

# 統合失調症薬クロザピンによる流涎症の原因の一端を解明

～新規治療法確立への貢献に期待～

## ポイント

- ・クロザピンの代謝物がクロザピンの副作用である流涎症<sup>りゅうぜん</sup>の原因の一端を担うことを解明。
- ・実際の臨床を模した条件で流涎症を発現する新たなモデル動物の開発に成功。
- ・原因物質の同定と新規モデル動物の開発が流涎症の新規治療法の確立に繋がることに期待。

## 概要

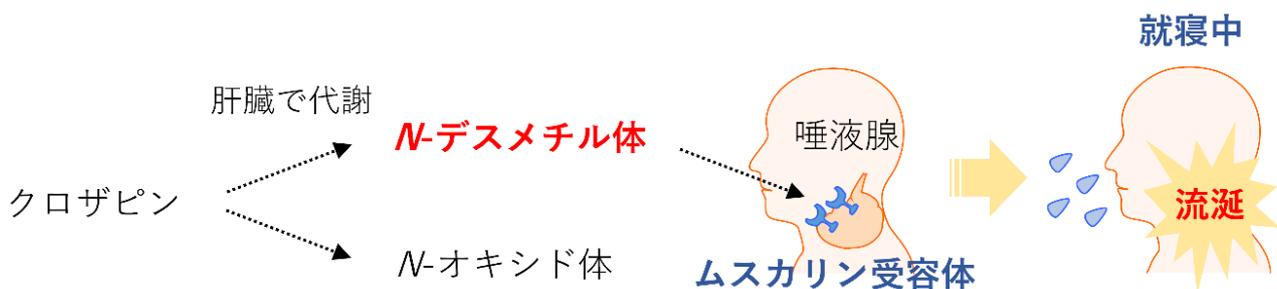
北海道大学大学院生命科学院博士課程（当時）の石川修平氏（現 北海道大学病院精神科神経科助教）、同大学大学院薬学研究院の小林正紀准教授らの研究グループは、同大学大学院医学研究院と北海道医療大学大学院歯学研究科との共同研究により、統合失調症薬クロザピン<sup>\*1</sup>の代謝物であるN-デスマチルクロザピン<sup>\*2</sup>のムスカリン受容体<sup>\*3</sup>を介した作用がクロザピン誘発性流涎症<sup>\*4</sup>の一因であることを解明しました。

クロザピンは、治療抵抗性統合失調症に対して適応を有する唯一の薬剤ですが、多種多様な副作用を示すことが報告されています。中でも発現率が非常に高く、日常生活やクロザピン治療の継続を妨げる副作用である流涎症は、臨床上大きな問題となっています。しかし、流涎症の発現機序が不明であるため、流涎症の治療は困難を極めています。

本研究では、臨床研究において流涎症の重症度が夜間就寝中に高くなること、夜間の流涎症の重症度とN-デスマチルクロザピンの血液・唾液中濃度が強い相関性を示すことを解明しました。また、基礎研究では、クロザピンの経口投与によって流涎症を発現するモデル動物<sup>\*5</sup>を開発し、流涎症発現時にN-デスマチルクロザピンの血液・唾液腺内濃度が高値であることを解明しました。さらに、唾液腺培養細胞を用いた研究では、N-デスマチルクロザピンが流涎症の誘発反応である細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度上昇を誘発し、この反応がムスカリン受容体遮断薬によって阻害されることを明らかにしました。

本研究では、クロザピン誘発性流涎症の原因の一端を解明しただけでなく、新たなモデル動物の作成にも成功しました。これらの知見を応用し、新規治療法の開発に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、2020年8月29日（土）に *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 誌にオンライン掲載されました。



クロザピン誘発性流涎症の発現機序

## 【背景】

日本の統合失調症患者は約 70～80 万人おり、その 20～30%にあたる約 15～25 万人が治療抵抗性統合失調症と予測されています。治療抵抗性統合失調症に対する唯一の治療薬であるクロザピンは、ガイドラインにおいてその使用が推奨されていますが、日本での普及率は他国と比較して極めて低いことが知られています。この背景の一つとして、クロザピンの多種多様かつ頻度、重症度の高い副作用の存在が挙げられます。クロザピン誘発性流涎症は、白血球減少、過鎮静、てんかん発作に次いでクロザピン中止の契機となる副作用であり、発現率が高く長期間に渡って重症度の高い症状を呈するため、クロザピン誘発性流涎症の予防・治療法の確立はクロザピン普及の一助になると期待されます。

