

# 非定型抗精神病薬の副作用に関連する 糖脂質代謝異常関連遺伝子の検索

(17591199)

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金  
基盤研究(C)(2)

## 研究成果報告書

平成19年3月



研究代表者 染 矢 俊 幸

新潟大学医歯学系教授

はじめに

近年、わが国の統合失調症治療においては、従来型抗精神病薬に比べて錐体外路症状や鎮静、認知機能低下などの副作用が少ない新規抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピプラゾール)が導入され、治療選択の幅が大きく広がったが、これらの薬剤では、糖脂質代謝異常や肥満の危険が高いことが問題である。わが国ではオランザピン、クエチアピンが惹起する耐糖能異常により死亡例が認められ、糖尿病患者においてはこれらの薬剤が使用禁忌となっていることが薬剤選択の上で大きな障害となっている。しかし新規抗精神病薬のこうした副作用の発現機序、遺伝的要因については国内外を問わず明らかにされていない。

本研究では、特に新規抗精神病薬において発現頻度が高いと推測される、耐糖能異常、高脂血症、肥満などの薬剤起因性の副作用に着目し、抗精神病薬の臨床効果・副作用と各種脳内受容体の遺伝子変異との関連について検討を行った。

## 本研究によって得られた主な研究成果

本研究では、抗精神病薬内服中の統合失調症入院患者を対象に、約 200 名の耐糖能に関連するアディポカイン、体重・BMI、ウエスト径、血圧のデータを収集済みである。

これまでに、オランザピン単剤療法の患者サンプルを約 80 名分収集し、耐糖能・脂質代謝異常、体重増加における遺伝的背景因子について解析を行っている。オランザピン開始後に  $6 \text{ kg/m}^2$  以上の著しい BMI 上昇をきたす症例が認められたが、これらの症例では、インスリンの顕著な上昇が認められたのに対し空腹時血糖は明らかな変化を認めなかった。したがって、短期間にインスリン抵抗性が増大する症例においては、空腹時血糖よりもインスリン測定が耐糖能異常発現の指標として有用であるかもしれない。

また、オランザピンが惹起するプロラクチン変化においては性差が存在し、男性と比較して女性の統合失調症患者ではプロラクチン上昇がより顕著かつ持続性であることが示唆された。この結果についてはすでに海外専門誌に発表済みである (Sawamura et al., 2006)。

さらに、未治療の統合失調症患者 43 名におけるオランザピンの臨床効果とドーパミン D2 遺伝子多型との関連についての検討を行い、ドーパミン D2 受容体の Taq1 多型の A1 アレルをもつ群では、A1 アレルをもたない群と比較して BPRS 改善率が有意に高い可能性が考えられた。

一方、ペロスピロン単剤療法中の統合失調症患者において、ペロスピロン血中濃度とその活性代謝物である ID15036 血中濃度が血中プロラクチン血中濃度に及ぼす影響について検討した。その結果、PRL 血中濃度とペロスピロンの用量との間には相関が認められず、ペロスピロンおよび ID15036 血中濃度との間に正の相関を認め、ID15036 はペロスピロンよりも PRL に及ぼす影響が大きい可能性が示唆された。この結果については現在、海外専門誌に投稿中である。

研究組織

研究代表者: 染矢俊幸 (新潟大学医歯学系教授)

研究分担者: 鈴木雄太郎 (新潟大学医歯学総合病院講師)  
村竹辰之 (新潟大学医歯学総合病院講師)

交付決定額

(単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	1,800,000	0	1,800,000
平成 18 年度	1,700,000	0	1,700,000
総 計	3,500,000	0	3,500,000

## 研究発表

### (1) 学会誌等

#### 原著

1. Suzuki Y, Sawamura K, **Someya T**: Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 31(4): 825-831, 2006.
2. Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Inoue Y, **Someya T**: The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J*. 6(5): 351-356, 2006.
3. Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, **Someya T**: Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30(8): 1511-1514, 2006.
4. Fukui N, Suzuki Y, Sawamura S, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, **Someya T**: Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit*. 2007 (in press).
5. 村竹辰之, 澤村一司, 高橋誠, 染矢俊幸: Clozapine によって症状が顕著に改善した一方で著明な体重増加が生じた統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 8(12): 2001-2004, 2005.
6. 澤村一司, 村竹辰之, 染矢俊幸: Clozapine への切り換えによっても精神症状の改善が得られなかった治療抵抗性統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 8(12): 2005-2008, 2005.
7. 高橋誠, 村竹辰之, 染矢俊幸: Clozapine によって緊張病性亜昏迷の再発が防止された統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 8(12): 2009-2012, 2005.

