較した。

結果：統合失調症治療は、単剤が167名で、主剤の内訳は、オランザピン77名、リスペリドン53名、アリピプラゾール39名、クエチアピン18名、ペロスピロン16名、その他25名であった。抗精神病薬内服群において、AA+AT 群はTT 群と比べHDL-C (48.4 ± 11.6 vs 53.5 ± 14.1 mg/dl, $p=0.004$) が有意に低かったが、その他のパラメーターでは有意差を認めなかった。健常群のAA+AT 群とTT 群の2群間では、全てのパラメーターで有意差を認めなかった。

考察：今回の結果では、統合失調症群において、GIPR 遺伝子 rs10423928 の A アリルが低HDL-C と関連していたが、健常コントロール群では関連を認めなかった。HDL-C の低下に関して、抗精神病薬内服や統合失調症と関連するライフスタイルなどとGIPR 遺伝子との間に交互作用が存在する可能性が示唆された。

最近の3013名の日本人を対象とした研究

は、GIP 遺伝子 3' 側に位置する rs9904288 と内臓脂肪面積との関連を報告した (Nakayama et al. 2014)。東アジア人を対象とした大規模GWASでも、GIPR 遺伝子多型とBMIとの関連が報告されている (Okada et al. 2012)。したがって本研究の結果も、GIP-GIPR 系と内臓脂肪の蓄積、インスリン抵抗性などの相互関係から生じたHDL-C 低下を検出した可能性が考えられる。しかし、本研究では、ウエスト径や内臓脂肪面積、インスリン抵抗性などは測定しておらず重大な limitation がある。

本研究で解析したGIPR 遺伝子 rs10423928 に関する先行研究は、A アリルが糖負荷後のインスリン値が低い、糖負荷後の血糖値が高い、2型糖尿病と関連がある、インクレチン効果が低い、と報告している。以上より、A アリルはGIPR の機能の低さと関連していると考えられる。しかし、本研究で示唆されたA アリルとHDL-C 低下との関係を、GIPR 機能から考察するのは現時点では困難であり、内臓脂肪面積なども考慮したさらなる研究が必要である。東アジア人を対象とした研究では、GIPR 遺伝子の rs10423928 以外のSNPs とBMI との関連を報告している。今後はそれらSNPs なども検討する必要がある。

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 8 件)

Tsuneyama N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Saito M, Someya T. (査読有) Effect of Serum Leptin on Weight Gain Induced by Olanzapine in Female Patients with Schizophrenia. PLoS One. 1;11(3):e0149518. 2016

Watanabe A, Fukui N, Suzuki Y, Motegi T, Igeta H, Tsuneyama N, Someya T. (査読有) Improvement of dumping syndrome and oversecretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide following a switch from olanzapine to quetiapine in a patient with schizophrenia. Gen Hosp Psychiatry. 37(4):372.e5-6. 2015

Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T. (査読有) GIPR Gene Polymorphism and Weight Gain in Patients With Schizophrenia Treated With Olanzapine. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 27(2):162-4. 2015

Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T. (査読有) High prevalence of underweight and undernutrition in

Japanese inpatients with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 68(1):78-82, 2014

福井直樹, 染矢俊幸. (査読無) 抗精神病薬の副作用と予測因子. 精神科臨床 Legato 2(1):24-27, 2016

福井直樹, 染矢俊幸. (査読無) 統合失調症患者の突然死リスクと遺伝子研究. 臨床精神薬理 18(1): 69-75, 2015

福井直樹, 染矢俊幸. (査読無) 向精神薬による副作用のモニタリング: 現況と問題点. 臨床精神薬理 17(1): 3-10, 2014.

福井直樹, 染矢俊幸. (査読無) 抗精神病薬の副作用と予測因子. 日本臨床 71(4): 641-647, 2013.

[学会発表](計 16 件)

4th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology 2015.11.20. Taipei (中華民国) Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T: GIPR gene polymorphism and BMI in schizophrenia patients.

4th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology 2015.11.20. Taipei (中華民国) Fukui N, Watanabe A, Suzuki Y, Motegi T, Igeta H, Tsuneyama N, Someya T: Improvement of dumping syndrome following a switch from olanzapine to quetiapine in a patient with schizophrenia.

第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 2015.10.30. 京王プラザホテル(東京都・新宿区) 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, 田尻美寿々, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服中の統合失調症群における GIPR 遺伝子と脂質プロファイルとの関連について.

第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 2015.10.30. 京王プラザホテル(東京都・新宿区) 小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 斎藤摩美, 田尻美寿々, 染矢俊幸: 非定型抗精神病薬間における糖負荷後のインクレチン濃度変化の違いについて.

第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 2015.10.30. 京王プラザホテル(東京都・新宿区) 常山暢人, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 斎藤摩美, 田尻美寿々, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服中の統合失調症患者における血中レジスチン濃度についての検討.

第 24 回日本臨床精神神経薬理学会 2014.11.20. 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市) 福井直樹, 染矢俊幸: シンポジウム: 統合失調症の薬理ゲノム研

究.

第 24 回日本臨床精神神経薬理学会 2014.11.20. 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, 斎藤摩美, 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 2014.11.20. 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市) 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: 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 2014.11.20. 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市) 小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 斎藤摩美, 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 47 回精神神経系薬物治療研究報告会 2014.12.5. 千里ライフサイエンスセンター(大阪府・豊中市) 福井直樹, 鈴木雄太郎, 小野信, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 斎藤摩美, 田尻美寿々, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬が胃排出およびインクレチン分泌能へ及ぼす影響についての検討.

第 47 回精神神経系薬物治療研究報告会 2014.12.5. 千里ライフサイエンスセンター(大阪府・豊中市) 鈴木雄太郎, 常山暢人, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 斎藤摩美, 田尻美寿々, 杉本篤言, 折目直樹, 染矢俊幸: アディポカインを用いた第二世代抗精神病薬による体重増加の予測.

第 34 回日本臨床薬理学会 2013.12.4. 東京国際フォーラム(東京都・千代田区) 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, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 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 23 回日本臨床精神神経薬理学会 2013.10.24. 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 2013.10.24. 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, 斎藤摩美, 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
2013.10.24. 沖縄コンベンションセンタ
ー(沖縄県・宜野湾市) 佐々木藍子, 福
井直樹, 鈴木雄太郎, 茂木崇治, 井桁裕
文, 常山暢人, 染矢俊幸: オランザピン
内服時に認められたダンピング症候群お
よび糖負荷時のインクレチン過剰分泌が
クエチアピンへの置換後改善した胃切除
既往歴のある統合失調症患者の一例.
第 23 回日本臨床精神神経薬理学会
2013.10.24. 沖縄コンベンションセンタ
ー(沖縄県・宜野湾市) 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.

〔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