

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03386

研究課題名(和文) HLA多型の構造的特徴に基づく皮膚特異的な過敏症リスク薬物の評価系構築

研究課題名(英文) Development of an evaluation system for skin-specific hypersensitivity risk compounds based on structural characteristics of HLA polymorphisms

研究代表者

伊藤 晃成 (Ito, Kousei)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：30323405

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：HLA多型導入マウスを用いた研究から、アバカビル過敏症およびフルクロキサシリン肝障害の疾患メカニズムに関する重要な知見を提供することができた。特にアバカビル過敏症モデルでは、免疫活性化の抑制がその発症を妨げていることから、臨床においてもHLA多型保有者でも発症しない例を説明できる可能性が示された。フルクロキサシリン肝障害に関しては我々が検討した以外の未知要因が発症に必要と考えられ、これが臨床での極めて低い発症率とも関連している可能性が示された。in vitro/in silicoの解析から、リスクHLA多型と非リスク多型では小胞体での成熟化過程に特徴的な違いがある可能性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前年度までの研究から、皮膚細胞ではアバカビル(ABC)がB*5701多型特異的に小胞体ストレス(ERストレス)を引き起こすことがわかっている。ERストレス発生に組織選択性があるか知るため、ABCの経口投与後、組織を単離してERストレスマーカーの発現を調べた。その結果、皮膚ではERストレスが生じていることが確認された一方、肝臓、腎臓、脾臓ではERストレスが起こっていないことがわかった。厳密には他の組織も網羅する必要があるが、ERストレスには一定の組織選択性があることが示された。

研究成果の概要(英文)：Studies using HLA polymorphism-transgenic mice have provided important insights into the disease mechanisms of abacavir hypersensitivity and flucloxacillin hepatotoxicity. In particular, in the abacavir hypersensitivity model, suppression of immune activation prevents the onset of the disease, which may explain the absence of cases in HLA polymorphism carriers in the clinical setting. In vitro/in silico analysis showed that there may be characteristic differences in the maturation process in the endoplasmic reticulum between risk and non-risk HLA polymorphisms. The in vitro/in silico analysis showed that there may be characteristic differences in the maturation process in the endoplasmic reticulum between risk and non-risk polymorphisms.

研究分野：医薬品安全性学

キーワード：HLA

1. 研究開始当初の背景

HLA 多型と薬物過敏症の関連が注目されているが、多くの場合、発症には他の因子も必要と考えられている。しかし、具体的な因子の実態は不明であった。また、HLA は全身に発現するにも関わらず、皮膚で特に発症する。なぜ皮膚なのか？に対する答えも得られていない。これらの問いに答えるためには動物モデルでの詳細な解析が必要と考え、以前に我々は HLA の関わる薬物過敏症を再現しうる HLA-B*57:01 導入マウス (B*57:01-Tg) を独自に作出した。B*57:01 は臨床で抗 HIV 薬アバカビル(ABC)過敏症との関連が知られ、多型保有者の約 50%が発症する。B*57:01-Tg に ABC を経口投与すると確かに免疫活性化を認めたが、その程度は弱く、皮膚の外見もほとんど変化しなかった。

一方、B*57:01 は抗生物質フルクロキサシリン (FLX) による過敏症に関連することも知られ、皮膚でなく肝臓に障害が出ることが特徴である。しかし、予備的に実施した B*57:01-Tg への FLX 長期投与と実験において肝障害を認めるには至っておらず、条件が何らか足りていないと考えられる。

上述した各動物モデルの作成と並行して、in silico/in vitro でより簡便に薬物過敏症発症リスクを予測する試みが世界中でなされている。例えば、In silico 計算で HLA 多型と薬物の結合を予測する方法、in vitro で薬物による免疫活性化を調べる方法などが提唱されている。しかし、予測精度、簡便さの点で十分でない。

2. 研究の目的

ABC 過敏症を B*57:01-Tg で再現するために必要な因子を明らかにすること、さらに FLX 肝障害を B*57:01-Tg で FLX 肝障害を再現することも目的とする。両モデルでの解析を比較解析することで、HLA 多型以外の要因の解明や組織特異的な発症機序の理解につながると考えている。動物モデルで新しい知見を得ながら、一方ではこれらをヒントに新しいコンセプトに基づく過敏症リスクの予測法の開発も目的とする。予備的な観察から、HLA-多型 B*57:01 を培養細胞に導入すると小胞体に蓄積しやすい傾向を見出していたため、HLA-B*57:01 のタンパク質成熟過程 (構造安定性) に問題があり、他のリスク HLA 多型にも共通の性質があるのではないかと、この仮説のもと、HLA-B*57:01 および他の薬物過敏症リスク HLA 多型について、タンパク質の構造安定性の違いに関する実験的、理論的な裏付けを得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) マウスの作成と ABC の投与プロトコール (Susukida et al. 2021) (Song et al. 2021)

マウスの作成: PD-1^{-/-}マウス (B6.129S2-Pdcd1^{<tm1Hon>/HonRbrc}, RIKEN BRC) と我々が以前に作成した B*57:01-Tg、あるいは陰性対照である B*57:03-Tg を交配し、B*57:01-Tg/PD-1^{-/-} or B*57:03-Tg/PD-1^{-/-}を得た。

腹腔内投与と耳介塗布の併用投与: マウスに週 5 日間 ABC (3 mg/日/mouse) を腹腔内投与し、2 日ごとに両耳に ABC (0.2 mg/耳) を局所塗布した。実験によっては、CD4T 細胞を除去するため、0.25mg の抗マウス CD4 モノクローナル抗体 (抗 CD4 mAb, clone: GK1.5, BioLegend) あるいは PBS を -3、1 日 (3 週間投与の実験では 8, 15, 18 日目) に腹腔内投与した。

経口投与: 通常の餌に 1% (w/w) ABC で混餌して投与した。

解析: リンパ節の CD4T 細胞、CD8T 細胞、およびエフェクター T 細胞 (CD44+CD62L-CD8) をフローサイトメトリで測定した。投与期間は最長 3 週間まで行った。耳介の凍結組織切片を作成し、H/E 染色ならびに免疫染色で免疫細胞の浸潤を評価した。

(2) FLX 投与プロトコール (Gao et al. 2022)

FLX (100mg/kg/日、純水 200 μ l に溶解) を胃内に強制経口投与した。CpG-ODN (40 μ g/mouse) を 0、2、4 日目に腹腔内に投与した。実験によっては、CD4T 細胞を除去するため、0.25mg の抗 CD4 mAb あるいは PBS を -3、1 日に腹腔内投与した。FLX と HSA を 50:1 または 500:1 のモル比の条件になるように混合し、37 $^{\circ}$ C で 1、8、48、72 時間インキュベーションすることで複合体を形成させた。SDS-PAGE と CBB 染色を行い、高分子側へのバンドシフトにより複合体形成を評価した。複合体形成が十分であった FLX:HSA=500:1、72 時間の条件のサンプルを以降の免疫に用いた。FLX-HSA 複合体を完全フロイントアジュバントで乳化し、HSA 蛋白量として 100 μ g 相当を足裏へ免疫した。初回免疫から 2 週間後に不完全フロイントアジュバントで乳化した FLX-HSA 複合体を追加免疫した。追加免疫の 7 日後に腋窩と鼠径リンパ節から細胞を回収し、T 細胞の活性化をフローサイトメトリで解析した。

(3) 各種 HLA と 2m との相互作用解析 (Shirayanagi et al. 2022)

HLA と 2m、その他の会合分子の共免疫沈降

HeLa 細胞に各種 HLA (B*57:01, B*57:03, B*58:01, B*15:01, B*15:02, B15:11) と 2m を 2A ペプチドで連結した状態のプラスミドを一過性に導入し、HLA 側の FLAG タグに対する抗体で免

疫沈降した。共免疫沈降した 2m 量をウェスタンブロットで調べた。PA タグを付与した Tapasin を共導入し、FLAG タグで免疫沈降して得られた産物に対して PA タグでウェスタンブロットを行い、Tapasin 量を調べた。

免疫染色

上記と同様に HeLa 細胞に各種遺伝子を一過性に導入し、細胞を固定後、抗 FLAG タグ抗体で免疫染色を行った。同時に、小胞体マーカーである抗 calnexin 抗体、核染色剤 TO-PRO3 で染色し、蛍光顕微鏡で観察した。

各種 HLA と 2m の MD シミュレーション解析

PDB データベースに公開されている HLA-B*57:01、HLA-B*57:03、HLA-B*58:01、HLA-B*15:01、HLA-B*15:02 の結晶構造 (PDB code: 5VUF, 5VWF, 5VWH, 6VB3, 6VB4) を MD シミュレーション用の構造として用いた。MD シミュレーションには AMBER16 パッケージを用いた。各構造についてエネルギー最小化処理を行った後、2 fs の時間刻みで 200 ns まで MD シミュレーションを行った。得られた結果から Root Mean Square Deviation (RMSD) および Root Mean Square Fluctuation (RMSF) を計算した。

4. 研究成果

(1) ABC 過敏症モデルの作成 (Susukida et al. 2021) (Song et al. 2021)

ABC を服用する患者の大半は HIV 陽性のため、CD4T 細胞数が少ない。そこで、B*57:01-Tg において、Treg を含む CD4T 細胞除去が ABC による皮膚症状の惹起に有効か検討した。ABC (1%w/w 混餌) + 耳介塗布 (50mg/kg/日) を併用することに加え、抗 CD4 mAb または PBS を 3 週間腹腔内投与した。投与 21 日目で、抗 CD4 mAb と ABC を投与した B*57:01-Tg は、両耳の真皮層への CD8T 細胞の浸潤が見られ、外見上も皮膚の赤み、鬱血が見られた。臨床により近い経口投与 (1% w/w 混餌) のみの条件でも免疫活性化や皮膚の外見変化が見られるか検討した。その結果、耳介皮膚組織へのリンパ球および CD8T 細胞の浸潤は、CD4T 細胞除去して ABC を投与した B*57:01-Tg のみ観察され、耳介リンパ節におけるエフェクターメモリー CD8T 細胞 (CD44^{high}CD62L^{low}) の割合も増加した。しかし、耳介皮膚の外観変化は乏しく、CD4T 細胞の除去のみでは ABC による皮膚症状の惹起には不十分であることが示された。

T 細胞の活性化抑制因子として、PD-1 の関与が著名である。CD4T 細胞除去 B*57:01-Tg において耳介リンパ節と脾臓のエフェクターメモリー CD8T 細胞の PD-1 発現量を調べたところ、いずれも ABC 投与 7 日目に上昇していた。PD-1 の影響を除去することで免疫活性化がより増強することを期待し、B*57:01-Tg/PD-1^{-/-}を作成した。CD4T 細胞除去した条件で ABC を 1 週間経口投与すると、耳介リンパ節におけるエフェクターメモリー CD8T 細胞の割合が著増した。この増加は、陰性対照として作成した B*57:03-Tg/PD-1^{-/-}では見られなかった。B*57:01-Tg/PD-1^{-/-}の各リンパ節から回収したリンパ球における各種サイトカインの産生を調べたところ、ABC 投与群では INF- γ 、Perforin、Granzyme、TNF- α のいずれも有意に上昇していた。

B*57:01-Tg/PD-1^{-/-}で CD4T 細胞を除去し、ABC を 3mg/mouse/日、週 5 日腹腔内投与する実験も別個に行っているが、そこではリンパ節の樹状細胞における CD86 発現の上昇を認めている。ABC の投与無し条件では CD86 の上昇は見られなかったことから、ABC による B*57:01 依存的な樹状細胞の成熟化を CD4T 細胞が抑制している可能性が示された。

以上より、CD4T 細胞除去により成熟化した樹状細胞により強く活性化され、PD-1 欠損により CD8T 細胞の活性化状態が長期に維持される結果、ABC による HLA 多型依存的な免疫活性化がより強く起こったと考えられた。HLA-B*57:01 と ABC の組み合わせで起こる皮膚過敏症において、PD-1 経路と CD4T 細胞の両方がその発症抑制に寄与する可能性が示された。

(2) FLX 過敏症モデルの作成 (Gao et al. 2022)

FLX は、HLA-B*57:01 保有者でより肝障害をしやすいことが報告されている。上記 ABC 投与の実験で見出された最適条件、つまり、B*57:01-Tg/PD-1^{-/-}で CD4T 細胞の除去を行った条件に FLX を投与すれば肝障害を再現できる可能性がより高いと考えた。また、過去に我々が行った検討で、野生型マウスに TLR9 のリガンドである CpG-ODN を FLX と併用投与すると、一過性の ALT 上昇が見られることを確認している (Song et al. 2019)。上記の条件に加え、CpG-ODN を併用する条件を組み合わせれば、HLA 多型依存的な肝障害を再現できる可能性がより高まるのではないかと考えた。しかし、現時点で検討を行ったいずれの組み合わせにおいても、FLX 依存的かつ B*57:01 依存的な ALT 上昇を認めることはなかった。7 日目の段階で肝臓から単核球を単離して CD8T 細胞の活性化状態についても調べたが、FLX による特異的な活性化は認められなかった。

