

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19785

研究課題名(和文)個別化医療実現に向けたラモトリギン誘発性皮膚障害と治療反応性の薬理ゲノム学研究

研究課題名(英文)Pharmacogenomic study of lamotrigine

研究代表者

齋藤 竹生(saito, takeo)

藤田保健衛生大学・医学部・講師

研究者番号：30767611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ラモトリギン(LTG)は副作用として皮膚障害を引き起こす。近年の薬理遺伝学研究において、薬剤誘発性の皮膚障害とHLA(ヒト白血球型抗原)アレルの関連が報告されている。本研究目的は、LTG誘発性皮膚障害に関連する遺伝子多型を同定することにある。LTG誘発性皮膚障害群102例とトレラントコントロール198例を用い、HLAアレルのジェノタイピングとHLA関連解析を行った。その結果、HLA-DRB1アレルでmarginallyな関連を認めた。今後この関連を確かなものにするため、LTG誘発性皮膚障害ケースとトレラントコントロールのサンプル数の拡大を行い、不足している検出力を高めて解析を行っていく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Lamotrigine (LTG) induces severe cutaneous adverse drug reactions (cADRs), which are life-threatening events. Therefore, the use of LTG is significantly restricted and biomarker to predict the onset of this event is optimal. For this purpose, recent pharmacogenetic/pharmacogenomic (PGt/PGx) studies have conducted intensively and suggested that particular Human leukocyte antigen (HLA) alleles were strongly associated with cADRs. In this study, we aim to detect the responsible HLA alleles for LTG-induced cADRs in the Japanese population through a classical HLA typing (HLA-A, HLA-C, HLA-B, and HLA-DRB1). In this association analysis (cADRs case102 vs tolerant controls 198), a specific allele of HLA-DRB1 showed trend for association with LTG-induced cADRs. However, due to limited sample size, more statistical power is warranted to detect significant association. Therefore, further investigation with the larger sample size is essential to validate this association.

研究分野：精神科遺伝学

キーワード：ラモトリギン ファーマコゲノミクス 薬理遺伝学

## 1. 研究開始当初の背景

双極性障害を含む精神疾患患者の多くは、ほぼ生涯にわたって向精神薬の服薬が必要となることがほとんどである。良好なアドヒアランスを維持するために、治療反応性を予測する因子、あるいは副作用を避けるための予測因子が同定できれば、薬剤治療の質は高まり、患者の QOL を向上させることができる。

抗てんかん薬が双極性障害に対する気分安定薬として使用されるようになったが、これら薬剤は、重篤な致死的作用として Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)などを引き起こすことが知られている。特に、最近認可されたラモトリギン(LTG)は、従来のカルバマゼピン(CBZ)と同様に、皮膚障害の発症率が高いことが報告されている。皮膚障害の発症を予測する因子の同定を目指した研究が行われ、用量、バルプロ酸の併用など「関連性」は提唱がされてきた。しかし、臨床に応用できるほどに効果量の大きい因子は未だに同定されていない。

こうした背景のもと、生物学的に予測因子同定を目指す薬理ゲノム学的研究(PGx)は大いに期待される。例えば向精神薬の PGx では、CBZ の重症皮膚障害(SJS、TEN など)で白人と漢民族において、HLA(ヒト白血球型抗原)アレルがリスクであると同定されている。日本人でも、HLA アレルが SJS/TEN を含む全身性の CBZ 皮膚障害のリスクとして同定された(HLA-A\*3101、オッズ比~10、Ozeki et al.2011, Hum Mol Gent)。これらの成果は臨床応用されており、実際に米国やアジア諸国では、CBZ 投与前にリスクとなる HLA アレルのスクリーニング検査が行われ、典型的な成功例としてあげられる。現在までに LTG 誘発性皮膚障害の PGx が白人、漢民族において行われているが、関連する遺伝子多型は同定されていない。しかし、CBZ の PGx において同定された遺伝子多型の効果量が大きいことから分かるように、PGx では関連する遺伝子多型は大きな効果量を持つ可能性がある。そのためサンプル数が数百であろうと、LTG 誘発性皮膚障害に関連する遺伝子多型が十分な検出力をもって同定できる可能性は多分にあると考える。また関連する遺伝子多型は人種、民族特有に存在する可能性がある。特に CBZ 誘発性皮膚障害で同定された HLA アレルは人種に特有な連鎖不平衡と多型を持つことが分かっている。このため、LTG 誘発性皮膚障害の PGx において、日本人集団を用いた検討を行うことが重要である。

