

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791117

研究課題名(和文)薬理ゲノム学的手法を用いた抗精神病薬誘発性 QT 延長症候群発症マーカーの探索

研究課題名(英文) Pharmacogenomics of biological markers related with antipsychotic-related QT prolongation

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): 薬剤誘発性 QT 延長症候群は、薬剤の投与により心電図 QT 時間延長から致死的不整脈である torsades de pointes を引き起こし、死に至ることがある。そこで我々は、24 時間ホルター心電図を施行し、その QT 時間を解析することにより、QT 間隔の日内変動の影響を考慮に入れて QT 延長作用を厳密に評価する。(研究結果)まず、薬剤間での QT 間隔の違いについて検討を行った。夜間ではリスペリドン群がオランザピン群やコントロール群に比し QT 間隔が有意に延長していた。(研究結果)次に、抗精神病薬内服群を対象において、QT 延長関連遺伝子多型 (*NOS1AP*, *SCA5A*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *PLN*, *LITAF*) と QT 間隔との関連について検討した。QT 間隔延長のリスクアレルの重複に伴って、QT 間隔が延長することが示唆された。

研究成果の概要(英文): Most antipsychotic agents can cause QT prolongation, which causes torsades de pointes. This study investigated the circadian dynamics of the QT interval in patients treated with antipsychotics and healthy controls, using 24-h Holter electrocardiogram (ECG) in a clinical setting. (Result) We investigated the QT intervals between risperidone, olanzapine and control group. The mean nighttime QTcF of the risperidone group was significantly longer than that of the olanzapine and control groups. (Result) We investigated the association between QT intervals and gene polymorphisms related with QT prolongation (*NOS1AP*, *SCA5A*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *PLN*, *LITAF*) in patients treated with antipsychotics. We observed the increase of QT interval in individuals having more number of QT-prolonging allele.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

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、24 時間ホルター心電図、QT 延長、薬理ゲノム学

1. 研究開始当初の背景

薬剤誘発性 QT 延長症候群は、薬剤の投与により心電図 QT 時間延長から致死的不整脈

である torsades de pointes (TdP) を引き起こし、死に至ることがある。近年、臨床薬理学領域では、薬剤誘発性 QT 延長症候群は大き

な問題であると認識され、ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)も新薬の開発に際しては、QT 間隔の評価を行うよう勧告している(ICH, 2005)。

現在、第二世代抗精神病薬は統合失調症の治療のみならず、躁病、トゥレット症候群、認知症の問題行動等に対し広く投与されている。第二世代薬を含め抗精神病薬の多くは、抗不整脈薬、抗生剤とともに QT 時間延長を来たしやすいと考えられており、実際、抗精神病薬投与中の突然死は臨床医のよく経験するところとなっている。一方、近年、心筋イオンチャネルの遺伝子異常も QT 延長のリスクとなることが明らかになりつつあり、国内外で活発に研究が行われている。これら QT 延長のリスクは、一個では QT 延長を来たさないが、心筋イオンチャネル異常と QT 延長作用を有する薬剤とが重複することにより、再分極予備能(心臓イオンチャネルの軽微な障害は他のチャネルが機能的に代償し、再分極相の総和電流量が保たれる)の破綻から心筋の活動電位持続時間が延長し、TdP に至ると考えられている(Roden et al., 2006)。本研究によって QT 延長を来たしやすいつい遺伝子多型と薬剤との組み合わせを同定することにより、個々の患者において QT 延長リスクの高い薬剤の回避が可能となる。

しかし、未服薬の健常者においても QT 間隔には日内変動があり、夜間の方が日中より QT 間隔が長いいため、抗精神病薬及び心筋イオンチャネル遺伝子異常が QT 間隔に与える影響を日中短時間の標準心電図検査で評価するのは不十分である。そこで我々は、QT 間隔の評価 24 時間ホルター心電図を用いて行うことにより、日中のみならず夜間も含めて QT 延長作用を厳密に評価する。

2. 研究の目的

現在までに、第二世代抗精神病薬が心電図 QT 間隔に与える影響は数多く報告されている(Tran et al., 1997; Conley et al., 2001; Harrigan et al., 2004)。しかし、その多くが日中短時間の心電図記録に基づいた評価であり、また、報告間で結果に相反が認められる。これは QT 間隔に日内変動があることを考慮に入れていないことがその原因と考えられる。そこで我々は、24 時間心電図を施行し、その QT 時間を解析することにより、QT 間隔の日内変動の影響を考慮に入れて QT 延長作用を厳密に評価する。

