

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19745

研究課題名(和文)統合失調症・気分障害患者における突然死の素因探索と予防法の立案

研究課題名(英文) Investigation of the factor and drafting of the prophylaxis of the sudden death in schizophrenia and mood disorders patients.

研究代表者

岡安 寛明 (Okayasu, Hiroaki)

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：80459619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：向精神薬治療中の患者に致死性不整脈の割合が高い。QT間隔より突然死予測の優れている指標を用いてその危険性を評価した。気分障害患者で三環系抗うつ薬が用量依存性にQT dispersion延長と関連があり、健常者との間でQT dispersionに有意差があることを確認した。統合失調症患者は突然死の割合が高いため、統合失調症と心臓突然死の両方に関連が指摘されている遺伝子のmRNA発現量を健常者と比較し、発現量とQT間隔との相関を検討した。AKAP9977、KCNH2の発現量は、統合失調症患者で有意に低く、NRG1では、有意に高いことを見出したが、QT間隔と各種mRNAと相関は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：A risk of fatal arrhythmia is high in a patient with psychotropic drug treatment. I reevaluated the risk to fatal arrhythmia prediction by the psychotropic drug using each indexes of electrocardiogram which were regarded more suitable than QT interval. In mood disorder patients, lengthening of QT dispersion was correlated with tricyclic antidepressant with a dose-dependent manner. Furthermore, an average of QT dispersion length was significantly longer than those of normal controls. Because a schizophrenia patient had a high risk of sudden death, the expression level of particular mRNA in blood, in which mutation has been regarded as a risk of both QT prolongation and schizophrenia, was compared with those of normal controls. In the results, mRNA of AKAP9977 and KCNH2 gene level was lower than those of normal controls. However, NRG1 mRNA expression level was higher in schizophrenia than normal controls. The QT interval correlated with no mRNA expression level of any genes.

研究分野：精神神経薬理学

キーワード：向精神薬 心電図 QT間隔延長 統合失調症 気分障害 突然死

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者は健常者と比較して平均余命が健常者より 15-20%程度短いことが知られている(Harris, Br J Psychiatry 1998)。統合失調症患者の余命を考えた場合、突然死は見過ごすわけにはいかない因子の一つであり、統合失調症患者では突然死の割合が健常者の 2-3 倍であると報告されている (Ray, N Engl J Med 2009)。また、統合失調症や、うつ病の治療に用いられる、抗精神病薬や抗うつ薬などの治療を受けている患者には、心臓突然死の割合が高いことが知られており、临床上重要な課題である。致死性不整脈は突然死の原因の一つであるが、その予測因子として心電図の QT 間隔延長が知られており、実際、抗精神病薬や抗うつ薬は QT 間隔を延長させる薬剤として知られている。我々は QT 間隔延長の発生を予測する因子を見出すことを目的に、臨床情報と遺伝情報の面から解析を試みている。これまで我々は 1017 人の統合失調症患者を対象に検討し、海外での報告と比較してわが国では QT 間隔延長している患者が 5 倍も多く見られること、ハロペリドール静脈内投与の QT 間隔延長に対する危険性を多数例で確認し報告している (Ozeki et al, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010)。さらに、抗うつ薬に関しても、729 人の気分障害患者を対象に検討し、三環系抗うつ薬 (特にクロミプラミンとアミトリプチリン) が用量依存性に QT 間隔を延長させることや抗精神病薬との併用がリスクとなることを確認した (Okayasu H et al. pharmacopsychiatry 2012)。また、未治療の統合失調症患者と健常被験者との心電図を比較し、統合失調症患者が有意に QT 間隔が延長していることを見出し、統合失調症患者自体がそもそも QT 間隔が延長している可能性を指摘した (Fujii K et al. PLoS One 2014)。しかし突然死の予測因子としては QT 間隔の測定だけでは不十分であるという意見も多く、より鋭敏な因子の存在の可能性も報告されているため、さらなる因子を検索する目的で本研究を計画した。