## 2. 研究の目的

投与前に副作用の予測ができれば、治療者は患者個人に最適な薬剤選択をすることができ、薬剤治療の質の向上につながる。また致

死的な副作用を予測することは、患者の QOL を維持するだけでなく、医療費削減といった現実的な利益をもたらす。

本研究では、LTG 誘発性皮膚障害に関連する遺伝子多型を同定することで、個別化医療への基盤を構築することを目的とする。

## 3. 研究の方法

LTG 誘発性皮膚障害群と LTG を十分量内服しても皮膚障害が出現しなかったトレラントコントロールを用いた全ゲノム SNP 解析において、染色体 6 番 HLA 領域に marginal に有意なシグナルを確認していた。そのため本研究では、HLA 領域におけるリスクアレルの同定を行うべく、PCR-Sequence Specific Oligonucleotide(PCR-SSO)法を用いた古典的 HLA のジェノタイピングと、HLA 関連解析を行った。

日本人 LTG 誘発性皮膚障害群 102 例とトレラントコントロール 198 名を対象とした。PCR-SSO 法(Luminex)で古典的 HLA アレル(HLA-A, HLA-C, HLA-B, HLA-DRB1)のジェノタイピングを 4 桁のレベルで決定し、それぞれアレルに関してケース・コントロールで関連解析を行い、LTG 誘発性皮膚障害に関連する遺伝子多型の検討を行った。

## 4. 研究成果

本研究で行った、HLA 関連解析において、最も強い関連を得られたのは、HLA-DRB1 のアレルであり、P 値が  $1 \times 10^{-5}$  (オッズ比 3.5) で marginal に有意な関連を示した。小規模サンプルに起因する検出力の低さを鑑みて、一般集団コントロールを用いた関連解析も行った。その結果、同様に同じアレルに marginal に有意な関連を見出した。しかし、トレラントコントロールを用いた解析と比較して関連は弱い結果であった。これは、一般集団コントロール中には、潜在的なケース群が予測よりも多く含まれることに起因すると考えられた。そのため、純粋な表現型であるトレラントコントロールのサンプル数の拡大と LTG 誘発性皮膚障害ケースのサンプル数の拡大を行い、検出力を高めることにより、この関連をより明らかにできると想定した。そこで本研究ではさらに新規 LTG 誘発性皮膚障害ケース群 20 例、新規トレラントコントロール群 20 例の収集を行いサンプル数拡大に注力をした。

また LTG 誘発性皮膚障害発症には、LTG 投与量やバルプロ酸 Na 併用などの環境リスク因子が関与することが明らかであるため、この HLA アレルとの関連をより明確化するためには、環境因子と遺伝的因子による、遺伝・環境相互作用を加味した解析が必要であると想定し、不足していたこれらの環境因子を含めた臨床情報の収集を行った。今後更に、詳細な臨床情報を具備したサンプル収集を行

い、サンプル数を拡大し、検出力を高めた上で、遺伝・環境相互作用を考慮した解析を行い、LTG 誘発性皮膚障害の遺伝的リスクの同定を行っていく。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1) Ikeda M, Tanaka S, Saito T, Ozaki N, Kamatani Y, Iwata N. Re-evaluating classical body type theories: genetic correlation between psychiatric disorders and body mass index. *Psychol Med*. 2018 Apr 13;1-4. doi:10.1017/S0033291718000685. (査読あり)

2) Sugawara H, Murata Y, Ikegame T, Sawamura R, Shimanaga S, Takeoka Y, Saito T, Ikeda M, Yoshikawa A, Nishimura F, Kawamura Y, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwata N, Hashimoto M, Kasai K, Kato T, Bundo M, Iwamoto K. DNA methylation analyses of the candidate genes identified by a methylome-wide association study revealed common epigenetic alterations in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Apr;72(4):245-254. doi:10.1111/pcn.12645. (査読あり)

3) Ikeda M, Saito T, Kondo K, Iwata N. Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Feb;72(2):52-63. doi:10.1111/pcn.12611. (査読あり)