最近、他の研究グループより、FLX とペプチドの複合体が HLA-B*57:01 依存的に免疫を活性化させることが報告されている (Ananthula et al. 2023)。我々が作成した B*57:01-Tg が、少なくとも FLX に由来する抗原に対して免疫学的に反応するか確認するため、試験管内で作成した FLX と HSA の複合体をマウスに免疫し、免疫反応を調べた。その結果、B*57:01-Tg では確かに FLX-HSA に対して B*57:01 多型特異的 (B*57:01 の同腹仔または B*57:03 のマウス) かつ複合体特異的 (HSA 単独および FLX 単独には反応しない) なエフェクターメモリー CD8T 細胞の活性化を認めた。従って、我々の作成した B*57:01-Tg は FLX 由来の抗原に対して特異的に反応することが

示された。臨床において、ABC 過敏症は B*57:01 多型保有者の 50%に生じるが、一方で FLX 肝障害は B*57:01 多型保有者のわずか 0.1%でしか生じない。FLX 肝障害の発症には今回検討した条件以外の未知なる要因が必要な可能性が示された。

(3) リスク HLA 多型に共通するタンパク質の特徴探索 (Shirayanagi et al. 2022)

リスク HLA 多型は 2m との結合が弱く、小胞体に蓄積しやすい傾向がある

HLA は転写、翻訳後、小胞内で折り畳まれ、2m と結合した後に TAP、Tapasin などから構成されるペプチド搭載複合体 (PLC) に組み込まれる。PLC の働きによってペプチド結合溝に十分に結合親和性の高い抗原ペプチドが搭載されると、構造が安定化し、ゴルジ体を経て細胞表面に発現するとされている。予備検討の結果から、B*57:01 を HeLa 細胞に一過性に発現させた際に、非リスク多型である B*57:03 に比べて小胞体に留まりやすい傾向を見出している。B*57:01 と B*57:03 では小胞体内成熟化過程に違いがあるのではないかと考え、HLA と 2m の結合量を調べた。その際、薬物過敏症のリスク HLA 多型と非リスク HLA 多型のいくつかの組み合わせについても並べて検討を行った。その結果、リスク HLA 分子 (B*57:01, B*58:01, B*15:02, B*15:11) では 2m との結合が非リスク HLA (B*57:03, B*15:01) に比べて少ない傾向があり、これが最終的に HLA の表面発現にも何らかの影響を与えている可能性が示された。さらに、今回検討したリスク HLA 分子は小胞体に蓄積する傾向も共通していた。リスク HLA は翻訳後に小胞体内でのペプチド搭載に時間がかかり、結果として小胞体に滞留している可能性が考えられた。実際に、PLC の構成成分の一つである Tapasin との結合を評価すると、リスク HLA は非リスク HLA よりも多く Tapasin に結合している傾向が認められた。

リスク HLA 多型は 2m との結合に関わるアミノ酸の動きが激しい傾向がある

MD シミュレーションの結果、リスク HLA と非リスク HLA の間では一部のアミノ酸の残基の振動に有意な差を認めた。特に、リスク多型である HLA-B*57:01 と HLA-B*58:01 の Glu96 の揺らぎが非リスク多型の HLA-B*57:03 より大きかった。Gln96 と Asp122 の水素結合に関連する残基でも、リスク HLA の揺らぎが大きかったことが示された。これらの残基は、HLA ペプチド結合溝の F ポケット (HLA-B*57:01 の場合は ABC が結合する部位) の裏面に位置し、2m と特定の残基と水素結合を形成している。このことから、リスク HLA では 2m との結合に関わるアミノ酸の揺らぎが大きく、そのため 2m との相互作用が弱い可能性が考えられた。

