

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 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 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。これまでに収集された症例を有効活用して整備された「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、新たな薬疹関連遺伝子を探索した。

#### 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、これまでに本研究班で収集された症例の SNP 情報を活用して整備した、「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて、新たな薬疹関連遺伝子を探索した。

#### B. 研究方法

既に、本研究班で収集された 319 症例の SNP 情報とカルテ情報に基づいて、GWAS

を実施し、いろいろな原因薬による薬疹関連遺伝子を探索した。

#### (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」が審査後、承認済である。

#### C. 研究結果

GWAS により、カルバマゼピンを除く全ての原因薬 (1 箇所)、アロプリノール (2 箇所)、およびラモトリギン (1 箇所) による薬疹発症リスクに、それぞれ関連する合計 4 箇所の SNP を同定した。

#### D. 考察

「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」では、全ゲノムインピュテーションにより、解析対象となる SNP が約 70 万箇所から約 1,500 万箇所に増えたことにより、既存の関連 SNP に加えて、今回、新たな薬疹関連 SNP を同定することができた。

#### E. 結論

新たに同定された 4 箇所の SNP については、現在、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業である「複数の重篤副作用に関する臨床バイオマーカーの開発及び副作用機序との関連性の解明、代表：国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・斎藤 嘉朗

部長)」で収集した薬疹症例を用いて、関連の再現性を検証中である。

## 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. 重症薬疹の遺伝的背景の最新知見. *Monthly Book Derma*. 2021 307:83-90.
2. 蒔田泰誠. 薬疹発症リスクを予測するためのHLA遺伝子検査. *アレルギーの臨床*. 2021 41:778-781.

### 2. 学会発表

1. 蒔田泰誠. ファーマコゲノミクスに基づく重症副作用の予測. 第28回HAB研究機構学術年会, 東京, 2021年6月4日.
2. 蒔田泰誠. 非精神疾患におけるファーマコゲノミクス. 第117回日本精神神経学会学術総会, 京都, 2021年9月20日.
3. 蒔田泰誠. ファーマコゲノミクスの社会実装の現状と課題. 第42回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 2021年12月10日.

## 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