

PRESS RELEASE

2023 年 10 月 30 日

理化学研究所
国立医薬品食品衛生研究所
新潟大学

抗てんかん薬による薬疹の種類別リスク因子を発見

一遺伝子検査で異なるタイプの薬疹の発症を予防一

概要

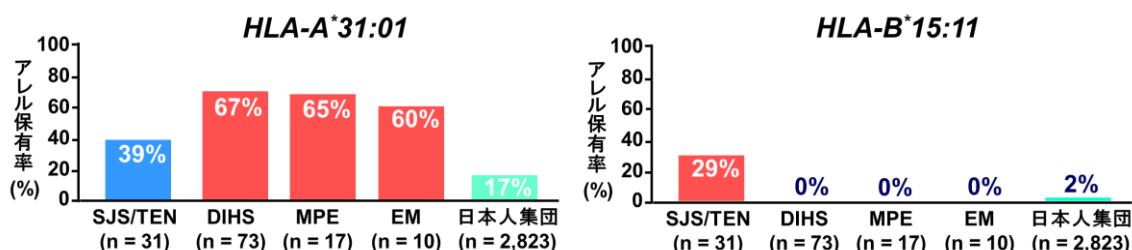
理化学研究所（理研）生命医科学研究センターファーマコゲノミクス研究チームの蒔田泰誠チームリーダー、福永航也研究員（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部協力研究員）、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部の斎藤嘉朗部長（研究当時、現同研究所副所長）、新潟大学大学院医歯学総合研究科の阿部理一郎教授らの共同研究グループは、抗てんかん薬カルバマゼピンによって生じる重症薬疹^[1]のうちスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）^[2]や中毒性表皮壊死融解症（TEN）^[3]には特定の HLA アレル^[4]である「*HLA-B*15:11*」、それ以外の薬疹には「*HLA-A*31:01*」が強く関連することを発見しました。

本研究で同定された二つの HLA アレルは、カルバマゼピンによる薬疹の発症リスクを予測するバイオマーカー^[5]として活用されることが期待されます。

カルバマゼピンは、世界中でてんかんの治療薬として使われていますが、副作用である薬疹の発症率が高いことが問題となっています。重症薬疹である SJS、TEN や薬剤性過敏症候群（DIHS）^[6]に加えて、軽症薬疹である播種状紅斑丘疹型薬疹（MPE）や多形紅斑（EM）など多様なタイプの薬疹が存在し、症状や治療方法もさまざまです。

今回、共同研究グループは、SJS または TEN 発症患者における *HLA-B*15:11* の保有率は 29%であり、日本人集団における保有率 2%と比較して統計的に有意に高頻度であることを突き止めました。*HLA-A*31:01* は SJS および TEN 以外の薬疹と強く関係していることも明らかにしました。この二つのバイオマーカーを用いることでカルバマゼピンによる薬疹患者の約 3 分の 2 を説明することができました。

本研究は、科学雑誌『*Journal of Investigative Dermatology*』オンライン版（10 月 30 日付：日本時間 10 月 30 日）に掲載されます。



カルバマゼピンによる薬疹発症患者における *HLA-A*31:01* と *HLA-B*15:11* の保有率

背景

カルバマゼピンは、てんかん、躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態、三叉神経痛の治療に広く使われています。しかし、薬疹発症率が 3.7～13% と非常に高く^{注 1)}、治療の上で大きな問題となっています。重症薬疹であるステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、薬剤性過敏症症候群 (DIHS)、軽症薬疹である播種状紅斑丘疹型薬疹 (MPE) や多形紅斑 (EM) など多様なタイプの薬疹が存在し、その症状もさまざまです。いずれの薬疹も重篤化、後遺症または死亡につながる可能性があります。

