

## 特集 1 ドパミン研究の最近の展開

## 1. 中枢ドパミン受容体による血糖調節機構

池田 弘子\*

抄録：オランザピンなどの多元受容体標的化抗精神病薬は、副作用として体重増加や糖代謝異常を引き起こすことが知られる。また、血糖値のさらなる上昇が懸念されることから、オランザピンは糖尿病の既往がある患者には投与禁忌である。オランザピンなどの抗精神病薬による糖代謝異常は統合失調症の治療を進めるうえで大きな問題となるが、その発現機序には不明な点が多い。筆者らはこれまでオランザピンが中枢に作用し、交感神経の活性化を介して血糖値を上昇させることや、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体ならびに  $\alpha_1$  アドレナリン受容体がその作用に関与することを示している。さらに、中枢のドパミン D<sub>2</sub> 受容体は肝臓における糖産生を亢進することで血糖値を上昇させることを最近報告した。本稿では、オランザピンによる血糖上昇作用と中枢のドパミン D<sub>2</sub> 受容体の役割について紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (3) : 96-99, 2022

**Key words** : antipsychotics, hyperglycemia, dopamine D<sub>2</sub> receptor, hypothalamus, autonomic nerves, hepatic glucose production

## はじめに

第二世代抗精神病薬は第一世代抗精神病薬と比べて錐体外路障害などの副作用の発現リスクが低いことや陰性症状や認知障害にも有効であることから、現在、統合失調症治療の第一選択とされる。一方、第二世代抗精神病薬に分類される多元受容体標的化抗精神病薬 (multi-acting receptor targeted antipsychotics : MARTA) は、副作用として体重増加や糖代謝異常を起こすことが問題となる。抗精神病薬による糖代謝異常により高血糖状態が続くと 2 型糖尿病の発症につながる。実際に、オランザピンやクロザピンの使用により糖尿病の発症率が高くなることが示されている<sup>6)</sup>。この抗精神病薬による血糖値の上昇は体重増加に伴って起こると考えられているが、体重増加を示さずに血糖値のみ上昇する症例も報告され<sup>6)</sup>、抗精神病薬が直接的に血糖調節機構に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかしながら、抗精神病薬による糖代謝異常の発現機序については、いくつかの報告が散見されるものの明らかに

はなっていない。

抗精神病薬による薬物療法は長期間継続されることが多く、その治療中に血糖値の上昇やそれに伴う口渇、多飲、多尿などの糖尿病様症状が現れた場合には治療薬の変更を余儀なくされる。また、糖尿病を悪化させる可能性から糖尿病の既往歴のある患者にはオランザピンの内服は禁忌である。一方、厚生労働省が発表した「令和元年国民栄養調査結果の概要」によると、成人男性の 19.7%、成人女性の 10.8% が糖尿病であることが示されており、糖尿病患者に抗精神病薬を用いた治療を実施する機会は多いことが考えられる。したがって、抗精神病薬による糖代謝異常の機序の解明は、治療を円滑に進めるうえで有用であると考えられる。本稿では、抗精神病薬による血糖上昇作用の機序について、筆者らの研究成果も含めて紹介する。

## 1. オランザピンによる血糖上昇作用

MARTA は、血糖調節機構に影響を及ぼすことで

Role of central dopamine receptors in regulation of plasma glucose levels

\* 星薬科大学薬物治療学研究室 (〒 142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41) Hiroko Ikeda : Department of Pathophysiology and Therapeutics, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Ebara 2-4-41, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

【池田 弘子 E-mail : h-ikeda@hoshi.ac.jp】

血糖値を上昇させる可能性が考えられる。実際に、クエチアピンやクロザピン、オランザピンをラットに急性投与すると血糖値が著明に上昇することが示されている<sup>9)</sup>。さらに、オランザピンを脳室内投与した場合にも血糖値が上昇することから<sup>2)</sup>、これらの抗精神病薬は中枢神経に作用することで血糖値を上昇させると考えられる。

一方、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated protein kinase : AMPK) は、細胞内のエネルギーセンサーとして知られるシグナル伝達物質であり、視床下部の AMPK は摂食調節などのエネルギー調節に重要な役割を果たすことが知られる<sup>4, 7)</sup>。クロザピンにより AMPK が活性化することが報告されていることから<sup>5)</sup>、抗精神病薬による血糖上昇作用に視床下部の AMPK が関与する可能性が考えられる。そこで筆者らは、オランザピンによる血糖上昇作用に AMPK が関与するか検討したところ、オランザピンの投与により視床下部のリン酸化 AMPK が増加し、オランザピンによる血糖上昇作用は AMPK 阻害薬の併用により抑制されることが明らかになった<sup>2)</sup>。AMPK はリン酸化されることで活性化するため、オランザピンにより視床下部の AMPK が活性化することで血糖値が上昇することが示唆される。

