

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07490

研究課題名（和文）遺伝子多型情報に基づく抗精神病薬の適正投与量設定へ向けた薬理ゲノム学研究

研究課題名（英文）Pharmacogenomic study for optimizing dosage of antipsychotic drugs based on individual genetic polymorphism

研究代表者

齋藤 竹生（Saito, Takeo）

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：30767611

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：抗精神病薬血中濃度と薬物代謝酵素遺伝子型との関連を検証し、抗精神病薬の個人の至適用量を予測するための基盤を創出することを目的とし、統合失調症患者のクロザピン血中薬物濃度、ノルクロザピン血中濃度を測定し、それらと薬物代謝酵素遺伝子型やSNPとの関連解析をそれぞれ行なった。その結果、クロザピン血中濃度、ノルクロザピン血中濃度、クロザピン/ノルクロザピン濃度比に有意に関連する薬物代謝酵素遺伝子型あるいは、SNPは見出されなかった。しかし、この結果はサンプル数不足による検出力の低さに由来する可能性が否定できず、今後もサンプル数を拡大した解析が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においてクロザピン血中濃度や代謝に有意に関連するPK関連遺伝子型、あるいはSNPは見出されなかった。しかし、この結果はサンプル数不足による検出力の低さに由来する可能性が否定できず、今後もサンプル数を拡大した解析が必要である。その結果、関連する遺伝子型が見出されれば、その遺伝子型の情報を用いることで、個人の至適用量を予測しうる可能性がある。このため、今後も本研究と同様の手法を用いた研究の継続が必要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to examine the relationship between blood concentrations of antipsychotics and drug metabolizing enzyme genotypes, and to establish a basis for predicting individual optimal doses of antipsychotics. We measured the blood concentrations of clozapine and norclozapine in patients with schizophrenia and conducted association analyses between these concentrations and drug metabolizing enzyme genotypes and single nucleotide polymorphisms (SNPs). The results showed no significant associations between drug metabolizing enzyme genotypes or SNPs and clozapine blood concentrations, norclozapine blood concentrations, or the clozapine/norclozapine concentration ratio. However, it cannot be ruled out that this result may be due to low detection power caused by insufficient sample size. Therefore, further analyses with an expanded sample size are necessary.

研究分野：精神医学

キーワード：抗精神病薬 ファーマコゲノミクス 薬物血中濃度

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の治療では抗精神病薬による薬物療法が重要な役割を果たすが、個人間で必要な用量にはばらつきがあることを臨床上実感することが多い。副作用を最小限に抑え、かつ最大限の治療効果を得るためには、個人に合わせた抗精神病薬の選択や用量調整が必要になるため、診療時間の多くはこの調整に費やされる現状がある。

近年の薬理ゲノム学の発展は目覚ましく、抗がん剤のイリノテカンの好中球減少症やワルファリンの出血が薬物代謝酵素の遺伝子型と関連していることなどが知られている。そしてこれらの薬剤では薬物代謝酵素の遺伝子型情報を用いることにより、副作用の発現の予測と発症予防をすることが可能となってきている。また、シーケンシング技術の進歩に伴い、代謝酵素の遺伝子型を詳細に決定することが可能となってきていたり、薬物の定量分析技術の進歩に伴い、薬物血中濃度測定を液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置を用いて比較的少ない労力で行うことができるようになってきている。また、抗精神病薬の代謝においても Cytochrome P450(CYP)などの代謝酵素が関与していることが知られており、実際に CYP2D6 の遺伝子多型によりリスペリドンやアリピプラゾールの血中濃度が変化することが明らかになっている。おそらく個々の薬剤の代謝は複数の分子種により行われ、血中濃度はそれら複数の分子種の遺伝子型に複合的に影響を受けている。このように、統合失調症治療の臨床的な側面からの個別化医療の要請と、科学技術の進歩の現状から、薬物代謝酵素遺伝子型と抗精神病薬血中濃度の関連を検証し、抗精神病薬の個人の至適用量を予測するための基盤を創出するための研究を着想した。