#### 総説

1. Reist C, Albers LJ, Marder SR, Williams-Jones B, Wu JC, Mee S, Shimoda K, **Someya T**, Ozdemir V: A candidate pathway strategy for integration of pharmacogenomic components of

- variability in antipsychotic treatment outcomes: a focus on aripiprazole. *Curr Pharmacogenomics* 3: 305-317, 2005.
2. Ozdemir V, Gunes A, Dahl ML, Scord MG, Williams-Jones B, Someya T: Could endogenous substrates of drug-metabolizing enzymes influence constitutive physiology and drug target responsiveness? *Pharmacogenomics*. 7(8): 1199-1210, 2006.
  3. Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM, Someya T, Godard B: Mapping translational research in the age of theragnostics: From molecular markers to personalized drug therapy. *Pharmacogenomics*. 2007 (in press).
  4. Ozdemir V, Williams-Jones B, Graham JE, Preskorn SH, Gripeos D, Glatt SJ, Friis RH, Reist C, Szabo S, Lohr JB, Someya T: Asymmetry in scientific method and limits to cross-disciplinary dialogue: Towards a shared language and science policy in pharmacogenomics and human disease genetics. *J Invest Med*. 2007 (in press).
  5. 福井直樹, 澤村一司, 染矢俊幸: 統合失調症に対してエストロゲン併用療法は有効か? *臨床精神薬理* 8(8): 1255-1256, 2005.
  6. 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 非定型抗精神病薬は高齢者に用いた場合に致死率を上昇させるか? *臨床精神薬理* 8(10): 1577-1578, 2005.
  7. 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬の相互作用. *薬局* 56(10): 2731-2737, 2005.
  8. 澤村一司, 染矢俊幸: テーラーメイド治療への薬理遺伝学研究の現状の到達度. *月刊精神科* 7(5): 409-412, 2005.
  9. 坂井美和子, 渡部雄一郎, 染矢俊幸: Risperidone は低体温を起こすか? *臨床精神薬理* 8(12): 1965-1966, 2005.
  10. 福井直樹, 染矢俊幸: 精神疾患のファルマコジェネティクス. *総合臨床* 54(12): 3023-3028, 2005.
  11. 北村秀明, 中山温信, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 病的多飲水と水中毒. *精神科治療学* 20(増): 337-339, 2005.

12. 横山裕一, 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 非定型精神病薬は強迫症状を惹起するか? 臨床精神薬理. 9(2): 247-248, 2006.
13. 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による注目すべき有害事象 -非定型抗精神病薬を中心に-. 臨床精神薬理. 9(3): 423-429, 2006.
14. 福井直樹, 染矢俊幸: 抗うつ薬血中濃度の今日的意義. 臨床精神薬理. 9(4): 593-599, 2006.
15. 熊田智, 澤村一司, 染矢俊幸: Quetiapine の初回用量とその後の増量はどのように設定すべきか? 臨床精神薬理. 9(4): 633-634, 2006.
16. 染矢俊幸, 渡部雄一郎: 統合失調症. Medicament News. 1866: 1-3, 2006.
17. 福井直樹, 染矢俊幸: アリピプラゾールの薬物相互作用. 臨床精神医学. 35(4): 395-400, 2006.
18. 鈴木雄太郎, 澤村一司, 染矢俊幸: うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究. 精神神経学雑誌. 108(6): 633-641, 2006.
19. 小野信, 澤村一司, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬による突然死の原因にはどのようなものがあるか? 臨床精神薬理. 9(12): 2500-2502, 2006.
20. 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 薬物動態および薬力学(臨床効果, 副作用)の予測, オーダーメイド薬物治療. 月刊 Mebio. 24(2): 108-117, 2007.
21. 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 染矢俊幸: 精神疾患とメタボリックシンドローム. 臨床精神薬理. 10(3): 387-393, 2007.
22. 井上絵美子, 澤村一司, 染矢俊幸: Olanzapine はせん妄を起こすか? 臨床精神薬理. (印刷中)