これまで、共同研究グループは、カルバマゼピンを投薬する前に薬疹が起こりやすい患者を予測するためのバイオマーカーを研究してきました。2011 年、理研統合生命医科学研究センター（研究当時、現生命医科学研究センター）は、カルバマゼピンによる薬疹発症例を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS)^[7]を行い、*HLA-A* 遺伝子の *HLA-A*31:01* 型を持つ日本人の患者は、同型を持たない患者に比べてカルバマゼピンによる薬疹が 9.5 倍起こりやすいことを報告しました^{注 2)}。そして 2018 年、前向き臨床研究「Genotype-Based Carbamazepine Therapy (GENCAT) study^[8]」によって *HLA-A*31:01* を用いた薬理遺伝学検査が臨床現場において有用であることを実証しました^{注 3)}。しかし、この検査だけでは全ての患者の薬疹発症を予測することができず、また、異なる薬疹のタイプに関連する遺伝要因の違いも不明であったため、カルバマゼピンによる薬疹のタイプ別の詳細なゲノム解析の実施が待たれていました。

注 1) Kramlinger KG, Phillips KA, Post RM. Rash complicating carbamazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(6):408-413; Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68(2):1701-1709; McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. *HLA-A*31:01* and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364(12):1134-1143; Shirzadi M, Alvestad S, Hovdal H, et al. Comparison of carbamazepine rash in multiple sclerosis and epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012;125(1):60-63.

注 2) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies *HLA-A*31:01* allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20(5):1034-1041.

注 3) 2018 年 4 月 3 日プレスリリース「てんかん治療薬遺伝子型検査の臨床的有用性を実証」
https://www.riken.jp/press/2018/20180403_1/

研究手法と成果

共同研究グループは、カルバマゼピンの服用後 SJS または TEN を生じた患者 31 人、DIHS を生じた 73 人、MPE を生じた 17 人、EM を生じた 10 人の計 131 人および日本人一般集団 2,823 人のゲノム DNA を用いて、GWAS と *HLA* 遺伝子の解析を行いました。国立医薬品食品衛生研究所および厚生労働省難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班によって収集されたコホート^[9]をそれぞれコホート 1、コホート 2 としました。各ゲノム DNA の一塩基多型 (SNP)^[10]のジェノタイピング^[11]を行った後、サンプルごと、SNP ごとの質を評価し、基準を満たしたサンプル、SNP を選別しました。その後、高精度の参照配列^[12]を用いてインピュテーション法^[13]を行い、解析対象の SNP 情報を増やし、さらに SNP 情報に基づいて *HLA* アレル情

報を取得しました。各コホートで GWAS を行った後、メタ解析でコホートデータを統合した結果、ゲノムワイド有意水準^[14]を満たす HLA 領域を同定しました（図 1）。HLA アレル情報を用いて詳細な解析を行ったところ、カルバマゼピンによる薬疹と *HLA-A*31:01* が最も強く関連していることが分かりました。

