

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
（分担）研究報告書

Stevens-Johnson 症候群の原因遺伝子と SNP の探索

分担研究者：白川太郎

京都大学大学院医学研究科社会健康医学専攻健康要因学講座健康増進・行動学教授

研究要旨

SJS は不特定多数の薬剤によって引き起こされるアレルギー性の炎症疾患と考えられているがその発症の機序は未だに明らかになっていない。発症率が極めて低く、様々な薬剤によって起こることから遺伝的な素因が強く考えられるが、どのような遺伝子変異によって引き起こされるかはわかっていない。本研究では、患者よさんよりの DNA サンプルを用いて全ゲノム的に候補遺伝子座を決定することを目的とする。このために多施設において SJS 患者さんの収集を図るとともに DNA、RNA を抽出し、あわせて患者さんに関する様々な臨床症状に関する情報を集めることを第一段階とした。

A.研究目的

スティーブン・ジョンソン症候群は、本来、有効であるはずの薬剤により生じる皮膚・粘膜・眼を主病変部位とする原因不明の疾患である。年間 1-10 人/1, 000, 000 人の頻度で発生すると言われ、汎用されている非ステロイド消炎鎮痛薬にて起こりやすいこと、また重症症例は死に至る（死亡率約 3%）こと、皮膚粘膜障害が治癒しても 69% が眼表面に障害を残すから、その予防及び治療に向けて、分子レベルでの病態解明が待たれている。

近年、ヒトにおいて認められる遺伝子多型が疾患関連遺伝子を同定するための指標として有用性の高いものであることが判明してきた。様々な疾患感受性と候補遺伝子多型の関連が報告されているが、SNP を用いたゲノムワイドな解析研究は諸にいたばかりである。

本研究は、ゲノム上の数万種類の多型マーカー（特に Single nucleotide polymorphism（SNP）= 1 塩基多型マ

ーカー）を用い、スティーブン・ジョンソン症候群の発症、及び病態に関連する遺伝子を探索し、現時点では明らかになっていない遺伝的背景を同定する。

B.研究方法

着手後、埼玉医大総合医療センター皮膚科伊崎誠一教授を中心にした①スティーブン・ジョンソン症候群患者の会、②スティーブン・ジョンソン症候群研究大学グループ（横浜市立大学、杏林大学、愛媛大学等）を通じてサンプルを収集中である。対象者に研究参加の意志の有無について簡易な説明文書によって確認し、本人もしくは代諾者からインフォームド・コンセントをとった上で、血液を 10ml 程度採取し、抽出キットを用いて DNA、cDNA などを抽出した。抽出した DNA、cDNA などは、解析を実際に行う理化学研究所に送付した。同時に、診療情報を収集した。診療情報は、個人識別情報管理者が匿名化する。

C.研究結果

30～50 検体を収集し、未知遺伝子 SNP

検索技術の確立及び少数患者での予備検討を行っている。収集したサンプルは、まず、マイクロサテライト法を用いて、全ゲノムについてスティーブン・ジョンソン症候群患者関連部位及び、肝臓の代謝酵素における SNP のスクリーニングを行い、臨床情報（重症度・家族歴、検査データ、使用薬剤）を整理・解析しデータベース化を行っている。現在までに、薬剤代謝酵素・トランスポーター領域で 5601SNPs、薬剤レセプター領域で 960SNPs が完了した。

#### D. 考察

本研究の更なる推進により、スティーブン・ジョンソン症候群が未然に回避できるようなシステムが構築できると考えられる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Tanaka K, Roberts MH, Yamamoto K, Sugiura H, Uehara M, Mao X-Q, Shirakawa T Hopkin JM: Genetic variants of the receptors for thromboxane A2 and IL-4 in atopic dermatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (in press)
- (2) Arima K, Umeshita-Suyama R, Sakata Y, Akaiwa M, Mao X-Q, Enomoto T, Dake Y, Shimazu S, Yamashita T, Kurimoto F, Puri RK, Adra CN, Hamasaki N, Hopkin JM, Shirakawa T, Izuhara: Up-regulation of IL-13 concentration in vivo by the IL-13 variant associated with bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* (in press)
- (3) Bottini, Otsu A, Mao X-Q, Hopkin JM, Shirakawa T: Interaction between Interleukin 4 receptor  $\alpha$  and related genes in the English

- population. *Clin. Genet.* (in press)
- (4) Donato JL, Ko J, Kutok JL, Cheng T, Shirakawa T, Mao XQ, Beach D, Scadden DT, Sayegh MH, Adra CN: Human HTm4 is a hematopoietic cell cycle regulator. *J. Clin. Invest.* 2002;109:51-58
  - (5) Yuko Saitoh Y, Dake Y, Shimazu S, Sakoda T, Shibano A, Sogo S, Fujiki Y, Shirakawa T, Enomoto T: Month of Birth, Atopic Disease and Atopic Sensitisation. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2001;11:183-187
  - (6) Fukunaga K, Asano K, Mao X-Q, Gao P-S, Roberts MH, Iwata M, Oguma T, Shiomi T, Kanazawa M, Adra CN, Shirakawa T, Hopkin JM, Yamaguchi K: genetic polymorphisms of chemokine receptors CCR3 and CCR5 in Japanese and British asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001;17:59-63.

