

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591670

研究課題名(和文) アディポカインと糖尿病関連遺伝子を用いた抗精神病薬誘発性糖脂質代謝異常発症の予測

研究課題名(英文) Effect of antipsychotics on metabolic and cardiac side effects in Japanese patients with schizophrenia

研究代表者

鈴木 雄太郎 (Suzuki, Yutaro)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：60377158

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)：抗精神病薬治療によって生じる肥満・糖脂質代謝異常、心電図QT延長などの副作用は、統合失調症患者の生命予後を左右する重大な副作用であるが、その病態や予防法については不明である。本研究では、以下を明らかにし、抗精神病薬の重篤な副作用を予防することに貢献した。抗精神病薬間でこうしたリスク頻度に差がある。血中アディポカイン濃度や遺伝子多型によって肥満・糖脂質代謝異常発症を予測できる。

研究成果の概要(英文)：The side effects arising from treatment with antipsychotic drugs, such as obesity and glycolipid metabolism disorder are major side effects that affect the vital prognosis in schizophrenia patients, but their pathology and prevention methods remain unknown. The present research clarifies the following matters, contributing to the prevention of the serious side effects of antipsychotic drugs: (1) There are differences in the frequency at which such risks occur during the administration of antipsychotic drugs; (2) It is possible to predict obesity and glycolipid metabolism disorder from the blood adipokine concentration and genetic polymorphism.

研究分野：臨床精神薬理

キーワード：antipsychotics metabolic side effect adipokine genetic polymorphism obesity schizophrenia

1. 研究開始当初の背景

(1) 欧米では統合失調症患者の平均寿命が一般人口に比べ約 20%短いと報告されており、原因の一つとして、抗精神病薬誘発性の糖脂質代謝異常による心血管疾患の増加が考えられている。

(2) 本邦では第 2 世代抗精神病薬 (SGA) であるオランザピンやクエチアピンが糖尿病患者には禁忌であり、薬剤選択上で大きな障害となっている。

(3) 日本人は膵細胞機能が脆弱で、欧米人に比して約半分程度であることから、SGA による糖脂質代謝異常には人種差が存在し、欧米での研究データをそのまま日本人に当てはめることはできないと考えられる。

(4) 内科領域では糖脂質代謝異常を包括的に捉えたメタボリックシンドローム (MetS) という概念が提唱され、その原因として肥大した脂肪細胞から分泌されるサイトカイン、アディポカインという生理活性物質が注目されている。

2. 研究の目的

(1) SGA が惹起する肥満・糖脂質代謝異常に薬剤間差がないかを明らかにすることにより、臨床における薬剤選択に新たなエビデンスを追加する。

(2) SGA 投与後、肥満・糖脂質代謝異常が発症する前に変化をきたすアディポカインを同定し、発症前にこれら副作用を予測し予防する。

(3) アディポカインやゲノムワイド関連解析 (GWAS) により同定された糖代謝異常脆弱性遺伝子などを同定し、(2) などと包括的に解析しより精度の高い副作用予防法を探索する。

3. 研究の方法

(1) SGA による治療を受けている日本人統合失調症患者群と健常コントロール群との間で各種アディポカイン値及び糖負荷試験 (OGTT) 結果など関連する血液生化学検査値を比較する。

(2) 未服薬時と SGA 内服開始後、または同一個体における SGA 置換前後で (1) と同様の検査値を比較する。

(3) 内科領域での GWAS で得られた糖尿病関連遺伝子である Gastrointestinal hormones including glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 受容体多型などを同定し、(1) や (2) で得られた結果との関連解析を行う。

4. 研究成果 (上付き数字は当施設の雑誌論文番号と一致)

(1) SGA が糖代謝に与える影響に関して当施設で抗精神病薬治療中の統合失調症患者 258 名を対照として行った糖負荷試験 (OGTT) において、空腹時血糖 (FBS) は正常であったにも関わらず、境界型糖尿病のう

ち OGTT において高血糖を呈する耐糖能異常 (IGT) であった患者が 17.3% も存在し、1.3% が糖尿病と診断された⁶⁾。また、SGA を 8 週間投与した糖尿病の既往のない統合失調症患者 159 名と健常者 90 名を対照とし、OGTT を行ったところ、FBS はむしろ対照群で高かったにも関わらず、OGTT 後の血糖値およびインスリン値は SGA 投与群で高くなっていた。これらのことから SGA を内服している統合失調症においては FBS が正常であっても耐糖能異常が既に出現している可能性や、FBS のみで糖尿病をモニタリングする危険性が示唆された¹⁰⁾。