まとめ

以上、HLA 多型導入マウスを用いた研究から、ABC 過敏症および FLX 肝障害の疾患メカニズムに関する重要な知見を提供することができた。特に ABC 過敏症モデルで見られたように、免疫活性化の抑制がその発症を妨げていることから、臨床においても HLA 多型保有者でも発症しない例を説明できる可能性が示された。FLX 肝障害に関しては我々が検討した以外の未知要因が発症に必要と考えられ、これが臨床での極めて低い FLX 肝障害発症率とも関連している可能性が示された。また、*in vitro/in silico* の解析から、リスク HLA 多型と非リスク多型では小胞体での成熟化過程に特徴的な違いがある可能性を示すことができた。今回得られた知見をもとに、HLA と薬物の相互作用を起点とした過敏症発症の簡便で高精度なリスク予測法の開発につなげていきたい。

References

- Ananthula S, Krishnavenisivakumar K, Cardone M, et al (2023) Development of mouse models with restricted HLA-B*57:01 presentation for the study of flucloxacillin-driven T-cell activation and tolerance in liver injury. *J Allergy Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.029>
- Gao Y, Song B, Aoki S, Ito K (2022) Conjugation of human serum albumin and flucloxacillin provokes specific immune response in HLA-B*57:01 transgenic mice. *Immunol Lett* 249:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.08.002>
- Shirayanagi T, Kazaoka A, Watanabe K, et al (2022) In Vitro Weak complex formation of adverse drug reaction-associated HLA - B57, B58, and B15 molecules. *Toxicol Vitr* 82:105383. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105383>
- Song B, Aoki S, Liu C, et al (2021) The PD1 inhibitory pathway and mature dendritic cells contribute to abacavir hypersensitivity in human leukocyte antigen transgenic PD1 knockout mice. *Toxicology* 463:152971. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152971>
- Song B, Aoki S, Liu C, Ito K (2019) A toll-like receptor 9 agonist sensitizes mice to mitochondrial dysfunction-induced hepatic apoptosis via the Fas/FasL pathway. *Arch Toxicol* 93:. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02454-1>
- Susukida T, Kuwahara S, Song B, et al (2021) Regulation of the immune tolerance system determines the susceptibility to HLA-mediated abacavir-induced skin toxicity. *Commun Biol* 4:1-10. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02657-2>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Song B, Aoki S, Liu C, Susukida T, Kuwahara S, Ito K.	4. 巻 463
2. 論文標題 The PD1 inhibitory pathway and mature dendritic cells contribute to abacavir hypersensitivity in human leukocyte antigen transgenic PD1 knockout mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology	6. 最初と最後の頁 152971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tox.2021.152971	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 Susukida T, Kuwahara S, Song B, Kazaoka A, Aoki S, Ito K.	4. 巻 4(1)
2. 論文標題 Regulation of the immune tolerance system determines the susceptibility to HLA-mediated abacavir-induced skin toxicity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02657-2	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 Susukida Takeshi, Aoki Shigeki, Shirayanagi Tomohiro, Yamada Yushiro, Kuwahara Saki, Ito Kousei	4. 巻 52
2. 論文標題 HLA transgenic mice: application in reproducing idiosyncratic drug toxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism Reviews	6. 最初と最後の頁 540 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03602532.2020.1800725	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 Shirayanagi Tomohiro, Aoki Shigeki, Fujimori Sota, Watanabe Kenji, Aida Tetsuo, Hirasawa Makoto, Kumagai Kazuyoshi, Hoshino Tyuji, Ito Kousei	4. 巻 43
2. 論文標題 Detection of Abacavir-Induced Structural Alterations in Human Leukocyte Antigen-B*57?:?01 Using Phage Display	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1007 ~ 1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/BPB.B20-00102	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 Gao Y, Song B, Aoki S, Ito K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Role of Kupffer cells in liver injury induced by CpG oligodeoxynucleotide and flucloxacillin in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EXCLI J	6. 最初と最後の頁 387-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17179/excli2020-1103	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 Sato T, Segawa M, Sekine S, Ito K.	4. 巻 44(11)