##### 2. 書籍

- (1) CN Adra, X-Q Mao, P-S Gao, Xing Yang, T Shirakawa, J M Hopkin. *Chromosome 11q13, Fe  $\epsilon$  RI  $\beta$  and atopic asthma.* Edited by S T Holgate. Karger.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

分担研究報告書

横紋筋融解症患者 DNA 試料採取ネットワークの確立と実施

分担研究者 上田志朗 千葉大学大学院薬学研究院教授

研究要旨

本研究の目的は薬物有害反応の原因となる遺伝子と変異を同定することにより、有害反応の発現を未然に回避するための遺伝子診断法を確立することである。そのための具体的な目標として 薬剤誘起性横紋筋融解症を取り上げ、薬物有害反応原因遺伝子と SNP 探索を目標にした。我々は、本研究課題に関し、特に「DNA 試料収集の倫理面を含む方法論の確立と健常人及び薬剤誘起性横紋筋融解症患者検体の収集」に着手した。

キーワード：薬剤誘起性横紋筋融解症、HMG CoA 還元酵素阻害薬、高コレステロール血症、薬物有害反応原因遺伝子、SNP 探索

研究協力者

ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント  
関 直人  
千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学助教授  
佐藤信範

行により、これまで多くの患者が苦しんできた薬物有害反応を未然に回避できるようになれば、国民の保健・医療と福祉の向上に多大に貢献をすることが期待される。

A. 研究目的

医薬品は有効性と有害作用の相反する二面性を有しており、現代の科学技術を持ってしても、有害な面を全く持たない医薬品を創製することは困難である。このわずかに残された有害作用に一部の患者は敏感に反応し、予想できない反応を示し、死に至ることもある。これらの状況を考えると、現代医療において副作用を防止するための有効な対策を打ち立てることは、保健・医療水準向上のための緊急課題といえる。

本研究の目的は薬物有害反応の原因となる遺伝子と変異を同定することにより、有害反応の発現を未然に回避するための遺伝子診断法を確立することである。そのための具体的な目標として 薬剤誘起性横紋筋融解症を取り上げ、薬物有害反応原因遺伝子と SNP 探索を目標にした。本研究の遂

B. 研究方法

対象患者：高コレステロール血症の診断で HMG CoA 還元酵素阻害薬を内服中に薬物誘起性横紋筋融解症と診断された者 100 人、対照は高コレステロール血症の診断で HMG CoA 還元酵素阻害薬を内服中にも横紋筋融解症を認めない者 100 人とする。

試料等の種類、量：末梢静脈血 10 cc より DNA を抽出し、これを解析に用いる。

解析する遺伝子の種類と解析方法：薬物誘起性横紋筋融解症の候補遺伝子の遺伝子多型について解析する。

具体的には、当初は CYP3A4 遺伝子、P-糖蛋白遺伝子、アシル CoA デヒドロゲナーゼ遺伝子、カルニチンパルミトイル転移酵素遺伝子、カルニチン輸送蛋白遺伝子、アシル CoA 合成酵素遺伝

子、解糖系酵素遺伝子、グリコーゲン分枝酵素遺伝子、グリコーゲン脱分枝酵素遺伝子、筋ホスホリラーゼ遺伝子、酸性マルターゼ遺伝子、ホスホリラーゼキナーゼ遺伝子、乳酸脱水素酵素遺伝子、HMG CoA 還元酵素遺伝子、HMG CoA リラーゼ遺伝子、アコニターゼ遺伝子などの遺伝子多型について、キャピラリーシークエンサーまたは denatured HPLC あるいはその組み合わせにより SNP 解析を行う。得られた SNP を含む遺伝子を異種細胞に発現させ機能解析を行うことにより、原因 SNP を同定する。その後は他の候補遺伝子について解析を行う予定である。

統計解析：横紋筋融解症の症状・筋原性酵素上昇などの診療情報と遺伝子多型との相関について解析を行う。

#### （倫理面への配慮）

ヒトゲノム検体の収集と解析にあたっては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守し、研究の遂行にあたっては生命倫理委員会と提供者の同意を得て行う。本研究で得られた個人情報、外部にもれることのないよう厳重に管理する。試料等は個人識別情報管理者を設け、連結可能匿名化することにより、研究者に患者の同定ができないよう配慮する。また研究成果の発表にあたっては患者の氏名などは一切公表されないこととする。

#### C. 研究結果

まず、対象患者の同定のために、本研究用の薬剤誘起性横紋筋融解症の診断基準を作成した（参考資料 1,2）。

続いて薬物誘起性横紋筋融解症患者および対照者（当初は千葉大学医学部附属病院およびその関連施設にて治療を受けている患者を対象）より末梢静脈血採血を行うために、本研究の意義と目的を説明し、インフォームドコンセントに基づいた同意書を頂き、血液を提供していただく必要がある。

そのため、千葉大学医学部附属病院内で本研究を行うために、千葉大学大学院医学研究院の生命倫理審査委員会で本研究が承認されることを目的として、各種書類（参考資料 3, 4, 5, 6）を提出し、審査中である（平成 14 年 4 月 2 日現在）。

現在、数例の薬物誘起性横紋筋融解症患者の症例を把握しており、生命倫理審査委員会の審査を通過次第、患者に検体の提供の協力を依頼する。

また、千葉大学医学部附属病院の関連施設には、対象となる症例を認めた場合、本研究への協力をお願いしていただくよう協力を依頼中である。その際、今回作成した診断基準にもとづいて、各施設から症例の提供をしていただく。