### 2. 研究の目的

本研究では薬物動態 (PK) 関連遺伝子に着目し、薬物代謝に関わる分子種の遺伝子型が抗精神病薬に対してどの程度、血中濃度に影響するのかを検討する。実際に生体内において遺伝子型がどの程度代謝に影響を及ぼすかを検証するためには、*in vivo* の検討が必要であるため血漿検体を用いた血中濃度測定を行い、血中濃度と遺伝子型の関連を検証する。これらを通じて個人における抗精神病薬の投与量の適正化に資する知見を創出することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 薬物血中濃度に関連する PK 関連遺伝子型の同定

<対象者> クロザピンを内服している 82 名の統合失調症患者

<薬物血中濃度測定>

82 名の血漿検体を用いて、クロザピンとノルクロザピンの血中濃度を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (以下 LC-MS/MS) を用いて測定した。

<PK 関連遺伝子のジェノタイピング>

CYP2C19、CYP2D6、UGT 1A1 について次世代シーケンサーを用いてジェノタイピングを行い、遺伝子型に基づいて酵素活性の表現型を、Extensive Metabolizer (EM)、Intermediate Metabolizer (IM)、Poor Metabolizer (PM) に分類した。

<統計解析>

① 全症例を用いた解析 (n=82)

独立変数に遺伝子型に基づく酵素活性表現型、性別、年齢、身長、体表面積、eGFR、喫煙の有無を用いた。従属変数は、クロザピンの血中濃度/投与量比 (以下 C/D 比)、ノルクロザピン C/D 比、そしてクロザピン/ノルクロザピン濃度比の 3 つの項目を用いて、重回帰分析を行った。

有意水準を 0.05 に設定した。

② 内服後 9 時間から 15 時間で検体採取をしたサンプルのみを用いた解析 (n=45)

サブグループ解析として、内服後 9 時間から 15 時間で検体採取をしたサンプルのみを用いた解析も①と同じ手法で実施した。

#### (2) 全ゲノム SNP 解析による薬物血中濃度に関連する遺伝子多型の同定

<対象者> クロザピンを内服している 91 名の統合失調症患者

<薬物血中濃度測定>

91 名の血漿検体を用いて、クロザピンとノルクロザピンの血中濃度を LC-MS/MS を用いて測定した。

<全ゲノム SNP タイピング>

Infinium Asian Screening Array を用いて遺伝子型を決定した。

<統計解析>

① 全症例を用いた解析 (n=91)

独立変数に遺伝子多型 (SNP)、性別、年齢、身長、体重、eGFR、1 日あたりのクロザピン投与量、

喫煙の有無を用いた。従属変数にクロザピン濃度とクロザピン/ノルクロザピン濃度比の2つの項目を用いて QTL 解析を行った。

② 内服後9時間から15時間で検体採取をしたサンプルのみを用いた解析(n=51)

サブグループ解析として、内服後9時間から15時間で検体採取をしたサンプルのみを用いた解析も①と同じ手法で実施した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 薬物血中濃度に関連する PK 関連遺伝子多型の同定

従属変数クロザピンC/D比、ノルクロザピンC/D比、そしてクロザピン/ノルクロザピン濃度比の3つの項目に対して、いずれのPK関連遺伝子型に基づく酵素活性表現型は有意な関連を示さなかった。サブグループ解析においても同様に有意な関連を示さなかった。

有意な関連が見出されなかった原因の一つとして、サンプル数不足による検出力の低さが挙げられる。したがって、今後もサンプル数を拡大した解析が必要であると考えられる。また、解析するPK関連遺伝子の種類をさらに拡大して検討することも必要であると考えられる。

##### (2) 全ゲノム SNP 解析による薬物血中濃度に関連する遺伝子多型の同定

従属変数クロザピン濃度とクロザピン/ノルクロザピン濃度比の2つの項目に対して、有意な関連を示す SNP は同定されなかった (図 1 a, 1b)。サブグループ解析においても同様に有意な関連を示さなかった (図 2a, 2b)。有意な関連が見出されなかった一つの原因として、サンプル数不足による検出力の低さが挙げられる。したがって、今後もサンプル数を拡大した解析が必要であると考えられる。

