

# 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の有効活用による薬疹関連遺伝子の同定を目指し、「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。

### 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、ゲノム情報と臨床情報の統合データベースを整備した。

### B. 研究方法

既に、本研究班で収集された 319 症例について取得されていた約 70 万 SNP の情報を用いて、全ゲノム imputation 及び HLA imputation という 2 つの統計手法により、さらなる SNP の情報ならびに HLA 8 遺伝子の

遺伝子型情報を統計学的に推定した。

### (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、承認済である。

### C. 研究結果

全ゲノム imputation により、1 症例あたり約 1,500 万 SNP の情報が得られた。各症例のカルテ情報のうち、5 つの基本情報 (薬疹の病型、被疑薬、原疾患、年齢、性別) と、今回、新たに取得した SNP 情報と HLA 8 遺伝子の遺伝子型情報を合わせた「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」が整備された。

### D. 考察

今回、整備された統合データベースでは、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、ならびに主要な HLA 8 遺伝子の遺伝子型情報が含まれることにより、さらなる薬疹関連遺伝子の同定が期待される。

### E. 結論

これまでに取得済の SNP 情報を活用することにより「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を整備した。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)との連携を進めている。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hikino K, Abe Y, Sakashita K, Ozeki T, Mushiroda T. Characteristics of adverse drug reactions associated with antiepileptics at a tertiary children's hospital in Japan: A retrospective observational cohort study. *Epilepsy Res.* 2021 Mar 11;173:106614. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106614.

### 2. 学会発表

1. 筵田泰誠. 重症薬疹の遺伝子検査の最新情報. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 2020 年 12 月 24 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