4) Saito T, Ikeda M, Hashimoto R, Iwata N; Members of the Clozapine Pharmacogenomics Consortium of Japan are the following, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Miyata M, Mushirola T, Ozeki T, Kubo M, Fujita K, Kida N, Nakai M, Otsuru T, Fukuji Y, Murakami M, Mizuno K, Shiratsuchi T, Numata S, Ohmori T, Ueno SI, Yada Y, Tanaka S, Kishi Y, Takaki M, Mamoto A, Taniguchi N, Sawa Y, Watanabe H, Noda T, Amano Y, Kimura T, Fukao T, Suwa T, Murai T, Kubota M, Ueda K, Tabuse H, Kanahara N, Kawai N, Nemoto K, Makinodan M, Nishihata Y, Hashimoto N, Kusumi I, Fujii Y, Miyata R, Hirakawa K, Ozaki N. Transethnic Replication Study to Assess the Association Between Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia and Genes at 12p12.2 in a Japanese Population. *Biol Psychiatry*. 2017 Jul 1;82(1):e9-e10. doi:10.1016/j.biopsych.2016.12.009. (査読あり)

5) Yamaki N, Hishimoto A, Otsuka I, Sasada T, Boku S, Saito T, Yasuda Y, Yamamori H, Ikeda M, Ikeda M, Sora I, Iwata N, Hashimoto R. Optimizing outcomes in clozapine rechallenge following neutropenia using human leukocyte antigen typing: A case report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Apr;71(4):289-290. doi:10.1111/pcn.12505. (査読あり)

6) Kawase K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Takahashi A, Kamatani Y, Kawabe N, Hashimoto S, Ikeda M, Kubo M, Yoshioka K, Iwata N. Risk factors and clinical characteristics of the depressive state induced by pegylated interferon therapy in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Nov;70(11):489-497. doi:10.1111/pcn.12424. (査読あり)

7) Egawa J, Hoya S, Watanabe Y, Nunokawa A, Shibuya M, Ikeda M, Inoue E, Okuda S, Kondo K, Saito T, Kaneko N, Muratake T, Igeta H, Iwata N, Someya T. Rare UNC13B variations and risk of schizophrenia: Whole-exome sequencing in a multiplex family and follow-up resequencing and a case-control study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016 Sep;171(6):797-805. doi:10.1002/ajmg.b.32444. (査読あり)

8) Saito T, Ikeda M, Mushirola T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Hashimoto S, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Takeda M, Kamatani Y, Numata S, Ohmori T, Ueno S, Makinodan M, Nishihata Y, Kubota M, Kimura T, Kanahara N, Hashimoto N, Fujita K, Nemoto K, Fukao T, Suwa T, Noda T, Yada Y, Takaki M, Kida N, Otsuru T, Murakami M, Takahashi A, Kubo M, Hashimoto R, Iwata N. Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population. *Biol Psychiatry*. 2016 Oct 15;80(8):636-42. doi:10.1016/j.biopsych.2015.12.006. (査読あり)

[学会発表] (計 7 件)

- 1) 齋藤竹生:「向精神薬の薬理ゲノム学研究」第 39 回日本生物学的精神医学会 2017 年
- 2) 齋藤竹生:「クロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症に関する薬理ゲノム学的研究」第 39 回日本生物学的精神医学会 2017 年
- 3) 齋藤竹生:「精神疾患の薬理遺伝学・ゲノム学/抗精神病薬の薬理ゲノム学」第 39 回日本生物学的精神医学会 2017 年
- 4) 齋藤竹生:「精神科臨床医として医学研究に取り組む意義」第 113 回日本精神神経

- 学会学術総会 2017 年
- 5) 齋藤竹生：「精神医学奨励賞講演」第 113 回日本精神神経学会学術総会 2017 年
  - 6) 齋藤竹生：「クロザピン誘発性無顆粒球症・顆粒球減少症に関する薬理ゲノム学的研究」第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016 年
  - 7) 齋藤竹生：「向精神薬の薬理ゲノム学研究」第 38 回日本生物学的精神医学会 2016 年

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

齋藤 竹生 (Saito, Takeo)  
藤田保健衛生大学・医学部・講師  
研究者番号：30767611

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

### (4) 研究協力者

池田 匡志 (Ikeda, Masashi)  
藤田保健衛生大学・医学部・准教授  
研究者番号：60424933