

オランザピンの非典型的糖尿病誘発機構を解明

— 体重増加以外にも注意が必要 —

概要

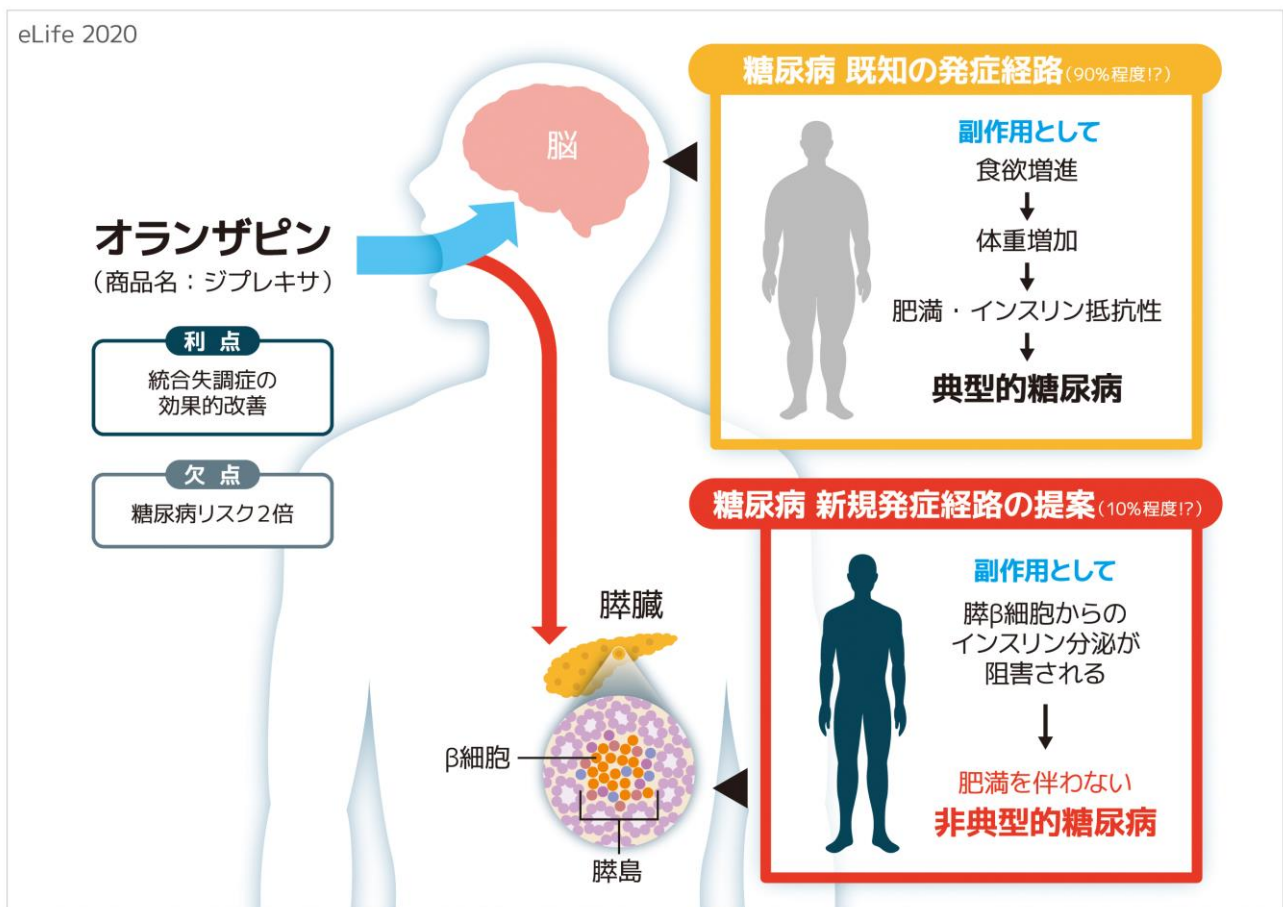
京都大学大学院理学研究科の森和俊 教授、蜷川暁 同特定助教らの研究グループは、第二世代抗精神病薬オランザピンが引き起こす、非典型的な糖尿病発症の分子メカニズムを明らかにしました。

第二世代抗精神病薬オランザピン（商品名：ジプレキサ）は、統合失調症などの症状を効率的に抑えますが、副作用として糖尿病を引き起こす場合があります。これまでは、オランザピン誘発性の糖尿病は、食欲亢進に伴う体重増加、それに続くインスリン抵抗性によって説明されてきました。しかし中には、肥満を伴わない非典型的な糖尿病も誘発されることが臨床的に報告されていました。

そこで、本研究グループは、オランザピンが直接膵β細胞に作用している可能性を考えて検証し、オランザピンがインスリンの前駆体であるプロインスリンの適切な構造形成を妨げて分解へと導くことによって、膵β細胞からのインスリン分泌を阻害することを明らかにしました。