(2) 口頭発表

国際学会

1. <12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.17. Kyoto>  
○Someya T, Suzuki Y, Sawamura K: Symposium I: Pharmacogenetic and pharmacogenomic research evolution in Asian and pacific rim countries: Pharmacogenetic research on SSRI response and side effects.
2. <12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.18. Kyoto>  
○Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Someya T: Effects of dosage and CYP2D6 mutated allele on plasma concentration and adverse events of paroxetine.
3. <12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.18. Kyoto>  
○Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients.
4. <12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.18. Kyoto>  
○Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Sawamura K, Someya T: Search for genetic factors predisposing patients to neuroleptic malignant syndrome.
5. <12th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005.4.18. Kyoto>  
○Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Someya T: The pharmacogenetic study on clinical response and adverse effect of olanzapine in patients with schizophrenia.
6. <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.29. Changsha>  
○Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Someya T: Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naive schizophrenic patients.
7. <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.29. Changsha>  
○Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Inoue Y, Someya T: The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine.
8. <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.29.

- Changsha> ○Watanabe J, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Fukui N, Inoue Y, Someya T: The effect of cytochrome-P450 2D6 genotypes on the metabolism of fluvoxamine in Japanese depressed patients.
9. <13th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006.6.30. Changsha> ○Someya T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ozdemir V: Workshop: Pharmacogenetics of psychotropic drugs.
  10. <25th CINP Congress 2006.7.13. Chicago> ○Someya T: Symposium: Pharmacogenetic research on SSRI response and side effects.
  11. <1st Conference of the Hong Kong Society of Biological Psychiatry 2006.11.4. Hong Kong> ○Someya T: Special lecture: Pharmacogenomics and customized therapies in psychiatry.

#### 国内学会

1. <第 101 回日本精神神経学会 2005.5.20. さいたま> ○鈴木雄太郎, 澤村一司, 染矢俊幸: シンポジウム: うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究.
2. <第 4 回臨床精神神経薬理学セミナー 2005.6.4. 東京> ○染矢俊幸: 臨床薬理遺伝学の向精神薬治療への応用と提言.
3. <第 10 回日本デイケア学会 2005.9.22. 新潟> ○染矢俊幸: 精神医療の変遷と将来展望-統合失調症治療の今後の方向性について-.
4. <第 5 回臨床精神神経薬理学セミナー 2005.10.11. 東京> ○染矢俊幸: 臨床薬理遺伝学の向精神薬治療への応用と提言.
5. <第 15 回日本臨床精神神経薬理学会 2005.10.12. 東京> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 染矢俊幸: 神経遮断薬悪性症候群とドーパミン D2 受容体遺伝子多型の関連.
6. <第 15 回日本臨床精神神経薬理学会 2005.10.12. 東京> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 統合失調症患者における Olanzapine の体重増加・糖脂質代謝に及ぼす影響について.