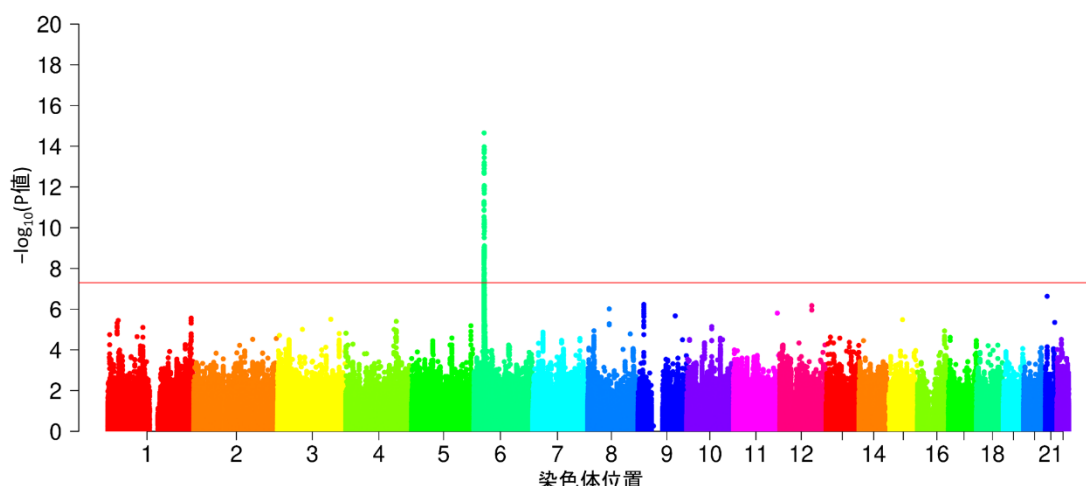


図 1 カルバマゼピンによる薬疹発症患者におけるメタ解析の結果

2 つのコホートの各 SNP とカルバマゼピンによる薬疹の GWAS 結果を統合したメタ解析の結果。横軸にヒトゲノム染色体上の位置、縦軸に各 SNP とカルバマゼピンによる薬疹のメタ解析後の P 値の負の対数値を示した。図の上に位置するほど関連が確からしいことを示す。赤い実線のゲノムワイド有意水準を超える P 値を示した 6 番染色体の HLA 領域について詳細な解析を行った。

次に、薬疹の種類別に HLA 解析を行ったところ、*HLA-A*31:01* はカルバマゼピンによる DIHS (P 値= 8.64×10^{-20} 、オッズ比^[15]=10.1)、MPE (P 値= 1.51×10^{-5} 、オッズ比=9.1)、EM (P 値=0.0019、オッズ比=7.4) と関連していましたが、SJS および TEN (P 値=0.0022、オッズ比=3.1) では他の種類の薬疹ほど強い関連を示しませんでした（図 2）。一方、*HLA-B*15:11* は DIHS、MPE、EM との関連は有意ではありませんでしたが、SJS および TEN (P 値= 3.02×10^{-12} 、オッズ比=18.2) との関連は有意でした。なお、カルバマゼピンによる薬疹を起こした患者のうち *HLA-A*31:01* または *HLA-B*15:11* のいずれかを持っている人は全体の 66%でした。

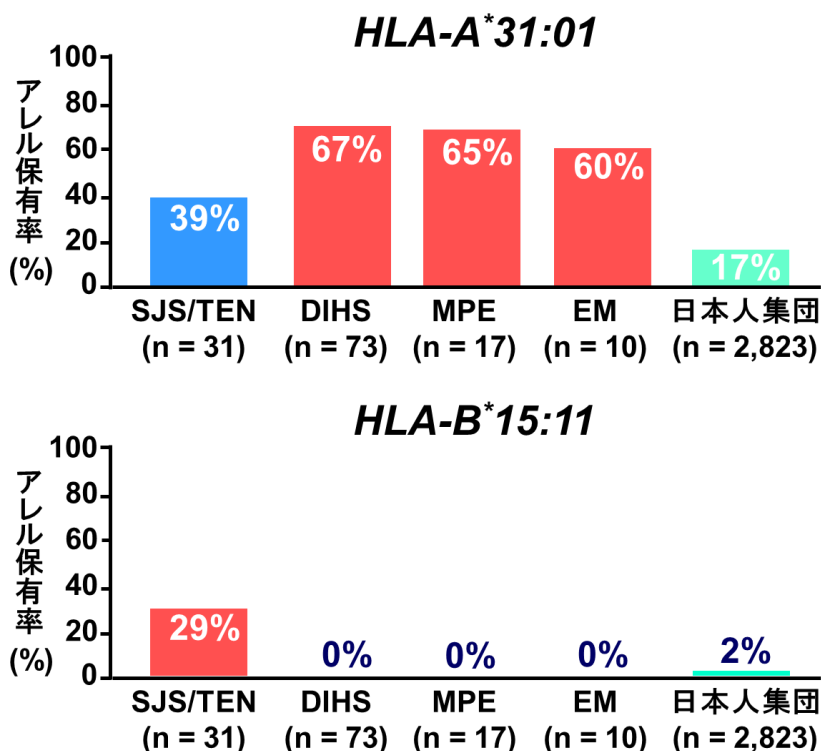


図 2 カルバマゼピンによる薬疹発症患者における *HLA-A*31:01* と *HLA-B*15:11* の保有率
カルバマゼピンによる異なる種類の薬疹と *HLA-A*31:01*、*HLA-B*15:11* との関連を調べた結果。縦軸は各 HLA アレルを保有している人の割合。