本研究により、未解明であった副作用発症機構が解き明かされたことで、今後のより適切なオランザピンの処方と服用につながることを期待されます。

本成果は、2020年11月17日にアメリカの国際学術誌「eLife」にオンライン掲載されました。



1. 背景

第二世代抗精神病薬オランザピン（商品名：ジプレキサ）は、統合失調症の症状を効果的に抑えるために世界中でよく使われています。しかし、副作用として糖尿病を引き起こす場合もあり*1、日本では糖尿病患者への投与は禁忌とされています。これまで、オランザピン誘発性の糖尿病は、肥満やインスリン抵抗性によって専ら説明されてきましたが、通常の糖尿病症例では説明出来ない特殊な症例もありました。例えば、インスリン抵抗性などで糖尿病になる場合には、発症まで通常数年かかりますが、オランザピン誘発性糖尿病の場合では、半年以内に発症する場合があります。これに気づき、問題視された長嶺臨床医が、解析を森研究室に依頼し、本共同研究が始まりました。

2. 研究手法・成果

本研究では、オランザピン誘発性糖尿病発症メカニズムの解析を、インスリン分子の品質管理の観点から行いました。インスリン分泌のためには、その前駆体プロインスリンが小胞体で成熟型となることが必須です。マウス膵β細胞由来の MIN6 細胞株にオランザピンを投与しますと、インスリンの分泌抑制が観察されました。インスリンそのものの存在場所に変化はなかったのですが、通常状態ではインスリン分泌顆粒に主に存在しているプロインスリンが、オランザピン処理後には小胞体に存在していました。オランザピンによって小胞体に留められたプロインスリンには顕著な構造異常が認められ、細胞質に逆行輸送され、プロテアソームによって分解されていました。さらに、ヒトへの投与量を換算した量のオランザピンをマウスに内服させ、数週間後に膵島を単離して解析すると、プロインスリンの構造異常とその存在量低下が認められました。（参考図）

3. 波及効果、今後の予定

この新たなオランザピン作用機序の分子基盤は、オランザピンが直接膵β細胞へ毒性を発揮し、プロインスリンの成熟（適切な構造形成）を妨げ、その結果インスリン分泌を阻害していることを示しています。このことは、オランザピン内服者のうち、肥満やインスリン抵抗性を介さずに糖尿病を発症する患者が現れる病因の説明になります。本研究成果は、オランザピン処方時や内服時に今後考慮されるべきであると考えています。

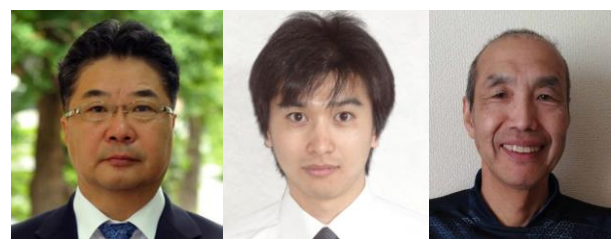
4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- ・文部科学省 科学研究補助金
- ・群馬大学 生体調節研究所

<研究者のコメント>

オランザピンが非典型的な糖尿病を引き起こすことは、10年以上前から臨床的に分かっていましたが、臨床の現場ではそのことに気が付いていても原因がわからないため明確な対処法がない状態でした。実際、本研究を学会発表した際には、臨床の先生から、同様の症状を確認しているが困っていることを伝えられております。本研究をきっかけとして、オランザピンが非典型的な糖尿病をも発症させるということを世界の医薬学界に認識していただいて、今後、適切な処方と服用がなされること



森 和俊

蛭川 暁

長嶺 敬彦

をもち、適切な処方と服用がなされること

を望んでおります。

<論文タイトルと著者>

タイトル：The antipsychotic olanzapine-induced misfolding of proinsulin in the endoplasmic reticulum accounts for atypical development of diabetes

(第二世代抗精神病薬オランザピンが誘発する小胞体におけるプロインスリンのミスフォールディングは、非典型的な糖尿病を引き起こす)

著者：Satoshi Ninagawa^{1*}, Seiichiro Tada^{2, #}, Masaki Okumura^{3, #}, Kenta Inoguchi^{2, #}, Misaki Kinoshita³, Shingo Kanemura^{3, 4}, Koshi Imami⁵, Hajime Umezawa¹, Tokiro Ishikawa¹, Robert B. Mackin⁶, Seiji Torii⁷, Yasushi Ishihama⁵, Kenji Inaba⁸, Takayuki Anazawa², Takahiko Nagamine⁹ and Kazutoshi Mori^{1*}