7. <第 15 回日本臨床精神神経薬理学会 2005.10.12. 東京> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による体重・BMI 変化に関する研究.
8. <第 15 回日本臨床精神神経薬理学会 2005.10.12. 東京> ○渡部雄一郎, 小林慎一, 熊谷敬一, 山本佳子, 田中敏春, 藤島直人, 内藤明彦, 染矢俊幸: Risperidone 投与中に水中毒から悪性症候群と横紋筋融解症を呈した統合失調症の 1 例.
9. <第 15 回日本臨床精神神経薬理学会 2005.10.13. 東京> ○鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 染矢俊幸: セロトニン受容体及び cytochrome P4502D6 遺伝子多型の組合せによる fluvoxamine の副作用予測.
10. <第 26 回日本臨床薬理学会 2005.12.2. 別府> ○染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: シンポジウム: 精神疾患に対するテーラーメイド薬物治療.
11. <第 26 回日本臨床薬理学会 2005.12.2. 別府> ○鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 染矢俊幸: セロトニン 2A 受容体及び cytochrome P450 2D6 遺伝子多型の組み合わせは fluvoxamine の副作用出現を予測する.
12. <第 26 回日本臨床薬理学会 2005.12.2. 別府> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 井上義政, 染矢俊幸: パロキセチン(PRX)により生じる吐き気とセロトニン (5-HT)3A および 3B 受容体遺伝子の関連.
13. <第 26 回日本臨床薬理学会 2005.12.3. 別府> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 抗精神病薬による体重増加に関する研究.
14. <第 26 回日本臨床薬理学会 2005.12.3. 別府> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 統合失調症患者における olanzapine と体重増加・糖脂質代謝との関連.
15. <第 28 回日本生物学的精神医学会 2006.9.16. 名古屋> ○染矢俊幸: 教育講演: CYP システムと向精神薬の薬物動態.
16. <平成 18 年度新潟精神医学会 2006.10.21. 新潟> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 須貝拓朗, 澤村一司, 小野信, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服症例における糖代謝異常およびメタボリックシンドロームについての検討.

17. <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○渡辺純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: Cytochrome P450 2D6 遺伝子型が fluvoxamine 代謝に与える用量依存性の影響.
18. <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 福井直樹, 澤村一司, 須貝拓朗, 井上義政, 染矢俊幸: 喫煙が fluvoxamine 代謝に及ぼす用量依存性の影響
19. <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○渡部雄一郎, 横山裕一, 福井直樹, 高橋誠, 染矢俊幸: Risperidone から olanzapine への置換により勃起障害が改善した統合失調症の 1 例
20. <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.26. 北九州> ○小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: うつ病の薬物治療抵抗性を予測する因子についての検討.
21. <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27. 北九州> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 村田繁雄, 鈴木雄二, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服中の統合失調症患者における糖代謝についての検討.
22. <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27. 北九州> ○澤村一司, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 染矢俊幸: 未治療の統合失調症患者における olanzapine の臨床効果と副作用に関する検討.
23. <第 16 回日本臨床精神神経薬理学会 2006.10.27. 北九州> ○須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: セロトニン 3A および 3B 受容体遺伝子多型がパロキセチン誘発性の嘔気を与える影響.
24. <第 34 回日本精神科病院協会精神医学会 2006.11.17. 津> ○染矢俊幸: わが国における精神医療の変遷と方向性 -これからの薬物療法を含めて-.
25. <第 27 回日本臨床薬理学会 2006.12.1. 東京> ○渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: Fluvoxamine 代謝に対する cytochrome P450 2D6 遺伝子型の用量依存性の影響.

こころまのつ

26. <第 27 回日本臨床薬理学会 2006.12.1. 東京> ○福井直樹, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: MDR1 遺伝子多型がフルボキサミン血中濃度に与える影響について.

(3) 出版物

著書

1. 染矢俊幸, 下田和孝, 渡部雄一郎(編): そこが知りたい 精神科薬物療法 Q&A. 星和書店, 東京, 2005.
2. 川嶋義章, 染矢俊幸: 薬物療法と遺伝子多型. チーム医療のための最新精神医学ハンドブック(大野裕編). pp458-461. 弘文堂, 東京, 2006.
3. 染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司: 臨床精神神経薬理学とは -概念, 定義, 領域, 歴史, 専門医としての心構え-.臨床精神神経薬理学テキスト(日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編). pp3-6. 星和書店, 東京, 2006.
4. 鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 染矢俊幸: 薬物動態・薬力学における個体差. 臨床精神神経薬理学テキスト(日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編). pp78-88. 星和書店, 東京, 2006.
5. 染矢俊幸, 高橋誠: 診断と分類. 統合失調症の治療(佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編). 朝倉書店, 東京, (印刷中).
6. 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: SSRIの薬物動態と代謝 -Fluvoxamine, Paroxetine を中心に-. SSRI のすべて(小山司編). 先端医学社, 東京, (印刷中).

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

1. 特許取得           なし
2. 実用新案登録       なし
3. その他             なし