

重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究

分担研究者 荻田泰誠 理化学研究所 統合生命医科学研究センター グループディレクター

研究要旨

本研究では、ゲノム全体の約 50 万～100 万箇所の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を調べる全ゲノム関連解析 (genome-wide association study : GWAS) や HLA タイピングを中心としたゲノム解析手法を用いて、薬疹の発症リスクを予測可能なゲノムバイオマーカーを同定することを目的としている。14 例の日本人ラモトリギン誘発性薬疹患者をケース群、879 例の健常日本人をコントロール群として HLA-A、B、C 及び DRB1 のタイピングを行い、ケース - コントロール関連解析を実施したが、薬疹発症リスクと統計的に有意な関連を示す HLA アリルは見られなかった。

A. 研究目的

ファーマコゲノミクスとは、薬の作用とゲノム (遺伝) 情報を結びつけることにより、特定の患者における薬剤応答性に関連する要因を見出し、個人個人に合った薬剤を適切に使い分けようという研究であり、用いるゲノム情報はゲノムバイオマーカーと呼ばれる。個々の患者における薬物応答性、すなわち薬による副作用のリスクや効果を治療開始前に予測することができれば、ファーマコゲノミクスに基づく、より安全で適切な薬物治療の提供が可能となる。

薬物応答性に関連するゲノムバイオマーカーの同定においては、ゲノム全体の約 50 万～100 万箇所の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を調べ、ケース - コントロール関連解析を行う全ゲノム関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が有用である。本研究では、GWAS を中心としたゲノム解析手法を用いて、薬疹の発症リスクを予測可能なゲノムバイオマーカーを同定することを目的としている。

今年度は、抗てんかん薬ラモトリギン誘発性薬疹の発症リスクに関連するゲノムバイオマーカーを探索した。

B. 研究方法

日本人ラモトリギン誘発性薬疹患者 14 例 (DIHS 3 例、非典型 DIHS 4 例、不完全

DIHS 1 例、紅斑丘疹型 4 例、多形紅斑型 1 例、紅皮症 1 例) (ケース群) 及び日本人一般集団 879 例 (コントロール群) について HLA-A、B、C 及び DRB1 のタイピングを行い、ケース - コントロール関連解析を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、理化学研究所横浜事業所研究倫理委員会において、研究課題「薬剤性過敏症候群の遺伝子多型解析」が「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて審査された後、承認された。

C. 研究結果

HLA タイピング結果に基づいて、HLA-A 21 アリル、HLA-B 36 アリル、HLA-C 19 アリル、HLA-DRB1 31 アリルについて、関連解析を行ったところ、HLA-DRB1*04:05 が最も小さい P 値を示したが ($P = 0.011$ 、オッズ比 4.0)、Bonferoni 補正後の有意水準 (4.7×10^{-4}) を下回らなかった。

D. 考察

上記の有意水準、検出力 80%、コントロール群におけるアリル保有率 0.25、オッズ比 4 としたときの目標薬疹症例数は 40 と計算された。

E. 結論

本研究により、ラモトリギン誘発性薬疹の発症リスクと統計的に有意な関連を示すHLA アリルを同定することはできなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ozeki T, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M: Genetic risk factors for phenobarbital and phenytoin-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, April 3-7, 2016.
2. 薮田泰誠: ゲノム情報に基づく薬物応答性関連遺伝子の同定と薬物治療の個別適正化. 第2回日本医薬品安全性学会学術大会, 岐阜, 平成28年7月23-24日.
3. 薮田泰誠: 薬疹関連ゲノムバイオマーカーの同定と臨床的有用性の検証. 日本薬物動態学会年会 第31回年会, 松本, 平成28年10月13-15日.
4. Ozeki T, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M: Two amino acids in HLA-B explain majority of the associations between HLA and cutaneous adverse drug reactions induced by phenobarbital and phenytoin in Japanese population. The 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASHG), Vancouver, October 18-22, 2016.
5. Mushiroda T: Validation of clinical utility of HLA-A*31:01 test for avoidance of carbamazepine-induced skin rash. The 2nd International Stevens-Johnson Syndrome Symposium. JSPS Core-to-Core Program

“International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease“, Kyoto, January 21-22, 2017.

6. Ozeki T: Genetic risk factors for beta-lactam antibiotic-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. The 2nd International Stevens-Johnson Syndrome Symposium. JSPS Core-to-Core Program “International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease“, Kyoto, January 21-22, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし