

重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究

分担研究者 薙田泰誠 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。21 例の日本人における DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡患者をケース群、873 例の健常日本人をコントロール群として HLA タイピングを行い、ケースーコントロール関連解析を実施した。その結果、DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡の発症リスクと有意に関連する HLA-DQB1*03:01 を同定した。

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、ケースー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 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。

今年度は、糖尿病治療に用いられる DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡の発症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

日本人における DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡患者 21 例 (ケース群) 及び日本人一般集団 873 例 (コントロール群) につ

いて HLA-A、B、C、DRB1、DPB1、DQA1 及び DQB1 のタイピングを行い、ケースーコントロール関連解析を実施した。DPP-4 阻害薬の内訳は、ビルダグリプチン 7 件、アログリプチン 4 件、テネリグリプチン 4 件、リナグリプチン 4 件、アナグリプチン 1 件、シタグリプチン 1 件であった。

(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、関連解析を行ったところ、DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡の患者の 86 % が HLA-DQB1*03:01 を保有しており、日本人一般集団の保有率 18%と比較して、有意に高頻度であった ($P = 5.86 \times 10^{-11}$ 、オッズ比 27.6)。

D. 考察

HLA-DQB1*03:01 は DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡の発症リスクに有意に関連することを明らかとした。ただし、HLA-DQB1*03:01 の保有者が DPP-4 阻害薬の服用中に水疱性類天疱瘡を発症する割合

は不明であり、今後、追加症例での検討が必要である。

E. 結論

DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡の発症に関連するゲノムバイオマーカー、HLA-DQB1*03:01 を同定した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, Ozeki T, Miyoshi H, Iwata H, Nakamura A, Nomoto H, Cho KY, Sato N, Nishimura M, Ito T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H. HLA-DQB1*03:01 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid Induced by DPP-4 Inhibitors. *J Invest Dermatol*. 2017 Dec 2. [Epub ahead of print]
2. Watanabe H, Watanabe Y, Tashiro Y, Mushiroda T, Ozeki T, Hashizume H, Sueki H, Yamamoto T, Utsunomiya-Tate N, Gouda H, Kusakabe Y. A docking model of dapsons bound to HLA-B*13:01 explains the risk of dapsons hypersensitivity syndrome. *J Dermatol Sci*. 2017 Dec;88(3):320-329.

2. 学会発表

1. Mushiroda T, Identification of genomic biomarkers associated with cutaneous adverse drug reactions and validation of clinical utility of genetic testing. *Genomic Medicine* 2017, Ho Chi Minh, August 18, 2017.
2. 蒔田泰誠: 国内外におけるファーマコゲノミクス検査と層別化医療の現状. 第 39 回 日本生物学的精神医学会・第 47 回 日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 平成 29 年 9 月 30 日.

3. Mushiroda T, Clinical utility of HLA-A*31:01 test for avoidance of carbamazepine-induced skin rash. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Bangkok, November 9, 2017.
4. Ozeki T: Genetic analysis for cutaneous adverse drug reactions induced by phenobarbital and phenytoin in Japanese population. The 3rd 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, February 4, 2018.

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