また、現在までに、各心筋イオンチャネル遺伝子多型が薬剤誘発性 QT 延長症候群の原因として報告されてきている。これらの遺伝子多型は、先天性 QT 延長症候群の家族研究や、後向き研究での報告であり、我々は抗精

神病薬服用中であるという既に QT 延長のリスク因子を抱えた患者を対象に前向き研究を行うことにより、薬剤誘発性 QT 延長症候群関連遺伝子に関するより精度の高い評価を行う。

3. 研究の方法

(1) 抗精神病薬内服中の統合失調症患者および健常対照者を対象に 24 時間ホルター心電図検査を施行する。

(2) 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薬剤の併用、などの条件を満たす症例は除外する。

(3) ホルター心電図施行直前に、Na、K、Cl 等の電解質を含む一般血液生化学検査を施行する。

(4) 対象者の背景を知らされていない訓練を受けた測定者によって QT 間隔を修正した後に解析する。

(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 法にて各心筋イオンチャネル遺伝子多型をタイピングする。

(7) 24 時間の QT 間隔の推移、薬剤の種類・用量、性差、年齢、時間帯、各心筋イオンチャネル遺伝子多型などを包括的に解析して、QT 延長のリスク因子を抽出する。

4. 研究成果

(1) 薬剤間比較：リスペリドンを内服している群 25 例、オランザピン群 41 例、薬剤を内服していないコントロール群 40 名の 24 時間心電図データの解析を終了した。解析の結果、3 群ともに QT 間隔の日内変動を認め、日中に比し夜間で延びることが示された。日中はリスペリドン群とオランザピン群の間で QT 間隔に差は認めなかったが、夜間ではリスペリドン群(411.6 ± 29.0 msec)がオランザピン群(395.9 ± 21.2 msec)やコントロール群(387.8 ± 19.0 msec)に比し QT 間隔が有意に延長していた。これは、リスペリドンと夜間の心拍数低下の相乗効果によるものと考えられる。抗精神病薬内服症例で夜間におきる心臓突然死の原因の解明につながる結果と考える。

(2) 遺伝子解析：抗精神病薬内服中 118 名を対象とし、24 時間ホルター心電図記録・解析および遺伝子解析を終了した。遺伝子解析は、欧米の大規模コホートを対象とした GWAS (Pfeufer et al., 2009) で同定された QT 延長関連遺伝子多型 (*NOS1AP*, *SCA5A*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *PLN*, *LITAF*) を対象とした。リスクアレル数(0-12)、年齢、性別、clorpromazine 換算した抗精神病薬投与量を独立変数、24 時

間平均 QTcF を従属変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。その結果、partial regression coefficient はそれぞれ、性別 -15.83 (P < 0.001)、年齢 0.44 (P = 0.003)、リスクアレル数 3.63 (P = 0.022) であり、QT 間隔延長のリスクアレルの重複に伴って、QT 間隔が延長することが示唆された。

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 15 件)

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*, in press.

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*, in press.

Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir 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 translational pharmacogenetics. *J Psychopharmacol* in press.

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* 16:356-8, 2011.

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): 1266-8, 2010.

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): 1122-3, 2010. Takahashi M, Hayashi H, Watanabe Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Mizukami K, Hori T, Shimoda K, Ujike H, Ozaki N, Iijima K, Takemura K, Aoshima H, Someya T (査読有) Diagnostic classification of schizophrenia by neural network analysis of blood-based gene expression signatures. *Schizophr Res* 119(1-3): 210-218, 2010.

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.

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.

Suzuki Y, Watanabe J, Fukui N, Ozdemir V, Someya T (査読有) Hypoglycaemia induced by second generation antipsychotic agents in schizophrenic non-diabetic patients. *BMJ* 338: a1792, 2009.

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 (印刷中).

福井直樹, 小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (査読無) 血中濃度 抗精神病薬・リチウム・その他. 臨床精神医学 39 (増):826-32, 2010.

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.

常山暢人, 福井直樹, 染矢俊幸 (査読無) 非定型抗精神病薬の TDM. 日本臨床 68(増1):416-9, 2010.

常山暢人, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (査読無) 抗精神病薬の副作用の予測因子. 臨床精神薬理 12(1): 19-24, 2009.

〔学会発表〕(計 10 件)

<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.

<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.

<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.

<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.

<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.

<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.

<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.

<第 32 回日本生物学的精神医学会 2010.10.8. 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.

<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.

<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.

〔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

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

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: