

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06775

研究課題名(和文)日本人における薬物性肝障害のゲノムバイオマーカー探索、関連機能解析と診断系構築

研究課題名(英文) Research on genomic biomarker exploration on drug-induced liver injury in Japanese, their functional analysis and diagnosis

研究代表者

齋藤 嘉朗 (Saito, Yoshiro)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・部長

研究者番号：50215571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：薬物性肝障害は、医薬品の開発中止・市場撤退、副作用被害救済事例で上位を占め、さらに劇症肝炎など死亡や肝移植に至る可能性もあることから最も発症を回避すべき重篤副作用である。薬物性肝障害に関し、日本人発症症例のゲノムDNAを収集し、HLA解析及びゲノム網羅的遺伝子多型解析を行って、発症と関連する遺伝子多型を探索した。その結果、全発症患者において有意に関連する遺伝子多型を、また漢方薬による発症患者において有意に関連する遺伝子多型及びHLA型を、それぞれ見いだした。後者に関しては、今後、関連する生薬成分の解析を含め、機序の解析を進める予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、日本人を対象に薬物性肝障害の発症と関連する遺伝子多型候補を明らかにしたものであり、別群試料での検証が必要なものの新規性が高いと考えられる。発症予測マーカーとしての確立後は、当該医薬品の投与前にゲノム診断を行うことにより、発症回避につながることを期待され、予測・予防型の医薬品安全対策に資すると考えられるため、社会的意義も大きいと考える。特にHLA型は、既に臨床検査としての外注による評価が可能のため、臨床応用は容易と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Drug-induced liver injury is one of the most serious adverse drug reactions that should be avoided because it is one of the most common causes of drug development discontinuation and withdrawal from the market, causes many patients applied to adverse drug reaction relief system, and can lead to death or liver transplantation, such as fulminant hepatic failure. We collected genomic DNA of Japanese patients with drug-induced liver injury and performed HLA analysis and genome-wide association analysis using genetic polymorphism data to search for polymorphisms associated with the onset of drug-induced liver injury. As a result, we found a significantly associated genetic polymorphism in all patients, and significantly related genetic polymorphism and HLA type in patients who were administered Kampo medicine, respectively. We plan to analyze the mechanism of the latter, including the analysis of related herbal medicine components.

研究分野：医療系薬学

キーワード：薬物性肝障害 ゲノム

## 1. 研究開始当初の背景

意図する薬理作用に関連しない用量非依存性の「特異体質性副作用」は、発症予測が困難とされてきた。なかでも薬物性肝障害は、医薬品の開発中止・市場撤退の主因（市場撤退で第1位）であり、副作用被害救済事例の第2位（13%）を占め、さらに劇症肝炎など死亡や肝移植に至る可能性もあることから最も発症を回避すべき重篤副作用である。一方、近年の研究から、特定の医薬品による薬物性肝障害発症に遺伝子多型（ゲノムマーカー）が関連することが明らかとなっている。例えば、ラパチニブでは HLA-DQA1\*02:01 との関連が、バルプロ酸では POLG 遺伝子多型との関連が報告されている。これらマーカーの投与前診断により薬物性肝障害の発症は回避できる可能性がある。実際、重症薬疹では、発症に関連するゲノムマーカーを事前に診断し、陽性例について代替薬を投与することにより発症を回避できたと報告されている。しかし薬物性肝障害発症に関連するゲノムマーカーの同定は白人が主であり、当該マーカーは日本人では非常に頻度が低く適用できない場合も多い。一方、日本人で関連するゲノムマーカーを明らかにした事例は極めて少ない。また一般に関連オッズ比は 4 以下と低く、そのままでは臨床適用は難しい。一つの医薬品に関し、複数のゲノムマーカーを組み合わせることにより、より高いオッズ比で、日本人で関連する遺伝子多型が、汎用される医薬品に関して明らかになれば、これと関連患者背景因子を組み合わせる事前発症予測により、臨床における薬物性肝障害の発症回避に利用できると考える。

## 2. 研究の目的

日本人を対象に、薬物性肝障害発症と関連するゲノムマーカーを探索する。全症例での解析の他、個別の対象医薬品としては、一般薬としても用いられるアセトアミノフェン、漢方薬、ロキソプロフェン等とする。

## 3. 研究の方法

薬物性肝障害に関し、主に 5 箇所の拠点病院より、日本人発症患者の血液および臨床情報を収集した。一部の例外を除き、日本肝臓学会の DDWJ-2004 ワークショップで制定された薬物性肝障害のスコアリングに基づき、専門医が総スコア 5 点以上を付けた「可能性有り」または「可能性が高い」症例を収集した。全血からゲノム DNA を抽出し、HLA 解析及びゲノム網羅的遺伝子多型解析を行った。HLA 解析は、PCR-SSO 法、ゲノム網羅的遺伝子多型解析は、イルミナ社 Human Omni2.5-8 ピーズチップ（ゲノム広域に分布する一塩基多型を中心とした約 250 万遺伝子多型のタイピングチップ）を用いて行った。ゲノム網羅的遺伝子多型解析では、Call rate 95%以上、Minor allele frequency 0.05 以上の遺伝子多型で、Hardy-Weinberg 平衡の  $P \geq 0.001$  のものを解析に供した。対照としては、日本ファーマコゲノミクス・データサイエンスコンソーシアムから譲渡を受けた 2,994 人の日本人健康成人における HLA 及び遺伝子多型の頻度情報を用いた。さらに未解析多型部位に関し、東アジア人 1000 人ゲノムのデータを用いたインピュテーションも行った。発症群と対照群における HLA 型や遺伝子多型頻度を比較するケース・コントロール研究を行い、Fisher の正確確率検定等を用いて統計解析を行った。多重性補正は、Bonferroni 法により行った。

