

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日本人薬疹症例の SNP 情報とカルテ情報に基づいて整備した「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」を用いて原因薬ごとの薬疹関連遺伝子を探索した。

### B. 研究方法

本研究班で収集された 319 症例の「臨床ゲノム薬疹情報統合データベース」と、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「薬剤性間質性肺炎・重症薬疹に関するバイ

オマーカー候補の適格性確認と規制要件案の作成に関する研究 (代表：国立医薬品食品衛生研究所 (国衛研)・医薬安全科学部・斎藤嘉朗部長)」で収集した日本人薬疹症例のゲノムデータとのメタ 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

両データベースにおけるアロプリノール誘発薬疹症例 (本研究班、19 人；国衛研、18 人) のメタ GWAS により、関連遺伝子 *HLA-B\*58:01* が検出された (ランダム効果モデル、 $P=1.39 \times 10^{-23}$ 、オッズ比 66.6 (95% 信頼区間、29.3-151.6))。

### D. 考察

それぞれのデータベースではアロプリノール誘発薬疹症例数は 20 人に満たず、また、病型が異なっているにも関わらず (本研究班、主に DIHS；国衛研、全て SJS-TEN)、極めて強力な関連遺伝子のシグナルを検出することができた。今後も国衛研と協働して、カルバマゼピン、ラモトリギン、ゾニサミド、フェニトイン、サルファ剤、フェノバルビタール等による薬疹についてもメタ GWAS を実施する。

## E. 結論

異なる日本人コホートにおけるゲノムデータを用いたメタ GWAS により、薬疹関連遺伝子を検出できる可能性が示された。

## 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. 抗てんかん薬による重症薬疹とファーマコゲノミクス. *Clinical Neuroscience*. 2022 40:1081-1083
2. 蒔田泰誠. 薬物アレルギー関連遺伝子. *臨床免疫・アレルギー科*. 2022 78:49-54
3. 蒔田泰誠. 薬疹とHLA. *皮膚科*. 2022 1:747-754
4. Mushiroda T, Avoidance of cutaneous adverse drug reactions induced by antiepileptic drugs based on pharmacogenomics. *J Hum Genet*. 2023 68:227-230

### 2. 学会発表

1. 蒔田泰誠. 正確で網羅的な薬理遺伝学検査を可能にするターゲット NGS 解析パネルの開発. 第 29 回日本遺伝子診療学会大会, 金沢, 2022 年 7 月 15 日
2. 蒔田泰誠. 遺伝子検査に基づく重症薬疹発症リスクの予測. 第 96 回日本薬理学会年会・第 43 回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2022 年 12 月 2 日
3. 蒔田泰誠. 薬理遺伝学バイオマーカーの臨床実装. 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 横浜, 2022 年 12 月 16 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