

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

重症多形滲出性紅斑の遺伝的背景の研究

分担研究者 蒔田泰誠 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。サルファ剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤またはサラゾスルファピリジン) による日本人重症薬疹患者 15 例をケース群、2,873 例の日本人集団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ところ、サルファ剤誘発重症薬疹の発症リスクと有意に関連する HLA-A*11:01 を同定した。

A. 研究目的

ファーマコゲノミクスは、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分野であり、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、サルファ剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤またはサラゾスルファピリジン) による重症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

スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤またはサラゾスルファピリジンによる日本人重症薬疹患者 15 例 (ケース群) 及び日本人一般集団 2,878 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

重症薬疹患者 15 例の内訳は皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群、SJS) が 7 例、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) が 1 例、薬剤性過敏症候群 (DIHS) が 7 例であった。服用していたサルファ剤の内訳はスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤が 6 例、サラゾスルファピリジンが 9 例であった。ゲノム解析の結果、SJS または TEN の患者 8 例のうち 6 例 (75%)、DIHS 患者 7 例のうち 4 例 (57%) が

HLA-A*11:01 を保有していた。すなわち、全ての重症薬疹患者における HLA-A*11:01 の保有率は 67% であり、日本人集団における保有率 17% と比較して、有意に高頻度であった ($P=0.000214$ 、オッズ比 9.84)。

ドッキング・シミュレーションにより、スルファメトキサゾールとサラゾスルファピリジンの HLA-A*11:01 との相互作用を解析したところ、HLA 分子への結合親和性の指標である IC50 値は、それぞれ 78 μM 及び 13 μM と計算され、いずれも HLA-A*11:01 に強く結合することが推定された。

D. 考察

ゲノム解析により、HLA-A*11:01 を保有する患者は、保有しない人に比べてサルファ剤の服用時に重症薬疹を発症するリスクが高いことが示唆された。近年、コンピュータを用いた HLA 分子と医薬品分子のドッキング・シミュレーションにより、薬疹の原因になる医薬品の、特定の HLA 型のタンパク質への結合親和性を予測することが可能になりつつある。本研究においては、スルファメトキサゾールとサラゾスルファピリジンの HLA-A*11:01 への結合親和性における IC50 値は、臨床用量の両薬物を服用した場合の最高血中濃度 (それぞれ 229 μM 及び 16 μM) と同程度であったことより、両薬物と HLA-A*11:01 は直接的に相互作用しうると考えられた。

E. 結論

本研究で同定した HLA-A*11:01 は、サルファ剤による治療における重症薬疹の発症リスクを予測するバイオマーカーとして、将来的には発症予防法の確立に活用されることが期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa

K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E. Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol.* 2020 Jan 23. pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.

2. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Tohyama M, Azukizawa H, Aihara M, Nihara H, Morita E, Murakami Y, Kubo M, Mushiroda T. HLA-B*51:01 and CYP2C9*3 Are Risk Factors for Phenytoin-Induced Eruption in the Japanese Population: Analysis of Data From the Biobank Japan Project. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Oct 23. doi: 10.1002/cpt.1706.

2. 著書

なし

3. 学会発表

1. Ozeki T. Progress and update in association studies as genomic determinants of drug-induced eruptions in Japan. The 5th 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 9, 2020.
2. Hikino K. HLA-B*51:01 and CYP2C9*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: the analysis of the data from the Biobank Japan Project. The 5th 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 9, 2020.
3. 蒔田泰誠. 副作用回避を目的とした遺伝子検査の社会実装. 第40回日本臨床薬理学会総会, 東京, 2019年12月6日.
4. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C,

Kamatani Y, Mushiroda T. Risk factors for phenytoin-induced eruption in Japanese population: the analysis in the Biobank Japan Project. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019年11月7日.

5. 蓮田泰誠. HLA検査による副作用発現リスクの予測. 第29回日本医療薬学会年会, 福岡, 2019年11月2日.
6. Hikino K, Ozeki T, Koido M, Terao C, Kamatani Y, Mushiroda T. HLA-B*51:01 and CYP2C9*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in Japanese population: the analysis in the Biobank Japan Project. American Society of Human Genetics (ASHG) 2019 Annual Meeting, Houston, October 17, 2019.
7. Mushiroda T. Clinical implementation of pharmacogenomic biomarkers for avoidance of severe adverse drug reactions. The 7th China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, Kunming, August 4, 2019.
8. Mushiroda T. Targeted NGS panel, PKseq as an effective tool to identify pharmacogenomic biomarkers. Genomic Medicine 2019, Hanoi, June 7, 2019.

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