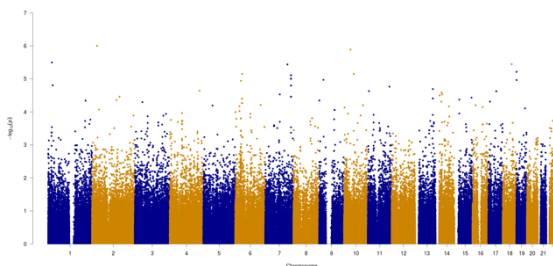


図 1a クロザピン濃度との関連

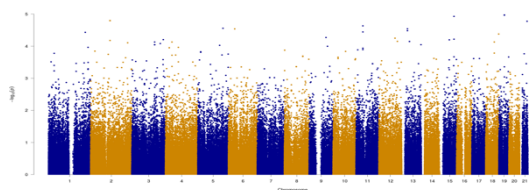


図 1b クロザピン/ノルクロザピン比との関連

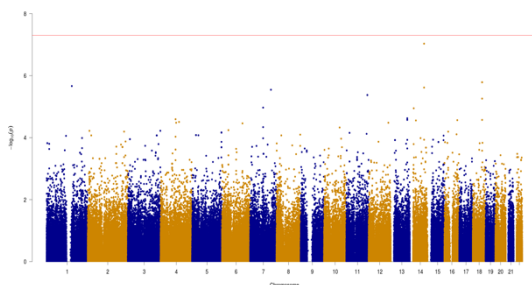


図 2a クロザピン濃度との関連

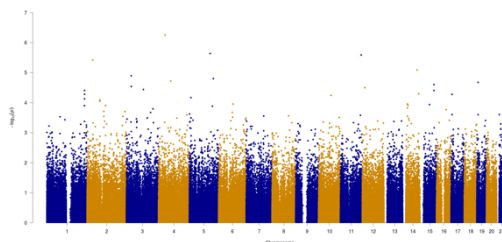


図 2b クロザピン/ノルクロザピン比との関連

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saito Takeo, Ikeda Masashi, Terao Chikashi, Ashizawa Takuma, Miyata Masami, Tanaka Satoshi, Kanazawa Tetsufumi, Kato Tadafumi, Kishi Taro, Iwata Nakao	4. 巻 77
2. 論文標題 Differential genetic correlations across major psychiatric disorders between Eastern and Western countries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 118 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13498	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ninomiya Kohei, Saito Takeo, Ikeda Masashi, Iwata Nakao, Girardin Francois R.	4. 巻 13
2. 論文標題 Pharmacogenomic-guided clozapine administration based on HLA-DQB1, HLA-B and SLC01B3-SLC01B7 variants: an effectiveness and cost-effectiveness analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.1016669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ikeda Masashi, Saito Takeo, Kanazawa Tetsufumi, Kishi Taro, Iwata Nakao	4. 巻 76
2. 論文標題 Proportion of subjects with psychotic features in bipolar disorder correlated with treatment response by antipsychotics for acute mania	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 596 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13460	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aoki Rei, Saito Takeo, Ninomiya Kohei, Shimasaki Ayu, Ashizawa Takuma, Ito Kenta, Ikeda Masashi, Iwata Nakao	4. 巻 76
2. 論文標題 Shared genetic components between metabolic syndrome and schizophrenia: Genetic correlation using multipopulation data sets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 361 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya Kohei, Saito Takeo, Okochi Tomo, Taniguchi Satoru, Shimasaki Ayu, Aoki Rei, Hata Takeo, Mushiroda Taisei, Kanazawa Tetsufumi, Ikeda Masashi, Iwata Nakao	4. 巻 11
2. 論文標題 Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01487-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Hirona, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Ikeda Masashi, Nakamura Takumi, Saito Takeo, Takata Atsushi, Yokomizo Takehiko, Iwata Nakao, Kato Tadafumi, Kasahara Takaoki	4. 巻 28
2. 論文標題 GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 2848 ~ 2856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-023-01988-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 齋藤竹生
2. 発表標題 向精神薬の薬理ゲノム学
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤竹生
2. 発表標題 クロザピン治療における薬理ゲノム学研究の応用と治療抵抗性統合失調症の遺伝子研究
3. 学会等名 第119回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤竹生
2. 発表標題 向精神薬の薬理ゲノム学
3. 学会等名 第33回日本臨床精神神経薬理学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤竹生
2. 発表標題 精神疾患のゲノム研究の現在と展望
3. 学会等名 第45回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤竹生
2. 発表標題 Differential genetic correlations across major psychiatric disorders between Eastern and Western countries
3. 学会等名 Congress of Psychiatric Genetics 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	池田 匡志  (Ikeda Masashi)  (60424933)	名古屋大学・医学系研究科・教授   (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------