協力を依頼した関連施設は

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学教授

齋藤 康

千葉大学大学院医学研究院先端応用医学講座

臨床遺伝子応用医学教授

武城英明

東邦大学医学部佐倉病院臨床検査教授

白井厚治

千葉社会保険病院副院長

家里憲二

県立東金病院院長

平井愛山

旭中央病旭院

伊良部徳次

君津中央病院

鈴木紀彰

成田赤十字病院内科

などである。

#### D. 結論

現在、数例の薬物誘起性横紋筋融解症患者の症例を把握しており、生命倫理審査委員会の審査を通過次第、患者に検体の提供の協力を依頼し、検体

の収集に着手する。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

- 1. 論文発表       なし
- 2. 学会発表       なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得       なし
- 2. 実用新案登録   なし
- 3. その他         なし

以下に参考資料を添付する。

参考資料 1.

薬物誘起性横紋筋融解症の診断基準

参考資料 2.

診断のためのフローチャート

参考資料 3.

生命倫理審査申請書

参考資料 4.

研究計画書

参考資料 5.

研究へのご協力のお願ひ（患者様用）

参考資料 6.

同意書（同意者用）

## 参考資料 1

### 有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索研究 - スタチン系薬剤による横紋筋融解症の診断基準について -

#### <研究の意義と目的>

医薬品は有効性と有害作用の相反する二面性を有しており、現代の科学技術でも、有害な面を全く持たない医薬品を創製することは困難である。薬物の有害反応発現が未然に回避できるようになれば、国民の保健・医療と福祉の向上に多大に貢献をすることが期待される。

今回我々は HMG CoA 還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）による横紋筋融解症について、副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索を計画した。

#### <提供者を選ぶ方針および目標数>

対象患者は、高コレステロール血症の診断で、スタチン系薬剤を内服中に、臨床症状・血液生化学的検査などから薬物誘起性横紋筋融解症と診断された者 (100 人) とする。一方、対照は高コレステロール血症の診断でスタチン系薬剤を内服中でも横紋筋融解症を認めない者 (100 人) とする。

現在、横紋筋融解症の診断基準は定まったものがないため、今回本研究用に案を作成し、これにもとずいて、症例の選定を行うこととした。

以下に診断基準を示す。

#### <スタチン系薬剤による横紋筋融解症の診断基準（案）>

##### A 臨床症状および検査所見

- 1 急激に発症する筋肉の障害  
四肢の脱力感、しびれ、筋肉痛、筋硬直、筋の腫脹
- 2 スタチン系薬剤の内服（種類、期間は不問）
- 3 運動負荷、激しい咳の有無など血液生化学的検査に影響をおよぼすと考えられる因子の除外
- 4 血液生化学的検査  
クレアチンキナーゼ (CK)・ミオグロビン・AST (GOT)・ALT (GPT) などの著明な上昇

##### B 以下の症例の除外

- 1 不随意運動（ジストニア・アテトーゼ・舞蹈病・羽ばたき振戦）・外傷・循環虚血・血栓や閉塞等による虚血・熱射病
- 2 筋疾患（多発筋炎・皮膚筋炎・筋ジストロフィー）

- 3 低 K 血症などの著しい代謝障害
- 4 代謝性筋疾患  
(解糖系酵素障害・脂質代謝障害・五単糖代謝障害・プリン代謝障害・ミト  
コンドリア呼吸鎖障害)
- 5 39℃以上の高熱、意識障害
- 6 重篤な肝硬変 (Child C)

以上の項目に基づいた、診断のためのフローチャート (添付) を作成した。

このフローチャートに従って、スタチン系薬剤による横紋筋融解症の診断を行うこととした。

## 参考資料 2

### スタチン系薬剤誘起性横紋筋融解症の診断のためのフローチャート

1 以下の臨床症状を認める

急激に発症する筋肉の障害

a  : 四肢の脱力感

b  : しびれ

c  : 筋肉痛

d  : 筋硬直

e  : 筋の腫脹

はい



いいえ → 対象外

2 スタチン系薬剤を内服している（種類・期間は不問）

はい



いいえ → 対象外

3 数日以内の運動負荷または激しい咳がある

はい



いいえ



以下の 4 項目のすべてを認める

以下の 4 項目のうち、a を認める

4 血液生化学的検査

a  : クレアチンキナーゼ (CK) のbase line の 5 倍以上の上昇

b  : AST (GOT) の上昇

c  : ALT (GPT) の上昇

d  : AST (GOT) > ALT (GPT)

はい



いいえ → 対象外

次項へ続く



5 以下の除外条件に該当

- ：不随意運動（ジストニア・アテトーゼ・舞踏病・羽ばたき振戦）・  
外傷・循環虚血・血栓や閉塞等による虚血・熱射病
- ：筋疾患（多発筋炎・皮膚筋炎・筋ジストロフィー）
- ：低K血症などの著しい代謝障害
- ：代謝性筋疾患  
（解糖系酵素障害・脂質代謝障害・五単糖代謝障害・プリン代謝障  
害・ミトコンドリア呼吸鎖障害）
- ：39℃以上の高熱、意識障害
- ：重篤な肝硬変 (Child C)