2. 研究の目的

突然死をより正確に予測する

QT 間隔よりも鋭敏な突然死の予測因子として QT dispersion、T wave peak-to-end (Tp-e)、QRS 間隔が報告されてきている。QT 間隔全体よりも T 波の頂点から終末までを表す Tp-e が特に重要であるとの指摘がある。一般に QT 間隔は心臓の表面に沿った水平面でのばらつきを表すのに対して Tp-e は垂直面でのばらつきをあらわしており、実際致死的不整脈の発生には垂直面でのばらつきの重要性が指摘されている (Straus SM et al. J Am Coll Cardiol 2006)。また、心電図 12 誘導間の QT

間隔のばらつきが突然死の予測に有用であるとの報告もあり、このばらつきは QT dispersion として指標化されている。実際、抗うつ薬のドスレピンの血中濃度が QT dispersion と有意に相関したという報告がある (Kittnar O et al. Physiol. Res. 2004)。また、QRS 間隔も突然死の予測因子として知られている。QRS 間隔が 10msec 延長に対して心臓突然死が 27%増加するとの報告があり (Kurl S et al. Circulation 2012)、心臓突然死を予測するうえで重要な指標であると考えられる。しかし統合失調症患者を対象とした QRS 間隔延長の報告は過量服薬の症例などに限られ、QRS 間隔を詳細に検討した報告はない。以上のことから、より詳細な心電図上の予測因子の検索は、統合失調症やうつ病患者の突然死予防のために、より有用な情報をもたらす可能性があると考えられる。

遺伝的要因を検討する。

遺伝的要因に関する検索としては KCNH2 遺伝子に特に注目している。抗精神病薬や三環系抗うつ薬が QT 間隔延長をきたす機構としては、心筋細胞の活動電位を担うイオンチャネルへの阻害作用が重要であり、特に抗精神病薬では Kv11.1 (遺伝子名: KCNH2) への直接的な作用が注目される。Kv11.1 は心筋細胞の再分極にかかわるカリウムチャネルである。*in vitro*での検討では、いくつかの抗精神病薬 (clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide, risperidone, ziprasidone) とその代謝産物の Kv11.1 への阻害作用の強さは、他のチャネルに対して際立っており、QT 間隔の延長と Kv11.1 の阻害作用との間には直線関係があるとされている (William. Pharmaceutical Research 2006)。よって、もし KCNH2 遺伝子の遺伝子多型などで抗精神病薬との結合能力が変わったり、チャネル機能が低い個人では、抗精神病薬や抗うつ薬の服用で QT 間隔延長から致死的な心室性不整脈を生じやすくなっている可能性がある。KCNH2 の中枢神経系における isoform は統合失調症と関連があることが指摘されており、KCNH2 は統合失調症の原因遺伝子の候補としても知られている (Huffaker SJ et al Nat. Med. 2009)。また、KCNH2 は家族性 QT 延長症候群の原因遺伝子の 1 つであることから KCNH2 は検討に値すると考えられた。さらには薬物血中濃度上昇が QT 間隔延長を引き起こすことを示しており、薬物代謝能力と QT 間隔の比較は重要になるかもしれない。実際 cytochrome P450 1A2 の活性と QT 間隔延長の関連が報告されている (Tay et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007)。

3. 研究の方法

(1) QT dispersion や Tp-e と向精神薬等臨床情

報との関連の検討：統合失調症や気分障害患者を対象として心電図を測定する。内服薬や病状など情報を収集するとともに、心電図より、心臓突然死に関連する可能性がある因子の計測を手動で行う。測定する値としては、QT 間隔を 12 誘導で計測して QT dispersion を導き出すことに加えて、T 波の頂点から終末までの時間である Tp-e、QRS 間隔を測定する。内服などの因子とこれら計測値との関連を解析するとともに、健常被験者でも同様の調査を行い、統合失調症や気分障害患者における突然死との関連について比較検討する。