薬剤によって生じる流涎症は、コリン作動性<sup>\*6</sup>の副作用あるいは錐体外路障害<sup>\*7</sup>や嚥下機能障害<sup>\*8</sup>による二次性の副作用であることが大半です。しかし、クロザピンは抗コリン作用<sup>\*9</sup>を有し、かつ錐体外路障害の発現率が極めて低いことから、クロザピン自体は流涎症を起こしにくい薬理学的特性をもつため、この矛盾が流涎症の発現機序の解明を困難にしていました。

そこで本研究ではクロザピンに加え、その代謝物である *N*-デスマチルクロザピン及びクロザピン *N*-オキシドに着目し、臨床及び基礎研究から流涎症の原因の探索を試みました。

## 【研究手法】

臨床研究には、北海道大学病院においてクロザピンを服用されている 25 名の研究参加者にご協力いただき、嚥下機能や流涎症・錐体外路症状の重症度からクロザピン並びにその代謝物である *N*-デスマチルクロザピン及びクロザピン *N*-オキシドの血液・唾液中濃度との関連性を検証しました。

基礎研究では、実験動物に対してクロザピンを複数回経口投与し、その 24 時間後に唾液分泌量を測定しました。また、唾液分泌量が最も多くなる時間帯でのクロザピンとその代謝物の血液中及び唾液腺・脳内濃度を測定しました。ヒト唾液腺由来細胞を用いた研究では、唾液分泌の介在反応である細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の上昇を測定し、クロザピン及びその代謝物の唾液分泌亢進作用とムスカリン受容体の関連性を評価しました。

## 【研究成果】

本研究では以下の結果が得られ、クロザピンの代謝物の一つである *N*-デスマチルクロザピンが唾液腺のムスカリン受容体に作用し、流涎症を引き起こしている可能性が示されました。

〈得られた結果〉

- ①クロザピン誘発性流涎症の重症度は日中よりも夜間就寝中の方が有意に高い
- ②夜間の流涎症の重症度と血液及び唾液中の *N*-デスマチルクロザピン濃度は有意な相関関係を示す
- ③クロザピン (100 mg/kg) の 7 日間反復経口投与は流涎症を引き起こす (モデル動物作成法の開発)
- ④クロザピン誘発性流涎症モデル動物は血液中、唾液腺内の *N*-デスマチルクロザピン濃度がクロザピン及びクロザピン *N*-オキシド濃度と比較して有意に高い
- ⑤ヒト唾液腺培養細胞に対して、*N*-デスマチルクロザピンのみが有意な  $Ca^{2+}$ 濃度の上昇作用を示す
- ⑥ *N*-デスマチルクロザピンの作用はムスカリン受容体遮断薬によって阻害される

## 【今後への期待】

本研究により、クロザピン誘発性流涎症の原因物質や発現機序及び発現時間が解明されました (図 1)。これらの知見は、新規治療法の確立への貢献が期待されるほか、本研究で作成したモデル動物は臨床状況を模したモデルのため、臨床と基礎研究の橋渡しを担う存在となることが期待されます。

## 論文情報

論文名 Association between *N*-desmethylclozapine and clozapine-induced sialorrhea: Involvement of increased nocturnal salivary secretion via muscarinic receptors by *N*-desmethylclozapine (クロザピン誘発性流涎症と *N*-デスメチルクロザピンの関連性 - *N*-デスメチルクロザピンによるムスカリン受容体を介した夜間の唾液分泌量増加の関与 -)

著者名 石川修平<sup>1,3,8</sup>, 小林正紀<sup>2,4</sup>, 橋本直樹<sup>5</sup>, 三上英明<sup>6</sup>, 谷村明彦<sup>7</sup>, 鳴海克哉<sup>2</sup>, 古堅彩子<sup>2</sup>, 久住一郎<sup>5</sup>, 井関 健<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 北海道大学大学院生命科学院臨床薬学専攻 (当時), <sup>2</sup> 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室, <sup>3</sup> 北海道大学病院薬剤部 (当時), <sup>4</sup> 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬学教育研究センター, <sup>5</sup> 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野精神医学教室, <sup>6</sup> 北海道大学薬学部臨床薬剤学研究室, <sup>7</sup> 北海道医療大学大学院歯学研究科薬理学分野, <sup>8</sup> 北海道大学病院精神科神経科)

雑誌名 *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (薬学, 薬理学の専門誌)

