

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 生命医科学研究センター チームリーダー

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。24 例の日本人における抗てんかん薬フェニトインによる薬疹患者をケース群、723 例の非発症患者をコントロール群として候補遺伝子アプローチに基づくケースコントロール関連解析を実施した。その結果、フェニトイン誘発薬疹の発症リスクと有意に関連する CYP2C9*3 及び HLA-B*51:01 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、抗てんかん薬フェニトインによる薬疹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

バイオバンク・ジャパン (<https://biobank.jp.org/>) で収集された日本人にお

けるフェニトインによる薬疹患者 24 例（ケース群）及び非発症患者 723 例（コントロール群）について候補遺伝子アプローチに基づく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」に基づいて審査後、承認済みである。

C. 研究結果

フェニトインによる薬疹患者の 21%が CYP2C9*3 を、38%が HLA-B*51:01 を保有しており、非発症群の保有率（3.6%及び 15%）と比較して、有意に高頻度であった（ $P = 0.0022$ 及び 0.010 ）。これらの遺伝子型情報を用いて多変量ロジスティック回帰分析を実施し、フェニトイン誘発薬疹の発症リスク予測モデルを構築した。

D. 考察

CYP2C9*3 及び HLA-B*51:01 の情報を組み合わせた場合の予測モデルの ROC 曲線下面積（AUC）は 0.686 であり、CYP2C9*3（0.586）または HLA-B*51:01（0.608）のみ

を用いた場合に比べて改善された。今後、独立した別集団を用いて予測モデルの再現性を検証する必要がある。

E. 結論

フェニトインによる薬疹の発症に関連するゲノムバイオマーカーCYP2C9*3 及びHLA-B*51:01 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. 蒔田泰誠. 重症薬疹は予防できるかー薬理遺伝学検査の可能性ー. 臨床精神医学 2018 ; 47 巻増刊号 : 42-46.
2. Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Oshima T, Watanabe A, Minami S, Saito K, Tani H, Shimo Y, Hara M, Saitoh S, Kinoshita T, Kato M, Yamada N, Akamatsu N, Fukuchi T, Ishida S, Yasumoto S, Takahashi A, Ozeki T, Furuta T, Saito Y, Izumida N, Kano Y, Shiohara T, Kubo M; GENCAT Study Group. Association of HLA-A*31 HLA-A:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population. JAMA Neurol. 2018 Jul 1;75(7):842-849.
3. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, Goldspiel B, Chen YT, Carleton BC, George AL Jr, Mushiroda T, Klein T, Gammal RS, Pirmohamed M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. Clin

Pharmacol Ther. 2018 Apr;103(4):574-581.

2. 学会発表

1. Ozeki T, HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 Inhibitors. The 4th 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 26, 2019.
2. Ozeki T, Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda 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. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 平成 30 年 10 月 11 日.
3. Ozeki T, Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda 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. American Society of Human Genetics (ASHG) 2018, San Diego, October 19, 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