血糖値は、全身の糖利用と肝臓での糖産生により調節され、肝糖産生の亢進により血糖値は上昇する<sup>8)</sup>。オランザピンが肝糖産生を亢進することで血糖値を上昇させるか、糖新生能を評価できるピルビン酸負荷試験により検討したところ、ピルビン酸投与による血糖上昇作用はオランザピンの脳室内投与により増強した<sup>2)</sup>。この結果から、中枢に作用したオランザピンは肝臓の糖新生を亢進することで血糖値を上昇させることが明らかになった。

肝糖産生は自律神経により調節され、交感神経の活性化は  $\beta_2$  アドレナリン受容体を介して糖産生を亢進する<sup>10)</sup>。自律神経は視床下部により調節されることから<sup>10)</sup>、オランザピンによる血糖上昇作用に交感神経が関与するか検討した。その結果、 $\beta$  アドレナリン受容体拮抗薬の前投与によりオランザピンによる血糖上昇作用は抑制され<sup>2)</sup>、オランザピンは交感神経を介して肝糖産生を亢進させることにより血糖値を上昇させることが明らかになった。

一方、オランザピンはさまざまな受容体を拮抗することが知られ、特にドパミン  $D_2$  受容体、ヒスタミン  $H_1$  受容体、ムスカリン  $M_1$  受容体、セロトニン  $5\text{-HT}_{2A}$  受容体、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体に高い親和性を示す。これらの受容体が血糖調節に関与するか

検討した結果、ドパミン  $D_2$  受容体、ヒスタミン  $H_1$  受容体および  $\alpha_1$  アドレナリン受容体に選択的な拮抗薬の脳室内投与により血糖値の上昇が認められた<sup>3)</sup>。

以上より、オランザピンは中枢のドパミン  $D_2$  受容体、ヒスタミン  $H_1$  受容体および  $\alpha_1$  アドレナリン受容体を拮抗することにより視床下部の AMPK を活性化し、これが交感神経の活性化を介して肝糖新生を亢進し、血糖値を上昇させることが示唆された。

## 2. 血糖調節における 中枢ドパミン $D_2$ 受容体の役割

筆者らは、オランザピンが作用する受容体のうちドパミン  $D_2$  受容体に注目し、その血糖調節機構について検討した。ドパミン  $D_2$  受容体拮抗薬を脳室内投与することにより血糖値は上昇したが、驚くべきことにドパミン  $D_2$  受容体作動薬を脳室内投与した場合にも血糖値は上昇した。これらの作用はドパミン  $D_2$  受容体欠損マウスでは消失したことから、どちらもドパミン  $D_2$  受容体を介しているものと考えられる<sup>1)</sup>。

オランザピンによる血糖上昇作用に肝糖新生の亢進が関与していたことから、ドパミン  $D_2$  受容体による血糖上昇作用にも肝糖新生の亢進が関与するか検討した。肝臓において、phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) および glucose-6-phosphatase (G6Pase) は糖新生の律速酵素であり、その発現変化が糖新生と相関するといわれる。ドパミン  $D_2$  受容体作動薬または拮抗薬のどちらを投与しても肝臓における PEPCK および G6Pase の mRNA 発現量は増加したことから<sup>1)</sup>、ドパミン  $D_2$  受容体の刺激または拮抗のどちらによっても肝糖新生が亢進するものと考えられる。さらに、ドパミン  $D_2$  受容体拮抗薬による血糖上昇作用は  $\beta_2$  アドレナリン受容体拮抗薬の前処置により抑制されることから<sup>1)</sup>、中枢のドパミン  $D_2$  受容体の拮抗は交感神経の活性化を介して血糖値を上昇させることが示唆される。一方で、ドパミン  $D_2$  受容体作動薬による血糖上昇作用は、迷走神経肝枝を切断することで抑制されたことから<sup>1)</sup>、ドパミン  $D_2$  受容体刺激による血糖上昇作用は副交感神経を介することが考えられる。

以上より、中枢のドパミン  $D_2$  受容体の拮抗は交感神経の活性化により肝臓の  $\beta_2$  アドレナリン受容体の刺激を介して肝糖新生を亢進することで血糖値を上昇させることが示唆された。一方で、中枢のドパミン  $D_2$  受容体の刺激は副交感神経を介して肝糖