These authors contributed equally to this work

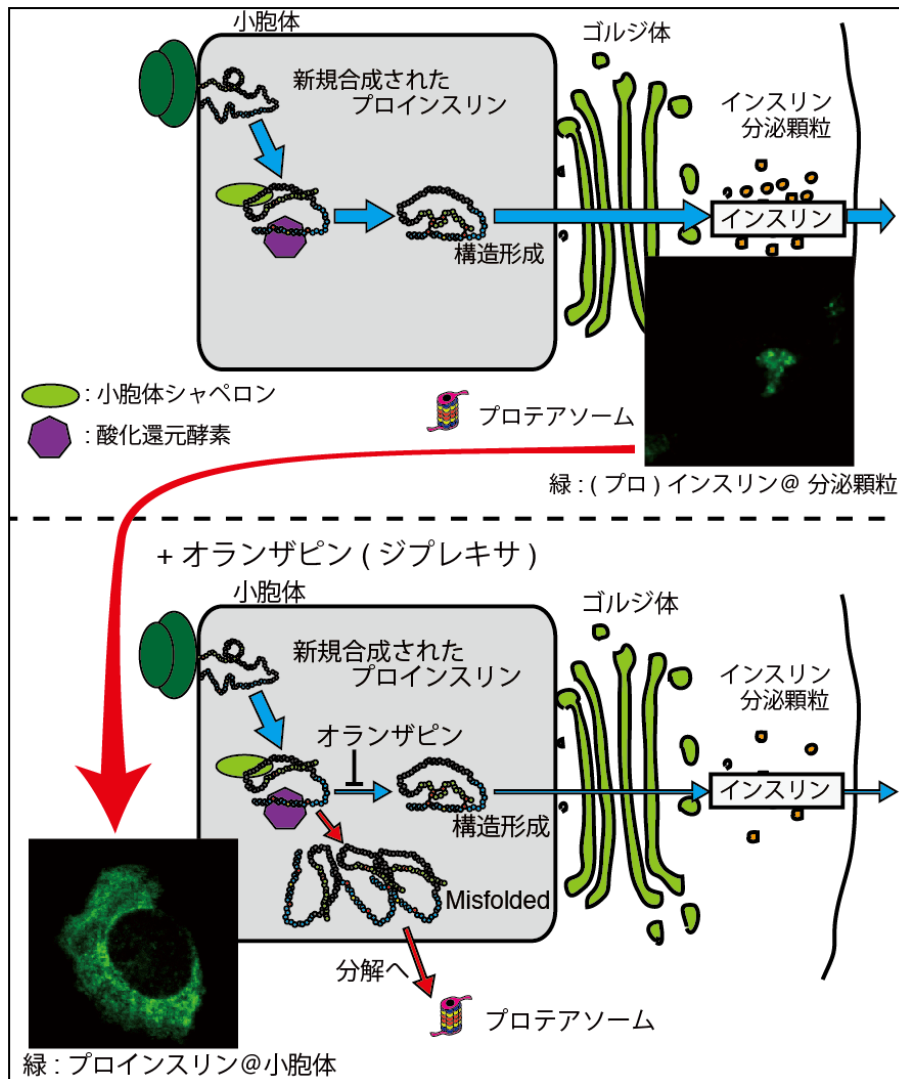
* Corresponding authors

著者の所属機関 (9つの研究グループの緊密な連携により、本研究が達成されました)

1. 京都大学大学院理学研究科 2. 京都大学大学院医学研究科 3. 東北大学学際科学フロンティア研究所 4. 関西学院大学工学部 5. 京都大学大学院薬学研究科 6. クレイトン大学 7. 群馬大学生体調節研究所 8. 東北大学多元物質科学研究所 9. 三光舎

掲載誌：eLife

DOI：https://doi.org/10.7554/eLife.60970



<参考図> オランザピンがインスリン分泌を阻害する分子メカニズム

通常、プロインスリンは、小胞体内で分子シャペロンや酸化還元酵素などの助けを借りて、分子内で3つのジスルフィド結合を形成する。適切な構造を獲得したプロインスリンは、ゴルジ体以降の分泌経路へと進み、インスリンとしてインスリン分泌顆粒に蓄えられる。オランザピン存在下では、プロインスリンの分子内ジスルフィド結合形成がうまくいかず、分子間ジスルフィド結合してしまい、適切な構造を獲得できない。その結果、構造異常タンパク質として小胞体から細胞質へと逆行輸送され、プロテアソームによって分解される。

*1.国際糖尿病連合(IDF)によると 2015年の20歳-79歳の成人の糖尿病有病率は8.8%です。以下、公式な統計データは取られていませんが、長嶺臨床医の臨床経験に基づく、オランザピン内服者の場合、リスクが2倍程度上がり、20-30%が糖尿病を発症します。また非典型的な糖尿病を発症する服用者は、その20%-30%のうち、およそ2-3%と見積もっています。ケトアシドーシスに関しては、リスクは10倍程度上がると考えております。