

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：治療抵抗性統合失調症に対する客観的診断・治療法の開発
2. 研究開発代表者：国立大学法人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
准教授 橋本亮太

3. 研究開発の成果

クロザピン誘発性無顆粒球症の全ゲノム関連解析 (GWAS) を行うために、大阪大学にて運営している (Clozapine Pharmacogenomics Consortium of Japan : 日本クロザピン薬理ゲノム学コンソーシアム) において、クロザピン誘発性無顆粒球症もしくは顆粒球減少症にてクロザピン投与が中止された治療抵抗性統合失調症 52 名と、クロザピン治療を行ったがクロザピン誘発性無顆粒球症もしくは顆粒球減少症が認められなかった治療抵抗性統合失調症 380 例 (クロザピン耐性治療抵抗性統合失調症) を保持しており、継続的にサンプル収集を行った。

無顆粒球症 (CIA, N=22)、その前段階の表現型である顆粒球減少症 (CIG, N=28) と正常対照者 (N=2, 905) を用いた GWAS の結果、HLA 領域に有意な関連を同定 ($P=3.5 \times 10^{-9}$)、その責任 HLA を同定するため、古典的 HLA 解析を行った所、HLA-B*59:01 に有意な関連 (3.8×10^{-8}) を同定した。その追試として、クロザピンを投与しても無顆粒球症・顆粒球減少症 (CIAG) を発症しない投与コントロール (N=380) を対照者として古典的 HLA 解析を行った結果、正常対照者との解析と同様、HLA-B*59:01 で有意な関連を得た (3.0×10^{-5})。ただし、本 HLA 型の診断応用の有用性は限定的であった (感度 24%, 特異度 97%)。しかし、本 HLA 型の臨床応用への可能性を探るため、さらなる詳細解析を行った。すなわち、HLA-B*59:01 の効果量 (オッズ比:OR) が、CIA と CIG で大きく異なることに着目し (CIA: OR=15.8, CIG: 7.4)、CIA の前段階と考えられている CIG には「CIA に移行する群」と「たまたま顆粒球減少を来してしまった群 (non-CIA)」が入り混じっている、との仮説を立てた。この仮説を基に、CIG における non-CIA を数学的に算出すると、約 50% が non-CIA であることが判明した。別の見方をすると、CIG の中で HLA-B*59:01 を持たない患者の約 60% は non-CIA であり、「CIA に移行しない可能性が高い群」と考えられた。加えて、本 HLA 型を基に至適な CIG 定義のカットオフを推測した所、臨床的に用いられている顆粒球 $1500/\text{mm}^3$ より緩い $1000/\text{mm}^3$ が適当との試算を行った。この成果を受けて、顆粒球減少によりクロザピン治療を中止されている患者に対して、再投与する基準を再考するための検討を PMDA と開始した。

大阪大学にて運営している BPHAB (Brain Phenotype HUB : 脳表現型ハブ) において、クロザピン治療を受けた治療抵抗性統合失調症の一卵性双生児で、一方において治療反応性が認められ、もう一方においては治療反応性が認められなかった、治療反応性の異なる患者 (治療抵抗性統合失調症の一卵性双生児のクロザピン反応性不一致例) のバイオサンプルを用いて解析を行った。不死化リンパ芽球から、iPS 細胞を樹立して、神経細胞に分化させて、クロザピン存在下と非存在下における全遺伝子発現レベルを RNA シークエンスとメチル化解析を用いて調べ、クロザピン投与による治療反応性の相違の分子メカニズムとして PCDHGA4 遺伝子がメチル化を介して関与している可能性を明らかにした。一方、クロザピン治療前後の 21 例のゲノミック DNA のメチル化解析を行い、転写因子に関連する CREBBP や cAMP 関連する PDE7B のメチル化が統合失調症の客観的症候評価尺度である PANSS のクロザピン治療前後の変化率と関連することを明らかにした。これらの結果は、クロザピンの新しい治療反応性のメカニズムと、末梢血による治療反応性予測の可能性を示唆するものである。