

クロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症に関する薬理ゲノム学的研究

Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population

齋藤 竹生¹、池田 匡志¹、蒔田 泰誠²、大関 健志²、近藤 健治¹、島崎 愛夕¹、川瀬 康平¹、橋本 修二³、山森 英長⁴、安田 由華⁴、藤本美智子⁴、大井 一高⁴、武田 雅俊^{4,5}、鎌谷洋一郎⁶、沼田 周助⁷、大森 哲郎⁷、上野 修一⁸、牧之段 学⁹、西畑 陽介⁹、久保田正春¹⁰、木村 武実¹¹、金原 信久¹²、橋本 直樹¹³、藤田 潔¹⁴、根本 清貴¹⁵、深尾 琢¹⁶、諏訪 太郎¹⁷、野田 哲朗¹⁸、矢田 勇慈¹⁹、高木 学²⁰、木田 直也²¹、大鶴 卓²¹、村上 優²²、高橋 篤^{6,23}、久保 充明²⁴、橋本 亮太^{4,5}、岩田 仲生¹

1 藤田保健衛生大学医学部精神神経科学

2 理化学研究所統合生命医科学研究センターファーマコゲノミクス研究グループ

3 藤田保健衛生大学医学部衛生学

4 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

5 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター疾患関連分子解析部門大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室

6 理化学研究所統合生命医科学研究センター統計解析研究チーム

7 徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学

8 愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学

9 奈良県立医科大学精神医学講座

10 日下部記念病院

11 菊池病院

12 千葉大学社会精神保健教育研究センター

13 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野

14 桶狭間病院藤田こころケアセンター

15 筑波大学医学医療系精神医学

16 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座精神病理学分野

17 京都大学医学部附属病院精神科神経科

18 国立大学法人兵庫教育大学

19 岡山県精神科医療センター

20 岡山大学医学部精神科神経科

21 琉球病院

22 榊原病院

23 国立循環器病研究センター創薬オミックス解析センター統合オミックス情報解析室

24 理化学研究所統合生命医科学研究センター

【背景】クロザピンは治療抵抗性統合失調症において有用であるが、一方で重篤な副作用である無顆粒球症を1%程度に認める。そのためクロザピン誘発性無顆粒球症の遺伝的因子の同定が望まれていた。今回の研究では、日本人を対象としたクロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症の薬理ゲノム学研究を行い、遺伝的因子の探索を行った。【対象と方法】まず、日本人のクロザピン誘発性無顆粒球症患者と顆粒球減少症患者を合わせた無顆粒球症・顆粒球減少症患者群 50 人と日本人正常対象者群 2905 人について全ゲノム SNP 解析を行った(Illumina HumanOmniExpressExome)。続いて、無顆粒球症・顆粒球減少症患者群 50 人と日本人正常対象者群 1891 人を用いて、HLA のジェノタイピングと HLA 関連解析を行った。本研究は、十分なインフォームド・コンセントを得て、プライバシーに関する守秘義務を遵守し、匿名性の保持に十分な配慮をして行った。【結果】全ゲノム SNP 解析の結果、有意水準を超える SNP が 4 つ同定され、すべてが 6 番染色体の HLA 領域に位置していた(rs1800625、 $P=3.46 \times 10^{-9}$ 、オッズ比=3.8)。ひき続き行った HLA 関連解析では、HLA-B * 59:01 に有意な関連を認めた($P=3.81 \times 10^{-8}$ 、オッズ比=10.7)。さらに別の対照群として、クロザピン投与を受けても無顆粒球症・顆粒球減少症にならなかった群 380 人を用いた場合でも、同様に HLA-B * 59:01 の関連を確認した($P=2.97 \times 10^{-5}$ 、オッズ比=6.3)。次に、HLA-B * 59:01 を予測因子として用い、顆粒球減少症患者群へのクロザピン再投与の可能性を検討した。顆粒球減少症患者群と無顆粒球症患者群を分けて HLA-B * 59:01 との関連を検討すると、無顆粒球症に対する効果量の方が 2 倍程度大きいことが分かった。この結果より、顆粒球減少症患者群はクロザピン投与を続けた場合に、無顆粒球症へ進展する「潜在的な無顆粒球症患者群」と、無顆粒球症へ進展しない可能性の高い「非無顆粒球症患者群」の 2 つの群からなる混合集団であるというモデルを想定した。このモデルを用いて、顆粒球減少症患者群の中の「非無顆粒球症患者群」の割合を推計した。その結果、顆粒球減少症患者群の中では、約 50%が無顆粒球症に進展しない可能性の高い「非無顆粒球症患者群」であった。さらに、HLA-B * 59:01 を保有しない顆粒球減少症患者群の中では約 60%が「非無顆粒球症患者群」であることが分かった。すなわち、顆粒球減少症患者群において HLA-B * 59:01 を用いた、「非無顆粒球症患者群」の陽性的中率は約 60%であり、再投与した場合は約 60%が無顆粒球症に進展しないと推計できた。【結論】日本人のクロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症の遺伝的リスクとして HLA-B * 59:01 を同定した。また想定したモデルが正しければ、一部の顆粒球減少症の患者においては、再投与は絶対的な禁忌でないかもしれない。