しない



する

→ 対象外

〈スタチン系薬剤誘起性横紋筋融解症の疑い〉

生命倫理審査申請書

平成 年 月 日提出

千葉大学大学院医学研究院長 殿

申請者 (実施責任者)  
 所属 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学  
 (千葉大学医学部附属病院第一内科兼務)  
 官職 教授  
 氏名 上田志朗 印

受付番号 \_\_\_\_\_

|   |  | 所属講座<br>又は診療<br>科長の印         |
|---|--|------------------------------|
| 1 | 審査対象 実施計画  |                              |
| 2 | 課題名<br>有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索  |                              |
| 3 | 実施責任者<br>千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授<br>(千葉大学医学部附属病院第一内科兼務)   | 上田志朗                         |
| 4 | 実施担当者<br>千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学 教授<br>(千葉大学医学部附属病院第一内科兼務)<br>千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 教授<br>千葉大学大学院医学研究院先端応用医学部門<br>先端応用医学講座臨床遺伝子応用医学 教授<br>ヒューマンサイエンス財団 リサーチレジデント  | 上田志朗<br>齋藤 康<br>武城英明<br>関 直人 |
| 5 | 個人識別情報管理者<br>千葉大学医学部附属病院 教授  | 里村洋一                         |
| 6 | 分担管理者<br>千葉大学大学院薬学研究院 教授   | 上野光一                         |
| 7 | 研究等の概要<br>本研究の目的は薬物有害反応の原因となる遺伝子と変異を同定することにより、有害反応の発現を未然に回避するための遺伝子診断法を確立することである。そのための具体的な目標として薬剤誘起性横紋筋融解症を取り上げ、薬物有害反応原因遺伝子と SNP 探索を目標にした。<br>方法は、薬物誘起性横紋筋融解症について当初は CYP3A4 遺伝子、P-糖蛋白遺伝子、アシル CoA デヒドロゲナーゼ遺伝子、カルニチンパルミトイル転移酵素遺伝子、カルニチン輸送蛋白遺伝子、アシル CoA 合成酵素遺伝子、解糖系酵素遺伝子、グリコーゲン分枝酵素遺伝子、グリコーゲン脱分枝酵素遺伝子、筋ホスホリラーゼ遺伝子、酸性マルターゼ遺伝子、ホスホリラーゼキナーゼ遺伝子、乳酸脱水素酵素遺伝子、HMG CoA 還元酵素遺伝子、HMG CoA リラーゼ遺伝子、アコニターゼ遺伝子について、キャピラリーシークエンサーまたは |                              |

denatured HPLC あるいはその組み合わせにより SNP 解析を行う。得られた SNP を含む遺伝子を異種細胞に発現させ機能解析を行うことにより、原因 SNP を同定する。患者(100人)、対象患者(100人)の SNP 解析を二年で終了する。二年目からは機能解析も平行して行い、最終年で機能解析を終了する。その後は他の候補遺伝子について解析を行う予定である。  
本研究の遂行により、これまで多くの患者が苦しんできた薬物有害反応を未然に回避できるようになれば、国民の保健・医療と福祉の向上に多大に貢献をすることが期待される。

8 研究等の対象および実施場所  
対象：千葉大学医学部附属病院およびその関連施設で治療中の薬剤誘起性横紋筋融解症患者および対照患者  
場所：試料の採取は千葉大学医学部附属病院外来で行い、遺伝子解析は千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室で行う。

9 研究等実施予定期間  
平成 14 年承認後より平成 16 年 3 月 31 日

10 研究等における医療倫理的配慮について

本研究では全般にわたり、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省による平成 13 年 4 月 1 日施行の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（以下、「倫理指針」と略す）を遵守する。

(1) 研究の対象となる個人の人権の擁護

本研究に参加するか否かは対象者の自由意志であり研究に参加しない場合でも不利益を受けることはないこと、一旦同意した場合でも不利益を受けることなくいつでもこれを撤回できることを明記し、対象者の人権擁護に配慮する。

また本研究で得られた個人情報外部にもれることのないよう厳重に管理する。試料等は個人識別情報管理者を設け、連結可能匿名化することにより、研究者に患者の同定ができないよう配慮する。また研究成果の発表にあたっては患者の氏名などは一切公表されないこととする。

(2) 対象者に理解を求め同意を得る方法

本人（患者が未成年の場合には代諾者）に対して文書（添付資料）を用いて説明し、自由意志に基づく文書による同意を得る。

- (1) 研究の概要
- (2) 研究の意義・目的
- (3) 研究の方法
- (4) 費用について
- (5) 個人情報の保護
- (6) 予測される結果について、遺伝子解析・研究結果の開示について
- (7) 研究成果の公表について
- (8) 試料等の他の研究への利用について
- (9) 研究協力の任意性と撤回の自由
- (10) 研究に協力することによる利益と不利益
- (11) 遺伝カウンセリングについて
- (12) 問い合わせ等の連絡先

(3) 研究によって生じる個人への不利益および危険性

身体的な不利益は7cc採血することのみである。  
プライバシーの面については患者氏名を匿名化するとともに漏洩のないよう厳重に保管することにより、提供者へ不利益・危険性が生じる危険性は極めて低いものと予想される。

(4) 医療上の貢献の予測

薬物の有害反応に感受性のあると考えられる患者には、当該薬物の投与を控えることにより有害反応の回避が可能となることが予測される。

(5) その他

添付資料

- 1 研究計画書
- 2 説明文書 (患者用)
- 3 説明文書 (対照用)
- 4 同意文書 (同意者用)
- 5 同意文書 (担当医師用)

遺伝カウンセリングの体制：

遺伝カウンセリングについては、「倫理指針」にもとづくカウンセラー千葉大学大学院医学研究院小児病態学(H4)助教授・佐藤武幸、あるいはその指揮のもとに、千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授(千葉大学医学部附属病院第一内科兼務)上田志朗、ヒューマンサイエンス財団 リサーチレジデント関 直人が遺伝子カウンセリングを行うものとし、より専門的なカウンセリングが必要な場合には、体制が整備された他機関を紹介する。

※通知年月日

※通知番号

## 参考資料 4

# 研究計画書

### 〈研究課題〉

有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索研究

### 〈研究の意義と目的〉

医薬品は有効性と有害作用の相反する二面性を有しており、現代の科学技術を持ってしても、有害な面を全く持たない医薬品を創製することは困難である。このわずかに残された有害作用に一部の患者は敏感に反応し、予想できない反応を示し、死に至ることもある。米国では 200 万人をこえる入院患者が重篤な薬物の有害作用を経験し、その内 10 万人が死亡したと推定されている。この推定値に基づく死亡率は、心臓病、脳卒中、悪性腫瘍に次ぐ第四位の位置を占める。これらの状況を考えると現代医療において副作用を防止するための有効な対策を打ち立てることは、保健・医療水準向上のための緊急課題といえる。薬物の有害反応発現が防止できれば、保健・医療の向上に寄与するばかりでなく、医療経済的にも大きな波久効果を有すると考えられる。米国では副作用により増大する医療費が約 8 兆円と推定されており、重篤な副作用発現の防止は医療費の抑制にも多大な貢献をすることが期待される。本研究の遂行により、これまで多くの患者が苦しんできた薬物有害反応を未然に回避できるようになれば、国民の保健・医療と福祉の向上に多大に貢献をすることが期待される。

### 〈提供者を選ぶ方針および目標数〉

対象患者は、高コレステロール血症の診断で、HMG CoA 還元酵素阻害薬を内服中に、臨床症状・筋原生酵素上昇などから薬物誘起性横紋筋融解症と診断された者とする。一方、対照は高コレステロール血症の診断で HMG CoA 還元酵素阻害薬を内服中でも横紋筋融解症を認めない者とする。

提供者の目標数は、患者 (100 人)、対照患者 (100 人) とする。

### 〈研究方法〉

試料等の種類、量：末梢静脈血 10 cc より DNA を抽出し、これを解析に用いる。

解析する遺伝子の種類：薬物誘起性横紋筋融解症の候補遺伝子の遺伝子多型について解析する。具体的には、当初は CYP3A4 遺伝子、P-糖蛋白遺伝子、アシル CoA テヒドロゲナーゼ遺伝子、カルニチンバルミトイル転移酵素遺伝子、カルニチン輸送蛋白遺伝子、アシル CoA 合成酵素遺伝子、解糖系酵素遺伝子、グリコーゲン分枝酵素遺伝子、グリコーゲン脱分枝酵素遺伝子、筋ホスホリラーゼ遺伝子、酸性マルターゼ遺伝子、ホスホリラーゼ

キナーゼ遺伝子、乳酸脱水素酵素遺伝子、HMG CoA 還元酵素遺伝子、HMG CoA リラーゼ遺伝子、アコニターゼ遺伝子などの遺伝子多型について、キャピラリーシーケエンサーまたは denatured HPLC あるいはその組み合わせにより SNP 解析を行う。得られた SNP を含む遺伝子を異種細胞に発現させ機能解析を行うことにより、原因 SNP を同定する。

その後は他の候補遺伝子について解析を行う予定である。

統計解析：横紋筋融解症の症状・筋原生酵素上昇などの診療情報と遺伝子多型との相関について解析を行う。

#### <研究実施責任者>

千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学 教授

(千葉大学医学部附属病院第一内科兼務)

上田志朗

#### <研究期間>

平成 14 年承認後から平成 16 年 3 月 31 日

#### <研究実施状況の報告>

研究実施責任者が 1 年に 1 回以上、提供された試料等の数、遺伝子解析を行った試料等の数、匿名化を行った試料等の数、研究結果・進行状況、問題発生の有無等について、千葉大学大学院医学研究院長に報告を行うものとする。

#### <予想される結果および危険>

本研究の結果、薬剤性横紋筋融解症の原因遺伝子の SNP が解明されれば、本疾患の予防やオーダーメイド医療に結びつく可能性があり、その場合患者および医療財政にとって大きな利益となることが期待される。

一方、危険については、個人の遺伝情報の漏洩があげられるが、本研究においては患者氏名を匿名化するとともに漏洩のないよう厳重に管理することにより、提供者へ不利益、危険性が生じる危険性はきわめて低いものと予想される。また本疾患は（HMG CoA 還元酵素阻害薬を内服しなければ起こらないため、内服を中止すれば回避できるため）致命的疾患ではなく、万が一事故等により個人の遺伝情報が漏洩した場合においても、提供者が社会的な差別等の不利益をこうむる危険性は極めて低いといえる。