今後の期待

今回の研究結果から、*HLA-B*15:11* を保有する人は、保有しない人に比べてカルバマゼピンによる SJS または TEN を発症するリスクが高く、*HLA-A*31:01* を保有する人はそれ以外の薬疹を発症するリスクが高いことが示されました。本研究で同定した *HLA-B*15:11* と *HLA-A*31:01* を組み合わせた遺伝子検査により、カルバマゼピンの治療開始前でも薬疹の発症リスクを予測することができ、てんかん治療薬の種類を替えることで副作用を回避したり、治療方法が異なる薬疹のタイプ別に早い段階で対処したりすることが期待されます。

論文情報

<タイトル>

Differential effects of *HLA-B*15:11* and *HLA-A*31:01* on carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions

<著者名>

Koya Fukunaga, Eri Tsukagoshi, Maiko Kurata, Yoshiko Mizukawa, Hiroyuki Nihara, Eishin Morita, Yuko Watanabe, Yukie Yamaguchi, Hideaki Watanabe,

Saeko Nakajima, Takashi Nomura, Kenji Kabashima, Mikiko Tohyama, Hiroaki Azukizawa, Hideo Asada, Akito Hasegawa, Natsumi Hama, Takeshi Ozeki, Yoichi Mashimo, Akihiro Sekine, Kayoko Matsunaga, Yoichi Tanaka, Ryosuke Nakamura, Riichiro Abe, Taisei Mushiroda, Yoshiro Saito.

<雑誌>

Journal of Investigative Dermatology

<DOI>

未定

補足説明

[1] 薬疹

薬によって起こる皮膚や眼、口などの粘膜に現れる発疹。

[2] スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)

高熱 (38℃以上) を伴って、発疹・発赤、火傷のような水ぶくれなどの激しい症状が、比較的短期間に全身の皮膚、口、目の粘膜に現れる病態。その多くは医薬品が原因と考えられており、原因となる医薬品は抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬などの広範囲にわたる。SJS は Stevens-Johnson syndrome の略。

[3] 中毒性表皮壊死融解症 (TEN)

全身の体表面積の 10%を超える火傷のような水ぶくれ、皮膚の剥がれ、ただれなどが認められ、高熱 (38℃以上)、目が赤くなるなどの症状を伴う重症の皮膚障害。中毒性表皮壊死融解症の症例の多くが、スティーブンス・ジョンソン症候群の進展型と考えられている。TEN は toxic epidermal necrolysis の略。

[4] HLA アレル

ヒト白血球型抗原 (HLA) を決定する遺伝子の型。HLA 遺伝子には多くの種類が存在し、さらにそれぞれの遺伝子が数十種類の異なるタイプを持つ。HLA は免疫に関係が深く、多くの疾患の発症や副作用の発現のリスク因子であることが報告されている。*HLA-A*31:01* や *HLA-B*15:11* は HLA アレルの一つ。アレルとは対立遺伝子のことで、同一の遺伝子座にありながら DNA 塩基配列に差がある変異体を指す。HLA は human leukocyte antigen の略。

[5] バイオマーカー

疾患の発症や進行の予測に役立つ生体由来の物質のこと。特定の遺伝子配列や血液中のタンパク質や代謝産物などが対象になる。

[6] 薬剤性過敏症症候群 (DIHS)

