

精神活性物質依存関連の精神神経薬理的研究

Neuropharmacological analysis of the neuro-activating substance

岩橋和彦

麻布大学環境保健学部

Kazuhiko Iwahashi

College of Environmental Health, Azabu University

Abstract. We examined the drug metabolism ability and blood concentration and correlation of degree of a side effect for onset mechanism elucidation of psycho-activating substances.

We examined the metabolism ability and blood concentration and correlation of degree of the hyperglycosemia that was a side effect of olanzapine becoming a first-line drug of schizophrenia treatment, one of the psycho-activating substances.

After informed consent was obtained, PCR was performed with genomic DNA from 16 schizophrenic patients who were treated with olanzapine.

We used PCR method and, about active individual difference of representative drug metabolizing enzyme such as CYP2D6 and CYP1A2, analyzed it.

The Trp64Arg variant of the beta3-adrenergic receptor (beta3-AR) gene is relatively common in Japanese people. We hypothesized that this variant may be associated with obesity and insulin resistance when combined with olanzapine. But there is no association between the Trp64Arg variant of the beta3-AR gene and hyperglycemia, the side effects of olanzapine in Japanese schizophrenic patients.

As a result, the possibility that low activity of CYP2D6 caused high level of blood olanzapine was suggested. It cannot be always said that high blood concentration of olanzapine caused hyperglycosemia of this side effect. To elucidate the mechanism of effects and side effect of psychotropic drug such as anti-psychotics, it may be important to examine the relationship between personal drug metabolism ability and characteristics of neurotransmitter - receptors such as 5HTR2A, and irritability for side effects.

1. 目的

本研究では 向精神薬などの精神活性物質の投与症例や薬物依存症を対象に、これらの精神作用物質がその代謝過程でどのような代謝産物に生合成され、脳神経系やその他の組織に障害を起こすのか、その依存性に酵素代謝能や脳内神経伝達物質の受容体の個体差が影響するかを精神神経薬理学的に解析していくことによって、向精神薬の副作用や薬物依存の

発現機序解明の一助としたい。今回は非定型抗精神病薬（メジャーランキライザー）で欧米では統合失調症治療の第一選択薬となりつつあるオランザピンの副作用である高血糖や体重増加の発症機序解明のためにその薬物代謝能と血中濃度や副作用の程度の相関を調べた。

2. 方法

インフォームドコンセントが得られた統合失調症の患者さんで、オランザピンを投与中の患者を対象

Table 1. Blood olanzapine level, aftereffect of olanzapine, and positive and negative syndrome scale (PANSS)

No.	blood olanzapine level (ng/ml)	a taken quantity (mg/day)	change of weight (kg)	blood sugar level (ng/dl)
1	49.87	10	58 → 58.5	np
2	39.74	10	43 → 45	102 → 182
3	39.74	15	57 → 59	107 → 150
4	38.48	10	68 → 72	np
5	37.06	10	59.5 → 59	np
6	36.28	10	46 → 48	np
7	34.26	15	52.5 → 56.5	np
8	27.85	10	54 → 46	np
9	26.25	10	56 → 58	np
10	23.41	10	47 → 51	105 → 140
11	16.69	10	44 → 45	np
12	11.94	5	59 → 65	np
13	—	10	66.5 → 70.5	np
14	—	10	np	np
15	—	10	np	np
16	—	10	68 → 74	90 → 120

にした。

CYP2D6, 1A2といった代表的な薬物代謝酵素の活性の個体差について、PCR法を用いて解析した。

3. 結果と考察

世界的に21世紀の統合失調症の第一選択薬として期待されるオランザピンについては、その副作用時には致死的な高血糖症状の発症原因を調査検討した。オランザピンは主にCYP1A2とCYP2D6によって代謝されるが、特にCYP1A2の誘導と相関する遺伝子(*1F)やCYP2D6酵素の欠損(*5)や低活性(*10)を遺伝子レベルで解析し、酵素代謝能とオランザピンの血中濃度や高血糖発症の相関を調べたところ、CYP2D6の低活性が血中オランザピンの高濃度(38 ng/ml以上)を引き起こす可能性が示唆された。副作用の高血糖に関しては、オランザピンの高血中濃の患者4人中2人に見られたが、必ずしもその原因となるとはいえず、さらに儉約遺伝子との相関を調べたが、いまのところ明らかな相関は見られなかった(Table 1, 2)。オランザピンは統合失調症の「引きこもり」のような陰性症状にも効果があるといわれ、この副作用の出現を防げれば、統合失調症の治療にさらに貢献すると思われる、テーラーメイド処方確立が必要とされている。今後は、脳

Table 2. Polymorphisms of CYP2D6, CYP1A2, ADR β 3.

No.	CYP2D6	CYP1A2*1F	β 3 - ADR
1	*5/*10	*1F/*1F	Trp/Trp
2	wt/*5	*1F/*1F	Trp/Trp
3	wt/*10	wt/wt	Trp/Trp
4	wt/*10	*1F/*1F	Trp/Arg
5	wt/wt	*1F/*1F	Trp/Trp
6	wt/*10	*1F/*1F	Trp/Arg
7	wt/*10	wt/wt	Trp/Trp
8	wt/*10	*1F/*1F	Trp/Trp
9	wt/*5	*1F/*1F	Arg/Arg
10	wt/*10	*1F/*1F	Trp/Trp
11	*10/*10	wt/*1F	Trp/Trp
12	wt/wt	*1F/*1F	Trp/Trp
13	wt/*10	wt/*1F	Trp/Trp
14	wt/*10	*1F/*1F	Trp/Trp
15	wt/wt	wt/*1F	Trp/Trp
16	wt/*10	*1F/*1F	Trp/Trp

内のドーパミンやセロトニンなど神経伝達物質やその受容体の遺伝子多型と薬物への依存性や精神神経症状への効果(薬効)との関連性についても検討したい。

4. 要 約

精神活性物質のひとつでもある非定型抗精神病薬で、統合失調症治療の第一選択薬となりつつあるオランザピンの副作用である高血糖や体重増加の発症機序解明のためにその薬物代謝能と血中濃度や副作用の程度の相関を調べた。その結果、CYP2D6の低活性が血中オランザピンの高濃度を引き起こす可能性が示唆された。副作用の高血糖に関しては、オランザピンの高血中濃度が必ずしもその原因となるとはいえず、俊約遺伝子との相関も調べたが、いまの

ところ明らかな相関は見られなかった。

文 献

- Beasley, C. M. Jr., Tollefson, G. C. And Tran, P. V. *Clinical Psychiatry*. 58; 13-17: 1997.
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R. and Beasley, C. M. *Clinical Pharmacokinetics*. 37; 177-193: 1999.
- 千葉 寛. *医学のあゆみ*. 182; 803-806: 1997.
- Chida, M., Yokoi, T., Fukui, T., Konoshita, M., Yokota, J. and Kamataki, T. *Jpn. J. Cancer Res.* 90; 899-902; 1999.
- Martin, H., Jaqueline, M. J., Katharina, R. and Edgar. *Clinical Chemistry*. 46; 1027-1077: 2000.