(2)統合失調症患者における突然死の遺伝的要因の検討：QT 間隔延長が見られる患者より DNA の提供を受け、KCNH2 遺伝子と遺伝子配列の特殊な変異や多型と QT 間隔延長との関連を検討し、RNA 発現量も測定する。それら結果と QT 間隔に関連が見られた場合には、培養細胞にチャネル遺伝子を発現させ、解離定数を測定するなどの検討することで QT 間隔延長の原因に迫ることを計画している。すでに遺伝子検索を開始しており、現在 KCNH2 遺伝子の全エクソンのシークエンス法を確立して、一部解析を実施している。他に SCN5A、KCNQ1、CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4 を対象とする。

臨床データと DNA の収集

統合失調症患者、気分障害患者を対象に、抗精神病薬や抗うつ薬など服用している薬剤データを収集する。また、同時に心電図測定を行い QT 間隔、QT dispersion、Tp-e、QRS 間隔を測定するとともに、その他の臨床情報（年齢、性別、罹病期間、合併症、生化学データなど）を収集する。臨床データと心電図測定より得られた情報の関係を重回帰分析やロジスティック回帰分析などの多変量解析法にて解析し、我々が収集した情報と QT 間隔、QT dispersion、Tp-e、QRS 間隔の関連を検討するとともに、寄与率を求め、それら因子の心臓突然死の予測因子への影響の強さを統計学的に評価する。健常被験者でも同様の検討を行い、比較検討する。また、臨床情報を収集するとともに採血を行い、DNA、RNA の抽出を行う。

遺伝子配列の検索、QT 間隔との関連の検討

本研究では以下の遺伝子に関して個人ごとに遺伝子配列を決定する。遺伝子多型に関しては、インターネット上データベースに報告されている情報をもとに患者内での頻度を検討して、統計学的に一般集団と頻度が異なる場合には、QT 間隔延長と関連している可能性があるかと判断する。報告されていない稀な変異などが見出された場合には、QT 間隔延長と関連している可能性があるかと判断する。

血液内における RNA 発現量と QT 間隔との関連の検討

採血した血液より RNA を抽出して、cDNA を作成し、定量的 PCR 法にて上記遺伝子の発現量を定量し、QT 間隔や QT dispersion、Tp-e、QRS 間隔の関連を検討する。遺伝子配列に問題は無くともメチレーションやプロモーター配列、エンハンサー配列などの影響による遺伝子の発現量変化から機能に問題が生じる可能性もあり、検討に意味はある。

遺伝子配列の変化や発現量変化の意味合いの培養細胞を用いた検討

これまでの検討で心電図上の突然死を予測する因子に関連する可能性のある遺伝子配列や発現量変化が見出された場合には HEK293 や CHO 細胞など、培養細胞を用いて、遺伝子変化があるものとならないものを個別に培養細胞上に発現させ、臨床情報から、QT 間隔延長に関連すると考えられる薬物との解離定数を測定するなどし、変化があるかどうかを検討する。

培養細胞を用いた検討から、遺伝子配列や発現量の変化が QT 間隔延長と関連することが確かめられれば、向精神薬治療による突然死を回避するための手法を確立させることができる。

4. 研究成果

(1)向精神薬の使用と心臓突然死の危険性についての関連を評価するために、統合失調症患者 151 名と気分障害患者 378 名を対象にそれぞれ抗精神病薬や抗うつ薬などの服用している薬剤データを収集し、同時に心電図測定を行い、QT 間隔、QT dispersion、Tp-e を測定した。内服薬の種類やその用量などの臨床データと心電図より得られた情報との関連を重回帰分析を用いて解析した。統合失調症患者においては、抗精神病薬の使用は、QT dispersion、Tp-e とともに関連性を認めなかったが、炭酸リチウムの使用が用量依存性に QT dispersion と、Tp-e の延長と関連があることを確認した。気分障害患者においては、三環系抗うつ薬の使用が用量依存性に QT dispersion の延長と関連があることを確認したが、Tp-e では、どの薬剤も関連性は指摘されなかった。また、薬物治療を受けている気分障害患者 215 名と健常者 165 名との間で、心電図データを一般線形モデルを用いて比較し、QT dispersion において有意差があることを確認したが、Tp-e では、有意差を確認できなかった。