2. 論文標題 Mild depolarization is involved in troglitazone-induced liver mitochondrial membrane permeability transition via mitochondrial iPLA2 activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci	6. 最初と最後の頁 811-820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.44.811	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 Arakawa K, Ikeyama Y, Sato T, Segawa M, Sekine S, Ito K.	4. 巻 44(12)
2. 論文標題 Functional modulation of liver mitochondria in lipopolysaccharide/drug co-treated rat liver injury model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci	6. 最初と最後の頁 833-843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.44.833	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 Gao Yuying, Kuwahara Saki, Kazaoka Akira, Ito Kousei, Aoki Shigeki	4. 巻 45
2. 論文標題 TARC/CCL17 Expression Is Associated with CD8 ⁺ T Cell Recruitment in Abacavir-Induced Skin Hypersensitivity in HLA-Transgenic Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1347 ~ 1353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00313	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 Gao Yuying, Song Binbin, Aoki Shigeki, Ito Kousei	4. 巻 249
2. 論文標題 Conjugation of human serum albumin and flucloxacillin provokes specific immune response in HLA-B*57:01 transgenic mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunology Letters	6. 最初と最後の頁 5~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imlet.2022.08.002	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 Shirayanagi Tomohiro, Kazaoka Akira, Watanabe Kenji, Qu Liang, Sakamoto Naoki, Hoshino Tyuji, Ito Kousei, Aoki Shigeki	4. 巻 82
2. 論文標題 Weak complex formation of adverse drug reaction-associated HLA B57, B58, and B15 molecules	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxicology in Vitro	6. 最初と最後の頁 105383 ~ 105383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tiv.2022.105383	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32件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 風岡 顯良、薄田 健史、桑原 佐季、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 キメラ型HLA導入マウスを用いた特異体質薬物毒性の評価
3. 学会等名 第28回 HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白柳 智弘、藤森 惣大、山田 悠士郎、伊藤 晃成、青木 重樹
2. 発表標題 HLA多型依存的な薬物毒性のリスク評価におけるHLAを導入したケラチノサイトの有用性の検討
3. 学会等名 第28回 HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川 眞帆、風岡 顯良、原田 直幹、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 HLA-A*31:01ノックインマウスを用いたカルバマゼパンによる皮膚障害モデルの構築
3. 学会等名 第28回 日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川 眞帆、風岡 顯良、原田 直幹、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 HLA-A*31:01ノックインマウスを用いたカルバマゼピン過敏症モデルの構築
3. 学会等名 第65回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 風岡 顯良、山田 悠士郎、桑原 佐季、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 Involvement of endoplasmic reticulum stress in HLA-B*57:01 polymorphism-dependent abacavir skin hypersensitivity
3. 学会等名 第15回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 風岡 顯良、山田 悠士郎、桑原 佐季、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 HLA 多型依存的なアバカビル皮膚過敏症への小胞体ストレスの関与
3. 学会等名 第42回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gao Y, Aoki S, Ito K
2. 発表標題 Attempt to reproduce Flucloxacillin-induced liver injury by modulating immune response.
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川 真帆、風岡 顯良、原田 直幹、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 HLA-A*31:01ノックインマウスを用いたカルバマゼピンによる過敏症動物モデルの作製
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木 重樹、桑原 佐季、薄田 健史、伊藤 晃成
2. 発表標題 HLA多型特異的な薬物性の免疫毒性発症に対する免疫寛容系の関与
3. 学会等名 第47回日本毒性学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 悠士郎、青木 重樹、藤森 惣大、伊藤 晃成
2. 発表標題 HLA遺伝子導入マウスを用いたアバカビルによるHLA多型依存的な皮膚毒性発症機構の検討
3. 学会等名 第47回日本毒性学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 悠士郎、青木 重樹、藤森 惣大、伊藤 晃成
2. 発表標題 HLA遺伝子導入マウスを用いたHLA多型依存的な皮膚毒性発症機構の検討
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原 佐季、薄田 健史、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 アバカビルによるHLA多型依存的な特異体質毒性の発現への免疫寛容系の関与
