

# 非定型抗精神薬の効果と副作用に関する神経薬理学的研究

*The influence that the polymorphisms of thrifty gene and pharmacodynamic related gene give to a side effect of antipsychotic, Olanzapine.*

岩橋和彦

麻布大学大学院環境保健学研究科

Kazuhiko Iwahashi

Laboratory of Neurophysiology the Graduate School of Environmental Health Sciences, Azabu University

**Abstract.** We investigated the influence that the polymorphisms of Cytochrome P450 (CYP)gene, thrifty gene and pharmacodynamic related gene give to a side effect of Olanzapine to clarify the mechanism of the side effects of antipsychotic, Olanzapine.

16 schizophrenic patients (age-matched 5 with, and 10 patients without the side effects of hyperglycemia and more than 4 kg body weight gain through the Olanzapine treatment). For the analysis of these gene polymorphisms, we amplified our objective region using the PCR (Polymerase Chain Reaction) method and then used the RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) method for the actual evaluation and for the statistical analysis, we used Mann-Whitney's U Certification and  $\chi^2$ -test.

However, there was no significant difference in the frequency of the mutant allele of Cytochrome P450 (CYP)gene, thrifty gene and pharmacodynamic related gene, between schizophrenia patients with and without the side effects of Olanzapine.

These results suggested that drug-metabolism ability, thrifty-metabolism and pharmacodynamic neurotransmitter receptor/transporter investigated in this study may have no influence on the side effects of Olanzapine.

Further studies with more subjects are needed to investigate other candidate genes for the side effects of antipsychotics.

## 1. 目的

従来の定型抗精神病薬は運動中枢の黒質線条体のドーパミン受容体遮断により陽性症状に効果がみられるものの錐体外路症状などの副作用がでやすい。それに対して現在統合失調症の第一選択治療薬治療薬のひとつとして用いられてきているオランザピンはthienobenzodiazepine系の非定型抗精神病薬で、ドーパミン受容体遮断よりもセロトニン受容体(5-HT2A)遮断作用が強く、錐体外路症状の副作用が

少ないのが特徴である (Callaghan, 1999)。オランザピンはドーパミンやセロトニンなど多くの受容体に強い親和性を持つが、特にセロトニン受容体を選択的に抑制し、前頭前野でのドーパミン、グルタミン酸、ノルエピネフリンの活性や濃度を高めることで陰性症状を改善させ、錐体外路症状の副作用も出にくいとする一方で、体重増加や血糖値の上昇が糖尿病・心疾患・高グリセリド血症を引き起こすという副作用が指摘されており、その発症機序はいまだ不明である (Callaghan, 1999)。

本研究では、患者個人にあった処方を行うために副作用や薬理効果を投与前に予測診断する「テーラーメイド医療」構築の一助として、肥満に関連する候補遺伝子 ( $\beta_3\text{-ADR}$  と  $\text{PPAR}\gamma$ ) およびオランザピンの代謝に関与する薬物動態学関連遺伝子 (CYP1A2 と CYP2D6) と、オランザピンの薬理効果や副作用の発症の脆弱性との相関について解析を行った。

## 2. 方 法

精神科に入院中の統合失調症の患者で、研究の趣旨を説明し、インフォームド・コンセントを得られたオランザピン服用中の患者 16 名を対象とし、 $\beta_3\text{-ADR}$  は Karine (1995) らの方法に基づき PCR-RFLP 法により制限酵素 *Mva* I を用いて判定した。 $\text{PPAR}\gamma 2$  は Mori ら (1998) の方法に基づき PCR-RFLP 法により制限酵素 *Bst* U I を用いて判定した。CYP2D6\*5 は Eguchi (2000) らの方法を用いた<sup>11)</sup>。CYP2D6\*10 は Kimura らの方法に基づき PCR-RFLP 法により制限酵素 *Hph* I を用いて判定した<sup>18)</sup>。CYP1A2\*1C と CYP1A2\*1F は Chida () らの方法に基づき PCR-RFLP 法によりそれぞれ制限酵素 *Dde* I, *Apa* I を用いて判定した。

## 3. 結果と考察

本研究の遺伝子多型および精神薬理学的解析の結果から、血糖値の上昇や体重の増加といった副作用と候補遺伝子 ( $\beta_3\text{-ADR}$ ,  $\text{PPAR}\gamma 2$ ), 薬物動態学関連