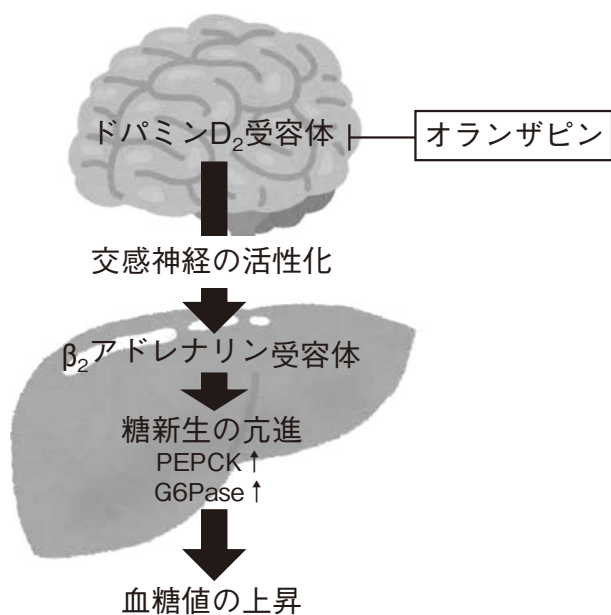


図 オランザピンによる血糖上昇作用の発現機序

新生を亢進して血糖値を上昇させることが示唆され、中枢のドパミン D<sub>2</sub> 受容体は刺激した場合と拮抗した場合で異なる機序を介して血糖値を上昇させることが明らかになった。

### おわりに

オランザピンによる血糖上昇作用は薬物治療の継続を妨げる要因となる。これまでの研究により、オランザピンによる血糖上昇作用は中枢のドパミン D<sub>2</sub> 受容体を拮抗することで交感神経を活性化し、これが β<sub>2</sub> アドレナリン受容体を刺激し肝糖産生を亢進させることで発現することが明らかになった(図)。一方で、糖尿病時にこのメカニズムがどのように変容するかについては未だ明らかではなく、今後さらなる研究が必要である。中枢神経による血糖調節機構の解明は、抗精神病薬の副作用の発現機序の解明に留まらず、全身の血糖調節機構の解明や糖尿病の病態解明の一助になるものと考えている。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

### 文 献

- Ikeda H, Yonemochi N, Mikami R, et al (2020) Central dopamine D<sub>2</sub> receptors regulate plasma glucose levels in mice through autonomic nerves. *Sci Rep*, 10 : 22347.
- Ikegami M, Ikeda H, Ohashi T, et al (2013) Olanzapine increases hepatic glucose production through the activation of hypothalamic adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. *Diabetes Obes Metab*, 15 : 1128-1135.
- Ikegami M, Ikeda H, Ohashi T, et al (2013) Olanzapine-induced hyperglycemia : possible involvement of histaminergic, dopaminergic and adrenergic functions in the central nervous system. *Neuroendocrinology*, 98 : 224-232.
- Kahn BB, Alquier T, Carling D, et al (2005) AMP-activated protein kinase : ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*, 1 : 15-25.
- Kim JH, Lee JO, Lee SK, et al (2010) Clozapine activates AMP-activated protein kinase (AMPK) in C2C12 myotube cells and stimulates glucose uptake. *Life Sci*, 87 : 42-48.
- Llorente MD and Urrutia V (2006) Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. *Clin Diabet*, 24 : 18-24.
- Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 428 : 569-574.
- Nordlie RC, Foster JD and Lange AJ (1999) Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr*, 19 : 379-406.
- Smith GC, Chaussade C, Vicker M, et al (2008) Atypical antipsychotic drugs induce derangements in glucose homeostasis by acutely increasing glucagon secretion and hepatic glucose output in the rat. *Diabetologia*, 51 : 2309-2317.
- Uyama N, Geerts A and Reynaert H (2004) Neural connections between the hypothalamus and the liver. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 280 : 808-820.

**■ ABSTRACT****Role of central dopamine receptors in regulation of plasma glucose levels**

Hiroko Ikeda

*Department of Pathophysiology and Therapeutics, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*

The multi-acting receptor targeted antipsychotics (MARTA) are useful for treating schizophrenia because they are effective on not only positive symptoms but also negative symptoms. However, it is known that MARTA including olanzapine increase body weight and blood glucose levels, which often disturbs its treatment. We have shown that central administration of olanzapine causes hyperglycemia through activation of sympathetic nerves. In addition, stimulations of central dopamine D<sub>2</sub> receptors, histamine H<sub>1</sub> receptors and α<sub>1</sub> adrenoceptors increase blood glucose levels. Moreover, stimulation of central dopamine D<sub>2</sub> receptors increases blood glucose levels by increasing hepatic glucose production. Taken together, it is suggested that olanzapine activates sympathetic nerves by antagonizing central dopamine D<sub>2</sub> receptors, which causes hyperglycemia through increase of hepatic glucose production. The research examining the mechanism how MARTA disturbs glucose metabolism contributes not only to the appropriate treatment of schizophrenia using MARTA but also to understanding the regulation of blood glucose regulation by the central nervous system.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (3) : 96-99, 2022)