(2)統合失調症患者 83 名と健常者 61 名を対象に、統合失調症と心臓突然死の両方に関連が指摘されている遺伝子 (KCNH2、AKAP9977、AKAP9978、NRG1) の mRNA を全血中から抽出し、定量的 PCR 法を行い、AKAP9977、AKAP9978、KCNH2、NRG1 の各 mRNA 発現量を求め、housekeeping gene である Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) もしくは beta-actin の mRNA との比を求め、統合失

調症患者と健常者の mRNA 発現量を Mann-Whitney の U 検定で比較した。また、mRNA 発現量と、QT 間隔との相関を Spearman の順位相関係数を用いて検討した。AKAP9977 の mRNA 発現量は、共に健常者と比べて、統合失調症患者の方が、有意に低く、NRG1 の mRNA 発現量は、共に健常者と比べて統合失調症患者の方が、有意に高いことを見出した。また、QT 間隔と各種 mRNA との間で相関は認められなかった。

また、104 名の統合失調症患者を対象として、KCNH2 エクソン部分をリシークエンスし、データベース上の遺伝子配列と比較した。また、65 名の統合失調症患者の KCNH2 の血液中 mRNA 発現量を GAPDH の mRNA 発現量で標準化して 40 名の健常者と比較することで、統合失調症患者の KCNH2 mRNA 発現パターンを調べ、更に QT 間隔との関連を検討した。KCNH2 のリシークエンスにていくつかの変異が見出され、一部は病的意義があると既に報告されているものであったが、QT 間隔が延長している症例では既知の問題点は見出されなかった。KCNH2 の mRNA 発現量は患者群で有意に発現量が多かった ($p < 0.01$)。しかし、KCNH2 末梢血中 mRNA 発現量と QT 間隔の間に統計学的に有意な関連は見られなかった。今後は症例数を増やすとともに、KCNH2 の mRNA 発現量に変化を及ぼす可能性のある生物学的な現象について検討する予定である。

引用文献

Harris EC, et al. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998 Jul;173:11-53.

Ray WA, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):225-35.

Ozeki Y, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Mar 17;34(2):401-5.

Okayasu H, et al. Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Nov;45(7):279-83.

Fujii K, et al. QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. *PLoS One*. 2014 Jun 2;9(6).

Straus, S.M. et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006. 47, 362-367.

Kittnar O, et al. QT dispersion and electrical heart field morphology in patients treated with dosulepin. *Physiol Res*. 2004;53(4):379-86.

Kurl S, et al. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012 May 29;125(21):2588-94.

William J. et al. Effects of Antipsychotic Drugs on I_{to} , I_{Na} , I_{sus} , I_{K1} , and hERG: QT Prolongation, Structure Activity Relationship, and Network Analysis. *Pharmaceutical Research* 2006 Jun, 23, 1133-1143.

Huffaker SJ, et al. A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nat Med*. 2009 May;15(5):509-18.

Tay JK, et al. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;31(6):1297-302.

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

尾関祐二、藤井久彌子、岡安寛明、篠崎隆央、竹内祥貴、秋山一文、功刀浩、下田和孝 抗精神病薬治療を受けていて QT 間隔が延長している症例の KCNH2 遺伝子精査 第 27 回日本臨床精神神経薬理学会総会 2017 年 11 月 2 日・3 日 松江

岡安寛明、尾関祐二、藤井久彌子、高野有美子、篠崎隆央、下田和孝 実臨床場面における抗うつ薬催不整脈性の QT dispersion, Tp-e による検討 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会総会 2015 年 10 月 29 日・30 日 東京

〔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

岡安 寛明 (Okayasu Hiroaki)
獨協医科大学・医学部・講師
研究者番号：80459619

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()