高熱 (38℃以上) を伴って、全身に赤い斑点が見られ、さらに全身のリンパ節 (首、わきの下、股の付け根など) が腫れたり、肝機能障害などの血液検査値の異常が見られたりする重症の皮膚障害。通常の薬疹とは異なり、原因となる医薬品の服用後すぐには発症せずに 2 週間以上経ってから発症することが多い。DIHS は drug-induced hypersensitivity syndrome の略。

[7] ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

疾患感受性遺伝子を見つける代表的な方法。ヒトゲノムを網羅した数百万～1,000 万カ所の一塩基多型を対象に、対象サンプル群における疾患との因果関係を評価できる。2002 年に世界で初めて理研で実施された手法であり、以後世界中で精力的に実施されている。GWAS は genome-wide association study の略。

[8] Genotype-Based Carbamazepine Therapy (GENCAT) study

2012 年に全国の 18 医療機関、36 病院と理研が共同研究グループを立ち上げ、抗てんかん薬カルバマゼピン治療における *HLA-A*31:01* 遺伝子検査の臨床的有用性を実証した前向き臨床介入研究。

[9] コホート

医学研究における対象者の集団。

[10] 一塩基多型 (SNP)

ヒトの染色体にある全 DNA 情報 (ヒトゲノム) は、約 30 億文字の並び (塩基配列) で構成されている。この文字の並びは遺伝情報となっており、その 99.7% は全人類で共通であるが、0.3% 程度に個人差 (遺伝子多型) があることが分かっている。多くの遺伝子多型ではその影響は見られないが、一部は病気へのかかりやすさなどに関係していると考えられている。SNP (スニップ) とは、塩基配列の文字の並びが一つだけ異なっているものであり、30 億塩基の中に約 1,000 万カ所ある。SNP は single nucleotide polymorphism の略。

[11] ジェノタイピング

プローブと呼ばれる塩基を検出するための DNA 断片が、チップ上に高密度に敷き詰められた SNP アレイを用いて、SNP の塩基情報を解析する手法。

[12] 参照配列

全ゲノム領域の SNP 情報や HLA 情報が明らかになっている既知のデータ群。本研究では、1000 ゲノムプロジェクト (<https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-browsers/index.html>) で公開されている全ゲノムシーケンスデータおよび NBDC ヒトデータベース (<https://humandbs.biosciencedbc.jp/>) で公開されている SNP 情報と HLA 情報の統合参照配列 (hum0028.v2) を用いた。

[13] インピュテーション法

SNP アレイでは測定できない SNP や HLA アレルを推定し、補完する遺伝統計学的手法。

[14] ゲノムワイド有意水準

P 値は、ある試験において、二つの群間の差が偶然生じる可能性を示す指標であり、小さいほど 2 群間の差が生じている可能性が高い。通常の統計解析では、P 値が 0.05 未満である場合、統計的に意味があると判断する。これは、ある結果を偶然生じることが 100 回に 5 回未満であることを意味するが、GWAS では数百万回以上の検定を行うため、全く関係がなくても偶然に関係があると誤って判断されてしまう可能性がある。そこで、通常の判定基準である 0.05 をさらに 100 万で割った 5×10^{-8} 未満と

いう厳しい判定基準を採用して、誤った判断をしないように独自に有意水準を設定している。

[15] オッズ比

発症リスクの大きさの指標。健常者の集団のリスク要因を持つ人の割合（オッズ）に対する、発症患者でリスク要因を持つ人の割合の比で表す。

共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム
 チームリーダー 蒔田泰誠 (ムシロダ・タイセイ)
 研究員（研究当時） 大関健志 (オオゼキ・タケシ)
 研究員 福永航也 (フクナガ・コウヤ)
 （国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 協力研究員）

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
 部長（研究当時） 斎藤嘉朗 (サイトウ・ヨシロウ)
 （現 国立医薬品食品衛生研究所 副所長）
 室長 中村亮介 (ナカムラ・リョウスケ)
 主任研究官 田中庸一 (タナカ・ヨウイチ)
 研究員 塚越絵里 (ツカゴシ・エリ)