遺伝子 (CYP2D6, CYP1A2) の多型において関連はみられなかった [表 1]。

抗精神病薬の共通の副作用として知られている体重増加は本研究で患者が服用したオランザピンとオランザピンに特に多いとされ (Allison ら 1999), 10 週間後の体重変化はオランザピン：で 4 kg, クロザピン：で 4.5 kg であると報告されている。7 %以上の体重増加を生じた頻度は placebo 服用者やハロペリドール服用者に比べてオランザピン服用者ではかなり多いと報告されている (Beasley ら 1997), 7 %以上の体重増加の頻度は、プラセボ (N = 226) で 3.1 %, ハロペリドール (N = 777) 12.4 %, オランザピン (N = 2418) : 40.5 %) となっている。わが国におけるオランザピンの臨床試験において、1 年間の服用による平均変化量は +4.3 kg とされているが、今回の対象患者 16 名はオランザピンの服用が約 1 年経過していることから、彼らの体重増加はほぼ平坦化したものと推測される。副作用のひとつとしてあげられ、最も発現率が高い項目であるこの体重増加、これにより糖尿病だけでなく心疾患、高グリセリド血症への危険因子になりうると注目されており、服用開始後の 1 年間は体重の変化に十分気をつける必要がある。

今後は、陰性症状とセロトニントランスポーターとの関連の解明の一助として、オランザピンとパロキセチンのセロトニントランスポーターへの作用の関連性についても更なる研究が必要となると思われる。さらに、オランザピンの血糖上昇・体重増加と

Table 1. Aftereffect of olanzapine and polymorphisms of  $\beta_3\text{-ADR}$  and  $\text{PPAR}\gamma 2$

No.	Change of weight (kg)	Blood sugar level (ng/dl)	CYP mutant allele	Olanzapine hyper blood level(ng/ml)	$\beta_3\text{-ADR}$	$\text{PPAR}\gamma 2$
1	58→58.5	np	CYP2D6*5/*10	49.9	Trp/Trp	Pro/Pro
2	43→45	102→182	CYP1A2wt/*1C	39.7	Trp/Trp	Pro/Pro
3	57→59	107→150	-	39.7	Trp/Trp	Pro/Pro
4	68→72	np	-	38.5	Trp/Arg	Pro/Pro
5	59.5→59	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
6	46→48	np	-	-	Trp/Arg	Pro/Pro
7	52.5→56.5	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
8	54→46	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
9	56→58	np	-	-	Arg/Arg	Pro/Pro
10	47→51	105→140	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
11	66.5→70.5	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
12	np	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
13	np	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
14	68→74	90→120	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
15	44→45	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro
16	59→65	np	-	-	Trp/Trp	Pro/Pro

といった副作用発症の機序解明のため、今回解析を行ったもの以外の僕約遺伝子（アデボネクチン遺伝子やカルパイン10遺伝子など）との相関解析も必要と考える。

#### 4. 要 約

今回我々は、テーラーメイド医療の一助として、肥満に関連する僕約遺伝子（ $\beta_3$ -ADRとPPAR $\gamma$ ）および非定型抗精神病薬オランザピンの代謝に関与する薬物動態学関連遺伝子（オランザピン代謝酵素CYP1A2とCYP2D6）と、オランザピンの薬理効果や副作用の発症の脆弱性との相関について解析を行った。

その結果、本研究の遺伝子多型および精神薬理学的解析から、CYP2D6欠損型遺伝子多型保持者はオランザピンの高血中濃度を示したが、それが必ずしも高血糖や体重増加にはつながらず、血糖値の上昇や体重の増加といったオランザピンの副作用と僕約遺伝子と薬物動態学関連遺伝子の多型においても相関はみられなかった。

#### 文 献

Allios, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C. and Weiden, P. J. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am. J. Psychiatry. 156, 1686-1696, 1999

Beasley, C. M. Jr., Tollefson, G. C. And Tran, P. V. Safety of olanzapine. J. Clin. Psychiatry. 58, 13-17, 1997

Callaghan, J. T., Bergstron, R. F., Ptak L. R., Beasley C. M. Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Clin. pharmacokinet 37: 177-193, 1999

Chida, M., Yokoi, T., Fukui, T., Konoshita, M., Yokota, J., Kamataki, T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in Japanese population. Jpn. J. Cancer. Res. 90: 899-902,

Eguchi H., Manaka H., Tominaga M., Kato T., Hersberger M., Marti-Jaun J., Rentsch K., Hanseler E. Rapid detection of the CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, and CYP2D6\*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6\*5 allele by multiplex long PCR. Clin Chem 46: 1072-1077 2000

Karine C., Christian V., Brian ST. J. M., Arnaud B., Bernard G. G., Juan R., Kristi D. S., Alan R. S., Philippe F., Donny S. Genetic variation in the  $\beta_3$  adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. The new England journal of medicine. 337: 352-354, 1997

Kimura, S., Umeno, M., Skodt, R. C., Meyer, U. A., Gonzalez, F. J. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. Am. J. Hum. Genet. 45, 889-904. (1989)

Mori, Y., Kim-Motoyaka, H., Katakura, T. and Yasuda, K. Effect of the Pro12Ala variation of the human peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma 2$  gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. Biochem. Biophys. Res. Commun. 251, 195-198, 1998