本研究は、研究参加機関の倫理審査委員会の承認を得て行った。患者に対して書面による説明を行い、患者より書面にてインフォームドコンセントをいただいた。

## 4. 研究成果

平成 30 年度は 15 例、令和元年度は 10 例、令和 2 年度は 18 例の薬物性肝障害発症患者を新たに収集した。過年度の収集例と合わせて、累計の総収集数は 332 例となった。被疑薬は多岐に及んでおり、最も症例数の多いアセトアミノフェン（31 例）、ロキソプロフェン（22 例）、漢方薬（18 例）、スタチン（16 例）等であった。病型別の解析では、肝細胞障害型が 207 例となった。

このうちゲノム解析に供することができた試料は、287 例であり、内訳として肝細胞障害型が 177 例、混合型が 60 例、胆汁うっ滞型が 49 例（他、1 例は未分類）であった。全症例の平均年齢は 59 歳、男性が 157 例、女性が 130 例であった。肝細胞障害型患者の平均 ALT 値は 931 U/L、ALP 値は 481 U/L、混合型患者の平均 ALT 値は 320 U/L、ALP 値は 869 U/L、胆汁うっ滞患者の平均 ALT 値は 125 U/L、ALP 値は 1,469 U/L、であった。胆汁うっ滞型では、総ビリルビン値が平均 5.34 mg/dL と比較的高度に上昇していた。また、個別の被疑薬としては、アセトアミノフェン 26 例、ロキソプロフェン 18 例、漢方薬 18 例、クラリスロマイシン 12 例等が症例数として多いものであった。

論文が未発表のため、詳細な結果を記すことができないが、網羅的な遺伝子多型解析を行うことができた 231 例の全薬物性肝障害症例を用いた解析では、1 多型が多重性補正後でも有意となった。一方、アセトアミノフェン、ロキソプロフェンやクラリスロマイシンでは、有意に関連する遺伝子多型は認められなかった。

漢方薬に関しては、多重性補正後も有意に関連する遺伝子多型を 1 種見いだした。また有意に関連する HLA 型も併せて見いだした。解析に供した 18 例のうち、肝細胞障害型が 16 例、混合型が 1 例、胆汁うっ滞型が 1 例であり、大半は肝細胞障害型の病型を示した。化学薬品との併用例も多かった。投与された漢方薬としては、最多使用でも柴苓湯の 4 例であり、個別の漢方処方

はなく、構成生薬単位での解析が適切と考えられた。そこで、検討を行ったところ、オウゴン、ダイオウ、サンシシ、カンゾウについて有意な関連が認められ、オッズ比は 12~74 であった。今後、関連する生薬成分の解析を含め、機序の解析を進める予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 田中庸一, 塚越絵里, 斎藤嘉朗	4. 巻 37
2. 論文標題 精神科関連医薬品の副作用バイオマーカー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 634-641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 斎藤嘉朗, 青木良子, 荒川憲昭	4. 巻 77
2. 論文標題 ゲノム情報に基づいた副作用予測	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 18-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiratsuka Masahiro, Hirasawa Noriyasu, Oshima Yoshiteru, Kodama Susumu, Miyata Toshio, Dan Takashi, Takatoku Hiroyuki, Kuribayashi Hideaki, Nakamura Ryosuke, Saito Yoshiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Points-to-consider documents: Scientific information on the evaluation of genetic polymorphisms during non-clinical studies and phase I clinical trials in the Japanese population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 141 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2018.01.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imatoh T., Sai K., Saito Y.	4. 巻 43
2. 論文標題 Pharmacogenomic information in the Warning section of drug labels: A comparison between labels in the United States and those in five other countries/regions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 493 ~ 499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.12691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suarez Kurtz Guilherme, Aklillu Eleni, Saito Yoshio, Somogyi Andrew A.	4. 巻 85
2. 論文標題 Conference report: pharmacogenomics in special populations at WCP2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 467 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.13828	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 中村亮介、荒川憲昭、斎藤嘉朗	4. 巻 280
2. 論文標題 薬物性肝障害発症に関連するバイオマーカー	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1286-1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 荒川憲昭, 斎藤嘉朗
2. 発表標題 日本人における薬物肝障害バイオマーカー候補の検証
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤嘉朗
2. 発表標題 バイオマーカーの適格性確認に関する国際規制動向と日本の取り組み
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito Y
2. 発表標題 Pharmacogenomic research and its implementation in Asian region
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤嘉朗、中村亮介
2. 発表標題 非げっ歯類ゲノム解析への臨床からの期待
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	荒川 憲昭  (Arakawa Noriaki)  (60398394)	国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・主任研究官    (82601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------