藤田医科大学 医学部 アレルギー疾患対策医療学講座
 教授 松永佳世子 (マツナガ・カヨコ)

千葉大学 大学院医学研究院
 感染生体防御学
 特任教授 関根章博 (セキネ・アキヒロ)
 公衆衛生学
 技術専門職員 真下陽一 (マシモ・ヨウイチ)

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班

杏林大学 医学部 皮膚科学教室
 教授 水川良子 (ミズカワ・ヨシコ)
 講師 倉田麻衣子 (クラタ・マイコ)
 横浜市立大学 大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学
 教授 山口由衣 (ヤマグチ・ユキエ)
 講師 渡邊裕子 (ワタナベ・ユウコ)
 島根大学 医学部 皮膚科学講座
 教授（研究当時） 森田栄伸 (モリタ・エイシン)
 講師 新原寛之 (ニイハラ・ヒロユキ)
 昭和大学 横浜市北部病院 皮膚科
 教授 渡辺秀晃 (ワタナベ・ヒデアキ)
 国立病院機構 四国がんセンター
 副院長 藤山幹子 (トウヤマ・ミキコ)

報道解禁：日本時間 2023 年 10 月 30 日午後 10 時・31 日付朝刊

京都大学 医学研究科 皮膚科学教室

教授

梶島健治 (カバシマ・ケンジ)

特定准教授

野村尚史 (ノムラ・タカシ)

特定准教授

中島沙恵子 (ナカジマ・サエコ)

奈良県立医科大学 皮膚科学教室

教授

浅田秀夫 (アサダ・ヒデオ)

准教授 (研究当時)

小豆澤宏明 (アズキザワ・ヒロアキ)

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 皮膚科学分野

教授

阿部理一郎 (アベ・リイチロウ)

講師

濱 菜摘 (ハマ・ナツミ)

助教

長谷川瑛人 (ハセガワ・アキト)

研究支援

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策等研究事業 (難治性疾患政策研究事業)「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 (研究代表者：阿部理一郎)」による支援を受けて行われました。

発表者・機関窓口

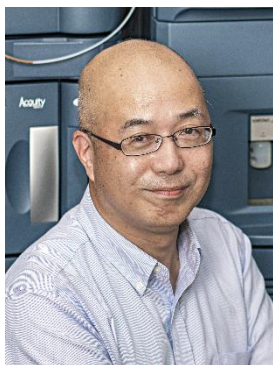
<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム

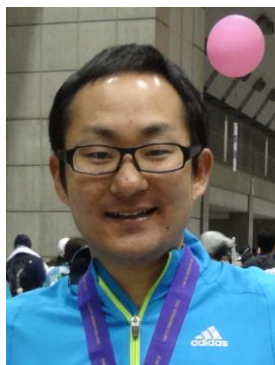
チームリーダー 薮田泰誠 (ムシロダ・タイセイ)

研究員 福永航也 (フクナガ・コウヤ)

(国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 協力研究員)



薮田泰誠



福永航也

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

部長 (研究当時) 斎藤嘉朗 (サイトウ・ヨシロウ)

(現 国立医薬品食品衛生研究所 副所長)

新潟大学大学院 医歯学総合研究科

教授 阿部理一郎 (アベ・リイチロウ)

報道解禁：日本時間 2023 年 10 月 30 日午後 10 時・31 日付朝刊

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel: 050-3495-0247

Email: ex-press [at] ml.riken.jp

国立医薬品食品衛生研究所 業務課業務係

Tel: 044-270-6600 内線 11560 Fax: 044-270-6622

Email: gyomukakari [at] nihs.go.jp

新潟大学 広報事務室

Tel: 025-262-7000

Email: pr-office [at] adm.niigata-u.ac.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。