また、SGA が脂質代謝に与える影響に関しては、年齢、性別、BMI を一致させた抗精神病薬内服中の統合失調症 157 名と健常者 136 名を横断的に比較した試験において、統合失調症患者で LDL コレステロール (LDL) およびトリグリセリド (TG) は変化していなかったものの、HDL コレステロール (HDL) は対照群に比して有意に低かった¹⁴⁾。また、抗精神病薬で治療中の統合失調症患者であることは HDL を低下させる独立した予測因子であることが重回帰分析により示され、同時に BMI の高値、男性、喫煙者であることもまた HDL を低下させる予測因子であることがわかった¹⁴⁾。

現在までに抗精神病薬が MetS 発症の機序に与える影響については十分に解明されていないが、各種のアディポカインとの関連が指摘されている。オランザピン内服中の統合失調症患者では、FGA 内服群や健常者の対照群に比して血中アディポネクチン値が 35 ~ 40% 低く、高分子量アディポネクチン値が 55 ~ 60% 低かったという報告されている。当施設でも、FBS が正常で SGA 内服中の統合失調症患者 113 名と健常者 123 名を比較した試験において、SGA 内服群における血中アディポネクチン値が有意に低いことを報告した¹⁵⁾。このことからたとえ FBS が正常であっても、SGA の内服がアディポネクチン分泌に影響を与え、耐糖能異常へと進展する可能性が示唆された。

また、統合失調症の入院患者 319 名と健常者 154 名を比較した当施設での検討において、MetS 有病率には有意差を認めなかったものの、抗精神病薬で治療中の統合失調症入院患者における MetS を予測する因子は HDL である可能性を指摘した⁸⁾。その後行った 333 名の入院中の統合失調症患者と 191 名の健常者を対象とした研究においては、むしろ有意に入院中の統合失調症患者で有意に低体重の割合が多く、また低タンパク血症や低コレステロール血症の割合が高かった⁵⁾。一方で海外の大規模メタアナリシスでは 25692 名の統合失調症患者を対象とし、入院と外来治療、あるいは人種による違いなどと MetS 有病率の間に有意な関連はないと報告されている。このように治療中の統合失調症患者では健常者よりも MetS の有病率が高いという報

告が多数あるが、日本では入院期間が長く³⁾、食事や運動量などをある程度管理されるため、入院環境が MetS 発症のリスクに抑制的に影響していると考えられ、逆に低体重や低栄養になりすぎないように管理する必要があるかもしれない。

(2) CATIE trial でも指摘されている通り、SGA 間で糖脂質代謝異常には薬剤間差がある可能性があり、その中でもアリピプラゾールは身体的副作用の少ない薬剤と考えられている。我々は、オランザピンを服薬し精神症状の安定している 19 名の統合失調症患者に対してアリピプラゾールへの置換を行った。その結果、FBS やインスリン抵抗性指数には有意な変化が認められなかったものの、体重、TG、TNF- α 、心電図上の QTc 間隔、プロラクチン値が有意に減少し、HDL コレステロール、アディポネクチン値が有意に増加した¹⁷⁾。先行研究において、SGA を内服中の統合失調症患者において、MetS と診断された群は MetS と診断されていない群に比してアディポネクチン値が有意に低く、また糖代謝異常のない群は DM と診断された群に比して明らかにアディポネクチンが高値であったことも指摘されており、我々の研究も合わせて考えれば SGA 内服中の統合失調症患者において、アディポネクチン値も肥満や糖尿病を予測する因子になる可能性も考えられた。

(3) 近年、膵細胞からのインスリン分泌やインスリン抵抗性に影響を与えるインクレチンの一つである glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 遺伝子多型 rs10423928 (A/T) と T2D との関連が指摘された。当施設においてもオランザピン内服中の統合失調症と健常対照群を比較して研究を行ったところ、オランザピン内服群では A アリルを有する個体はそうでない個体に比してインスリン 30 分値が有意に高いことから、GIP receptor 遺伝子多型 rs10423928 の A アリルを有する個体は、オランザピン内服により糖負荷後の高インスリン血症を来しやすいことが示唆された¹⁶⁾。また、同様にオランザピン内服群で A アリルを有する個体においては、体重増加率が有意に高いという結果も得られており²⁾、rs10423928 はオランザピンで治療されている統合失調症患者の代謝関連の副作用を予測できる遺伝子多型である可能性がある。