DOI 10.1124/jpet.120.000164

公表日 2020年8月29日(土) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 准教授 小林正紀 (こばやしまさき)  
TEL 011-706-3772 FAX 011-706-3235 メール masaki@pharm.hokudai.ac.jp  
URL <http://rinshoyakuzaigaku.pharm.hokudai.ac.jp/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)  
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

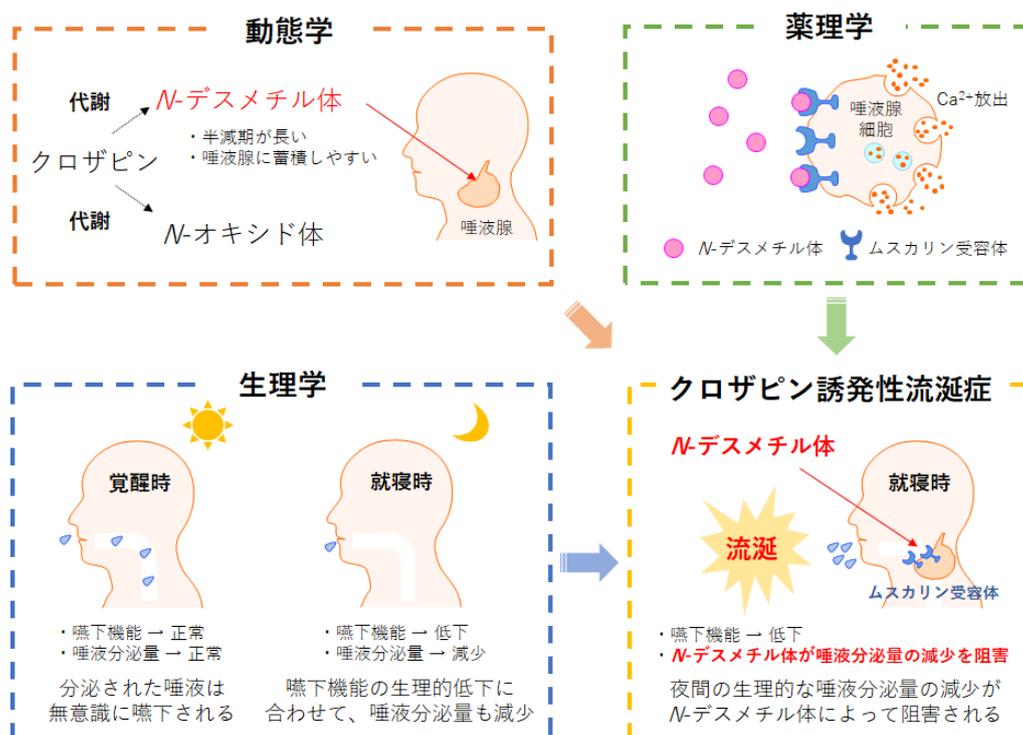


図 1. クロザピン誘発性流涎症の発現機序

## 【用語解説】

- \*1 クロザピン … 統合失調症の治療薬の一つであり、複数の薬による治療を実施しても治療効果が認められない治療抵抗性統合失調症に対して、効果が示されている唯一の薬。
- \*2 N-デスマチルクロザピン… クロザピンが肝臓の酵素によって代謝を受けた後の物質。肝臓の代謝によって薬物は無毒化されることが多い一方、クロザピンの代謝物は代謝を受けた後も薬物としての効果を持ち続ける。
- \*3 ムスカリン受容体 … 神経伝達物質の一つであるアセチルコリンの刺激によって活性化される受容体の一種であり、その刺激によって様々な臓器の機能が変化する。
- \*4 流涎症 … 様々な原因によって、よだれが口からこぼれ出てしまう症状。
- \*5 モデル動物 … ヒトに起こる疾患や副作用などを再現した動物。
- \*6 コリン作動性 … ムスカリン受容体を活性化させる作用。ムスカリン受容体の活性化は唾液腺における唾液分泌を増やす。
- \*7 錐体外路障害 … 統合失調症の治療薬によって生じる副作用の一つ。パーキンソン病と同様に体の様々な部分が動かしにくくなるため、嚥下機能障害を生じることがある。
- \*8 嚥下機能障害 … 食べ物や飲み物などを飲み込む力が低下する障害。唾液の飲み込みが難しくなると流涎症の発現に繋がることもある。
- \*9 抗コリン作用 … アセチルコリンなどによるムスカリン受容体の活性化を阻害する作用。この作用によってムスカリン受容体の活性化が阻害された場合、唾液腺における唾液分泌が減少する。