#### <個人情報の保護の方法>

個人識別情報を含む情報を保護するため、試料等は「管理指針」に定められた方法に従って個人識別情報管理者あるいは分担者により連結可能匿名化された後、遺伝子解析にもちいる。具体的にはすべての試料等を番号化し、研究者および部外者に個人を特定できないようにしたのち遺伝子解析に用いる。個人識別情報の管理には、他のコンピューターと連

結されていないコンピューターを用いることとし、その情報は外部記憶装置に保存して個人識別情報分担管理者がその保管場所に厳重に保管するものとする。個人識別情報管理者には千葉大学医学部附属病院教授・里村洋一が、分担管理者には千葉大学大学院薬学研究院教授上野光一が、その任にあたるものとする。

#### 〈研究実施前提供試料等の利用について〉

平成 14 年承認以前に採取された試料等については、今回の研究で使用する予定はない。

#### 〈共同研究について〉

共同研究を行う場合には、当該機関における倫理審査委員会の承認および機関長の許可を得た後、千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会および医学研究院長の承認を得て行うものとする。

#### 〈インフォームド・コンセントのための手続きおよび方法〉

インフォームド・コンセントのための手続きとして、まず文書ならびに口答で説明を行い、十分理解を得たうえで文書による同意を得る。説明は、研究実施責任者の千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学・教授（千葉大学医学部附属病院第一内科兼務）上田志朗あるいはその協力者が行う。（インフォームド・コンセントを受けるための説明文書および同意文書は添付資料を参照）

#### 〈遺伝情報の開示に関する考え方〉

本研究は、HMG CoA 還元酵素阻害薬を内服し横紋筋融解症を起こした患者群と対照群との比較により、ある遺伝子の遺伝子多型と本疾患との相関をみるものであり、遺伝情報がその個人の健康状態などを示す情報としての確実性には欠けていると考えられるため、提供者に遺伝情報を開示することはしない。提供者に遺伝情報を開示しない点については事前に患者からのインフォームド・コンセントを得ることとする。

ただし、遺伝情報が偶然、提供者および血縁者の生命に重大な影響をあたえることが判明した場合には、その旨を千葉大学大学院医学研究院長に報告することとする。「倫理指針」に示された然るべき協議の後、研究実施責任者は提供者に十分な説明を行った上で提供者の意向にもとづいて、遺伝子解析結果の開示を行うか、あるいは非開示のままとする。

#### 〈試料等の保存方法およびその必要性〉

試料等は匿名化した後、鍵のかかる研究室の冷蔵庫あるいは冷凍庫に保管する。本研究は多因子疾患の患者・対照研究であるため、なるべく多くの試料を用いて複数の遺伝子について解析を行う必要があると同時に、のちに確認の実験の必要性が生じた場合にも備えて、採集された試料等は長期間に渡って保存する必要がある。

#### 〈試料等の廃棄方法およびその際の匿名化の方法〉

匿名化されている試料等については、次のように廃棄する。血液および DNA についてはチューブのラベルをはがすか、内容物を除去した後、廃棄する。書類等は焼却処分し、コンピューターの外部記憶装置に保存していた情報は消去する。個人識別情報については、個人識別情報管理者がコンピューターの外部記憶装置に保存していた情報を消去する。

#### 〈遺伝子カウンセリングの必要性およびその体制〉

本研究は HMG CoA 還元酵素阻害薬を内服しなければ起こらず、内服を中止すれば回避できるため、基本的に遺伝子カウンセリングの必要はないと考えられる。しかし、提供者もしくはその家族から、遺伝子解析やその結果について説明を求められた場合には、適切に対応する必要がある。その場合、「倫理指針」にもとづくカウンセラー千葉大学大学院医学研究院小児病態学 (H4) 助教授・佐藤武幸、あるいはその指揮のもとに千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授 (千葉大学医学部附属病院第一内科兼務) 上田志朗、ヒューマンサイエンス財団 リサーチレジデント関 直人が遺伝子カウンセリングを行うものとし、より専門的なカウンセリングが必要な場合には、体制が整備された他機関を紹介する。

