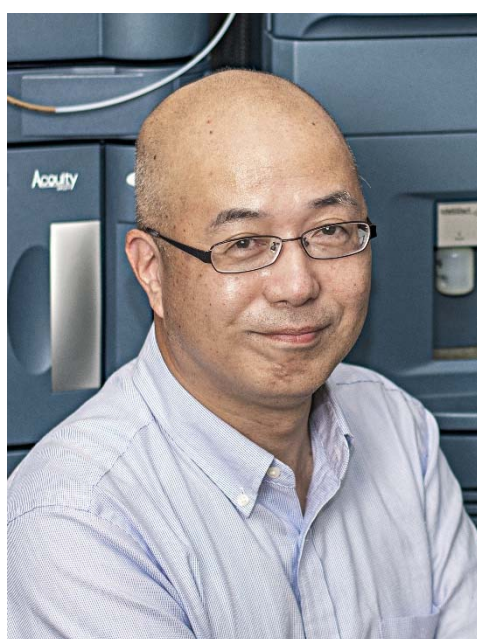


# ファーマコゲノミクスに基づく重症副作用の予測

むしろだ たいせい  
薙田 泰誠

理化学研究所 生命医科学研究センター



- 1986年 金沢大学薬学部製薬化学科卒業
- 1988年 金沢大学大学院薬学研究科修士課程修了
- 1988年 北陸製薬株式会社（現アッヴィ）研究開発本部
- 2000年 薬学博士（北海道大学）
- 2003年 理化学研究所遺伝子多型研究センター・研究員
- 2008年 同・チームリーダー
- 2013年 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・チームリーダー
- 2018年 理化学研究所生命医科学研究センター・チームリーダー（現職）

平成 27 年度から令和元年度において医薬品医療機器総合機構で集計された、副作用による健康被害 6,472 件の器官別大分類の内訳では、皮膚及び皮下組織障害が第一位であった (2,464 件)。その中の約 20%を占める重症薬疹であるスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) の致死率はそれぞれ約 5%及び 30%という報告があり、極めて予後が悪い。全ての医薬品は薬疹を起こす可能性があり、治療開始前に薬疹の発症リスクを予測することは重要な課題である。ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) は、当初は白血球の血液型として見出されたが、現在では白血球以外の全身の細胞においても存在し、ヒトの免疫にかかわる重要な分子である組織適合性抗原であることが知られている。HLA は数多くの遺伝子で構成されており、それぞれの遺伝子が数十種類の異なるタイプ (アリル) を有しているため、遺伝子の組み合わせ (ハプロタイプ) は数万種類とも言われている。薬疹は薬物アレルギーに基づく副作用であることから、以前より HLA との関連解析が行われてきており、薬疹発症リスクと関連する多くの HLA アリルが報告されている。

一方、米国の医薬品添付文書に記載されている生殖細胞系列のファーマコゲノミクス・バイオマーカー 269 種類において、薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターが 50%以上を占めていることから示されるように、ゲノム情報に基づく precision medicine の実現においては、薬物動態関連分子の遺伝子多型を評価することが重要である。演者らは、次世代シーケンサーを用い、60 種類の薬物代謝酵素、37 種類の薬物トランスポーターを含む薬物動態関連 100 遺伝子をターゲットとした網羅的ターゲット・リシーケンス解析パネルを開発した。実際には、ターゲット領域の増幅を実施する 1<sup>st</sup> PCR、その PCR 産物にアダプター配列を付加する 2<sup>nd</sup> PCR の 2 反応によって得られたライブラリーを、イルミナ社の MiSeq でシーケンシング (2×250 bp) することにより、100 遺伝子の翻訳領域上のすべての変異を同定するものである。本解析パネルは、薬物動態関連遺伝子の網羅的な変異探索を可能とするのみならず、全ゲノムシーケンシング (WGS) や全エクソームシーケンシング (WES) よりもコスト、時間及び解析負荷を低減することができる。すなわち、ゲノム DNA サンプルを採取する臨床研究や治験において、薬効の変動や有害事象の発現の原因となる遺伝子多型やレアバリエントの探索研究に適用可能な強力なツールとなることが期待される。