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigeki Aoki, Saki Kuwahara, Takeshi Susukida, Kousei Ito
2. 発表標題 Blockade of immunosuppression boosts HLA allele-specific idiosyncratic drug toxicity by abacavir in the HLA-transgenic mice
3. 学会等名 7th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2020 Virtual) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuying Gao, Binbin Song, Cong Liu, Shigeki Aoki, Kousei Ito
2. 発表標題 Flucloraxillin induces liver injury in mice pretreated with a toll-like receptor 9 agonist in mitochondrial permeability transition dependent manner
3. 学会等名 7th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2020 Virtual) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiro Shirayanagi, Kenji Watanabe, Shigeki Aoki, Takahiro Goto, Liang Qu, Tyuji Hoshino, Kousei Ito
2. 発表標題 In silico structural analysis of HLA complexes associated with idiosyncratic drug toxicities
3. 学会等名 7th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2020 Virtual) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 晃成、青木 重樹
2. 発表標題 HLA遺伝子導入マウスを用いた特異体質毒性発症の機序解析
3. 学会等名 第3回 医薬品毒性機序研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原 佐季、薄田 健史、青木 重樹、伊藤 晃成
2. 発表標題 アバカビルによるHLA多型依存的な特異体質毒性発症における免疫寛容系の関与
3. 学会等名 日本薬学会 第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiro Shirayanagi, Kenji Watanabe, Shigeki Aoki, Takahiro Goto, Liang Qu, Tyuji Hoshino, Kousei Ito
2. 発表標題 Structural analysis of HLA stability associated with idiosyncratic drug toxicities
3. 学会等名 19th Symposium for Gene Design and Delivery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤晃成
2. 発表標題 副作用は何故こわいのか？
3. 学会等名 第27回NPO法人 東京血管疾患研究所セミナー/第11回東京大学・豊橋技術科学大学合同セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木重樹、藤森惣大、山田悠士郎、白柳智弘、伊藤晃成
2. 発表標題 ケラチノサイトにおけるHLA多型特異的なストレス応答による獲得免疫系の活性化
3. 学会等名 第46回 日本毒性学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Shirayanagi, Shigeki Aoki, Tetsuo Aida, Makoto Hirasawa, Kazuyoshi Kumagai, Kousei Ito
2. 発表標題 Evaluating Drug-Mediated Structural Alteration of HLA-B*57:01 by Phage Display
3. 学会等名 The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Susukida, Shigeki Aoki, Saki Kuwahara, Kousei Ito
2. 発表標題 A Sensitivity-improved Animal Model for Reproducing Idiosyncratic Drug Toxicity Using HLA Transgenic Mice
3. 学会等名 The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木重樹、山田悠士郎、藤森惣大、薄田健史、白柳智弘、桑原佐季、伊藤晃成
2. 発表標題 ケラチノサイトを用いたHLAの関与する薬物毒性発症機構の検討
3. 学会等名 第26回 日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白柳智弘、青木重樹、間哲生、平沢真、熊谷和善、伊藤晃成
2. 発表標題 抗体工学的手法を用いたアバカビルによるHLA-B*57:01の構造変化の検出
3. 学会等名 34th JSSX Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gao Y、宋彬彬、青木重樹、伊藤晃成
2. 発表標題 CpG-ODNによるフルクロキサシリン誘発性マウス肝障害の発症機序に関する検討
3. 学会等名 34th JSSX Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 薄田健史、青木重樹、桑原佐季、伊藤晃成
2. 発表標題 高感度なHLAトランスジェニックマウスを用いた特異体質薬物皮膚毒性モデルの構築
3. 学会等名 34th JSSX Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木重樹、桑原佐季、薄田健史、伊藤晃成
2. 発表標題 アバカビルによるHLA-B*57:01多型依存的な毒性発現に与える免疫の抑制的制御機構の影響
3. 学会等名 第2回 医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田悠士郎、藤森惣大、青木重樹、伊藤晃成
2. 発表標題 HLA遺伝子導入マウス由来ケラチノサイトを用いたHLA多型特異的な皮膚障害発症メカニズムに関する研究
3. 学会等名 第2回 医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 風岡顯良、熊谷和善、松下隼也、間哲生、桑原佐季、青木重樹、伊藤晃成
2. 発表標題 キメラ型HLA-B*57:01遺伝子導入マウスを用いたアバカビル誘発特異体質性毒性の評価
3. 学会等名 第16回 次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 風岡顯良、白柳智弘、山田悠士郎、藤森惣大、坂本尚輝、青木重樹、伊藤晃成
2. 発表標題 HLAの細胞内挙動に着目したアバカビル過敏症発症機序の検討
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市川眞帆、風岡顯良、原田直幹、青木重樹、伊藤晃成
2. 発表標題 HLA-A*31:01ノックインマウスを用いたカルバマゼピン過敏症動物モデルの作製
3. 学会等名 第5回 医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 風岡顯良、熊谷和善、松下隼也、間哲生、桑原佐季、青木重樹、伊藤晃成
2. 発表標題 キメラ型HLA遺伝子導入マウスを用いた、各種臓器における特異体質性のアパカビル誘発毒性の評価
3. 学会等名 第5回 医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2022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	星野 忠次 (Hoshino Tadatsugu) (90257220)	千葉大学・大学院薬学研究院・准教授 (12501)	

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		
中国	中央民族大学		