#### 〈研究資金の調達法〉

厚生労働省の厚生科学研究費を用いる。



## 研究へのご協力をお願い

## - インフォームド・コンセントのための説明書 -

## (1) 研究の概要について

研究題名：有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索

## 【はじめに】

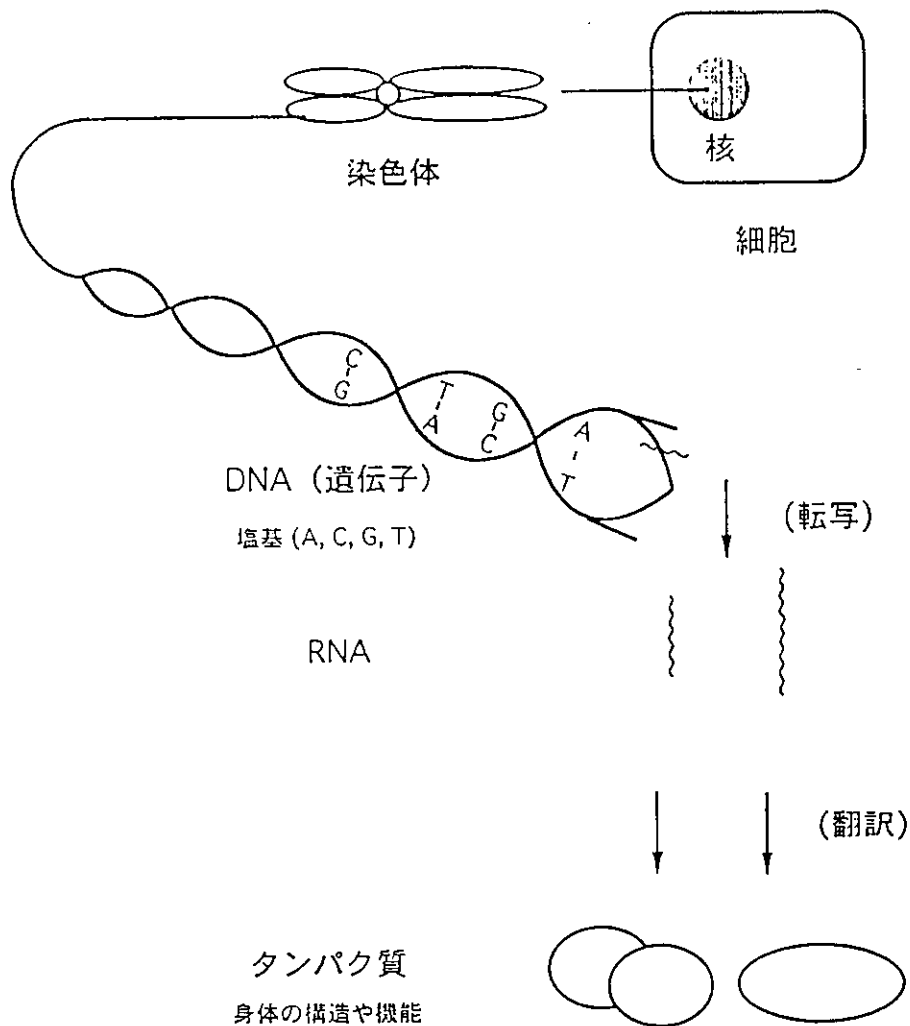
現在市販されているお薬は、発売される前から副作用の厳密な調査を行い（治験）、また、市販後も副作用について十分な注意を払って使われています。病気の治療において、全く副作用のないお薬が理想的ですが、現実にはいくつかのお薬に、特徴的な副作用があることがあります。

そこで、今回私達は、薬剤の有害な反応（副作用）の原因となる遺伝子とその変異を同定する研究を計画しました。これにより副作用の出現を未然に防ぐことができれば、多くの患者さんにとって大きな利益をもたらすと考えられます。

## 【遺伝子とは】

「遺伝」とは「親の体質が子に伝わること」をいいます。ここでいう「体質」の中には、顔かたち・体つき・性格の他、病気や薬の副作用に関することも含まれています。このように遺伝は基本的な部分で人間の形成に重要な役割を果たしています。この体質を伝えていく物質が「遺伝子」と呼ばれています。この遺伝子の本体は「DNA」という物質です。DNA は A, C, G, T という四つの印（塩基）の連続した鎖です。塩基は 1 つの細胞の中で約 30 億個あり、それらがつながって遺伝子を作っています。人間のからだには全部で約 60 兆個の細胞があり、DNA はその細胞ひとつひとつの「核」と呼ばれる部分に存在しています。（この遺伝子の情報を「ゲノム」という言葉で表現することがあります。）DNA からの遺伝情報は「RNA」に写され（転写）、さらに RNA からタンパク質が決定され（翻訳）、生物の細胞や体が形成されていきます。このように遺伝子はからだの「設計図」の役割を持っています。