引用文献

Richards AA, Hickman IJ, Wang AY, et al.: Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 26(3):232-7, 2006

Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al.: Prevalence of metabolic syndrome

and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 39(2):306-18, 2013

OECD Health Statistics, 2014

Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al.: Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res.* Jan;107(1):1-12, 2009.

Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, et al.: A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* Dec;106(2-3):308-14, 2008.

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(2):142-8, 2010

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 17 件、すべて査読あり)

Watanabe A, Fukui N, Suzuki Y, Motegi T, Igeta H, Tsuneyama N, Someya T: 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.* Jul-Aug;37(4):372, 2015. e5-6. doi:10.1016/j.genhosppsych.2015.03.012. Epub 2015 Mar 24.

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.* Spring;27(2):162-4, 2015. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13120389.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Sugai T, Suzuki Y, Someya T: Psychiatrists' attitudes toward metabolic adverse events in patients with schizophrenia. *PLoS One.* Jan 23;9(1):e86826, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0086826. eCollection 2014.

Suzuki Y, Mikami T, Tajiri M, Kunizuka T, Abe H, Someya T: Effects of hospitalization in a psychiatric ward on the body weight of Japanese patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med.* 45(3):261-8, 2013.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066409>

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.* Jan;68(1):78-82,2014.
doi: 10.1111/pcn.12082. Epub 2013 Sep 2.

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.* Aug;33(4):525-7,2013.
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.* Jun;33(3):411-4,2013.
doi: 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52.

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.* Mar;28(2):188-91,2013.
doi: 10.1002/hup.2295. Epub 2013 Mar 8.

Watanabe J, Suzuki Y, Someya T: Lipid effects of psychiatric medications. *Curr Atheroscler Rep.* Jan;15(1):292,2013.
doi: 10.1007/s11883-012-0292-6. Review.

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.* Dec;32(6):750-5,2012.
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.* Oct;66(6):534-5,2012.
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.* Jan;27(1):43-6,2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2274>

5940

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.* Jun;66(4):370-1,2012.
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.* Sep-Oct;34(5):525-8,2012.
doi: 10.1016/j.genhosppsych.2012.04.002.
Epub 2012 May 14.

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.* Jun;32(3):390-3,2012.
doi: 10.1097/JCP.0b013e3182524393.

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.* Dec;12(6):507-12,2012.
doi: 10.1038/tpj.2011.28. Epub 2011 Jul 12.

Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T: Changes in the metabolic parameters and QTc interval after switching from olanzapine to aripiprazole in Japanese patients with stable schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* Aug;31(4):526-8,2011.
doi: 10.1097/JCP.0b013e318221e80d.

〔学会発表〕(下記5件を含め計34件)
<第110回日本精神神経学会学術総会 2014.6.27. 神奈川県横浜市> 鈴木雄太郎: ワークショップ: 抗精神病薬による体重増加及び糖脂質代謝異常への対応。
<平成24年度新潟精神医学会 2012.10.27. 新潟県新潟市> 鈴木雄太郎: 特別講演: 抗精神病薬による身体リスク予測。
<第22回日本臨床精神神経薬理学会 2012.10.19. 栃木県宇都宮市> 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 山崎學, 下田和孝, 森隆夫, 古郡規雄, 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: シンポジウム: 抗精神病薬と身体リスク。
<第1回日本精神科医学会 2012.10.9. 大阪府大阪市> 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 山崎學, 下田和孝, 森隆夫, 古郡規雄, 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: シンポジウム: 抗精神病薬と身体リスク.

<第 21 回日本臨床精神神経薬理学会
2011.10.27. 東京都新宿区> 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: シンポジウム:
抗精神病薬治療の最適化 -副作用の視点から-

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 雄太郎 (SUZUKI, Yutaro)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号 : 60377158

(2) 研究分担者

染矢 俊幸 (SOMEYA, Toshiyuki)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号 : 50187902

福井 直樹 (FUKUI, Naoki)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号 : 90535163