また、遺伝子は親から子へと受け継がれ、「種の保存」という役割も果たしています。



### 【お薬の副作用における遺伝子解析研究の特徴】

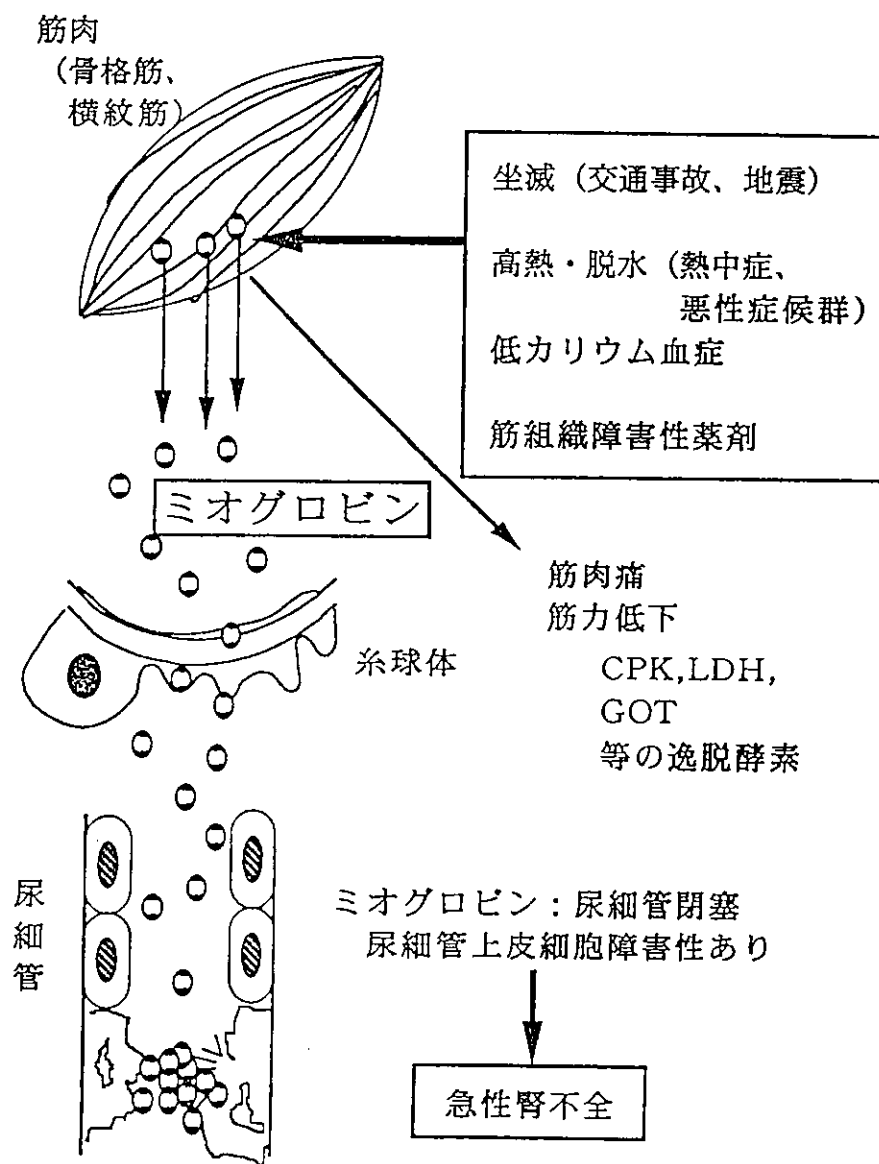
いくつかのお薬の副作用の起こやすさを決める重要な要素の一つが、遺伝子に書き込まれていると考えられています。さきほど説明した、DNAの四つの印、A, C, G, T (塩基)のうち、ある人と別のひととで、たった一つの塩基が別の塩基に置き換わること (変異) で、副作用のかたに差がでる可能性があります。

例えば、あなたがコレステロールが高いこと (高コレステロール血症) の治療のために内服されているお薬 (これらは「スタチン系」と呼ばれるお薬の仲間です) には「横紋筋融解症」という副作用がでることがあるといわれています。ただしその頻度はとても低く、はぼ 10 万人に一人ぐらいの割合といわれています。このように横紋筋融解症がおこることは稀なことですが、一旦おこってしまうと重症になる場合があります。

本研究では、その候補となる遺伝子のいくつかを調べることにより、横紋筋融解症の起こやすさを決める遺伝子の変異を見つけようと考えています。

将来的には、ある患者さんが横紋筋融解症を起こしやすいか、起こしにくいかが遺伝子の検査であらかじめ分かっていたら、起こしやすいと考えられる患者さんには、スタチン系のお薬を処方しないことで、横紋筋融解症を起こすことを避けることができるというメリットがあります。逆にその人が横紋筋融解症を起こしやすい素因を持っていないことが判明した場合、今後コレステロールを下げる治療を行う場合に、比較的安全にスタチンを内服することができると考えられます。

## 横紋筋融解症



## 【本遺伝子解析研究への協力について】

あなたは高コレステロール血症で治療を受け、スタチン系のお薬を内服されていました。診療中に、採血で副作用のチェックを定期的に行っていたところ、横紋筋融解症を起こす前兆の CPK という酵素の血清中の濃度の測定で、正常値が約 150 単位のところ、あなたは\_\_\_\_\_まで上昇したことがありました。その時点で担当の医師がスタチン系のお薬をやめるよう、あなたに指示したため、重症な横紋筋融解症を起こさなかったと考えられます。このように、あなたはスタチン系のお薬によって横紋筋融解症を起こしやすい方だという可能性があります。そこで本研究では、あなたの遺伝子を調べさせていただくことによって、横紋筋融解症を起こしやすい方に特徴的な遺伝子のパターン（変異）を調べようというものです。そのために、上記のような目的を御理解いただき、血液の中にある DNA と今までの臨床症状や診療記録、検査所見の情報をこの研究に利用させていただきたいのです。

これからの本文書は、あなたにこの研究への協力をお願い致したく、病気・治療薬剤・遺伝子との関係、対象となる治療薬剤・研究内容・あなたが同意するための手続きなどについて説明したものです。あなたがこの説明をよく理解されて、研究に協力して血液を提供することに同意しても良いと考える場合には、後述の同意文書に署名することにより、同意の表明をお願い致します。もし同意しなかった場合にも、それを理由にあなたが不利益をこうむることはありません。

研究期間：平成 14 年承認後から平成 16 年 3 月 31 日

研究実施責任者： 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授

(千葉大学医学部附属病院第一内科兼務) 上田志朗

〒260-8670 千葉市稲毛区弥生町 1-33

電話 043-290-2985

## (2) 研究の意義・目的

この研究は、コレステロールを下げるお薬の一種のスタチンという薬剤を飲んでいてる患者さんが、横紋筋融解症という副作用を生まれながらに起こしやすいかどうかを、血液から