

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
(英語) Platform Program for Promotion of Genome Medicine

研究開発課題名：(日本語) 感冒薬による重症薬疹発症に関わる遺伝素因の同定並びに病態の解明
(英語) Identification of the genetic predisposition associated with cold medicine related severe drug adverse reaction and elucidation of the pathology

研究開発担当者 (日本語) 京都府立医科大学 特任講座感覚器未来医療学 准教授 上田真由美
所属 役職 氏名：(英語) Mayumi Ueta, Associate Professor, Department of Frontier Medical Science and Technology for Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 重症薬疹発症に関わる遺伝素因のゲノム網羅的探索並びに遺伝子機能解析
開発課題名：(英語) Genome-wide exhaustive search for genetic predisposition associated with cold medicine related severe drug adverse reaction

研究開発分担者 (日本語) 人見 祐基
所属 役職 氏名：(英語) Yuki Hitomi, Assistant Professor, Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

上田真由美准教授(京都府立医科大学)らのグループは、

①患者のゲノム及び原因薬剤情報、臨床情報の収集を行い、今までのサンプルと合わせて合計日本人 140 例の症例数を確保した。

②他民族サンプルを用いた疾患関連遺伝子多型の検証もを行い、国際的に共通な遺伝素因を複数発見した。

③複数の疾患関連遺伝子多型間の重症薬疹発症に関わる相互作用を複数発見した。

④疾患関連遺伝子 TLR3 の皮膚炎症制御機構について引き続き解析し、皮膚炎マウスモデルを用いた疾患関連遺伝子の機能解析を進めた。その結果、TLR3 は重症皮膚炎マウスモ

デルにおいてもその制御に関与していることが明らかとなった。

⑤新規疾患関連遺伝子 *IKZF1* の遺伝子改変マウスを作成し、これらの疾患関連遺伝子が、皮膚粘膜炎症の制御に大きく関わっていることを明らかとした。

⑥ヒト細胞またはヒト組織を用いた解析を行い、これらの TLR3 や *IKZF1* の疾患関連遺伝子が、皮膚粘膜上皮に発現していることも明らかとした。

徳永勝士教授、人見祐基助教（東京大学大学院医学研究科）らのグループは、

⑦患者ゲノム 128 検体の全エクソーム解析を実施した。具体的には、全エクソーム DNA 配列のデータから各症例における変異を検出し、発症に関わる重要な変異を検出するための情報解析プラットフォームを構築した。また、東北大学東北メディカル・メガバンク機構の日本人健常者全ゲノム DNA 配列リファレンスパネルや理化学研究所統合医科学研究センターの全エクソーム DNA 配列データとの比較により、重症薬疹患者における保有率が有意に高い変異を選定した。

⑧患者ゲノム約 60 検体の全ゲノムシーケンス解析を実施した。株式会社東芝が提供している Illumina HiSeq X Five を利用する全ゲノムシーケンス解析サービスを利用した。

上田真由美准教授、中村亮介客員講師（京都府立医科大学）と徳永勝士教授（東京大学大学院医学研究科）らのグループは、

⑨HLA と薬剤との結合・作用解析のために、組換え HLA タンパク質発現系の構築、最適化、タンパク質精製を行った。

京都府立医科大学、東京大学の本研究チームでは定期的に打ち合わせを行いプログラムを総合的に推進した。

英文

The group of associate professor Mayumi Ueta (Kyoto Prefectural University of Medicine) have performed below things:

1. We have collected totally about 140 genome DNA samples of cold medicine related SJS/TEN patients together with the previously collected samples, and their causative drug information, and clinical information.
2. We found several universal genetic polymorphisms using other ethnic samples.
3. We also found gene-gene interactions associated with cold medicine related SJS/TEN patients.
4. We continue to examine the regulation mechanism of skin inflammation by TLR3, which is a disease related gene of cold medicine related SJS/TEN and found that TLR3 could regulate the severe atopic keratitis.
5. We created *IKZF1* gene, which is a novel disease-related gene, transgenic mice, and found that *IKZF1* could regulate muco-cutaneous inflammation.
6. We found that human skin and ocular surface might express the TLR3 and *IKZF1*.

The group of Professor Katsushi Tokunaga and Associate Professor Yuki Hitomi (University of Tokyo

Graduate School of Medicine) and others have performed below things:

7. We performed whole-exome sequencing using genome DNA samples of 128 patients.
8. We performed whole genome sequencing analysis using genome DNA samples of about 60 patients.

The group of Associate Professor Mayumi Ueta, Visiting lecture Ryosuke Nakamura (Kyoto Prefectural University of Medicine) and Professor Katsushi Tokunaga (Graduate School of Medicine, The University of Tokyo) have performed below thing:

9. We constructed and optimized recombinant HLA protein expression system and purified HLA-A*02:06 protein for binding analysis between HLA and drug.

Our research team of Kyoto Prefectural University of Medicine and University of Tokyo had several meeting to promote the program.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 9 件、国際誌 5 件)

国際誌

1. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, Kannibiran C, Rathi VM, Gupta N, Kinoshita S, Gomes JA, Chodosh J, Sangwan VS. Reply: Amniotic membrane transplantation in Stevens-Johnson Syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2016 Oct 14. In press.
2. Saito K, Ueta M, Maekawa K, Sotozono C, Kinoshita S, Saito Y. Plasma Lipid Profiling of Patients with Chronic Ocular Complications Caused by Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *PLoS One*. 2016 Nov 29;11(11):e0167402. doi: 10.1371/journal.pone.0167402.
3. Ueta M, Sawai H, Shingaki R, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Yoon KC, Kim MK, Seo KY, Joo CK, Nagasaki M, Kinoshita S, Tokunaga K. Genome-wide association study using the ethnicity-specific Japonica array: Identification of new susceptibility loci for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *J Human Genetics*. *J Hum Genet*. 2017 Apr;62(4):485-489. doi: 10.1038/jhg.2016.160.
4. Wakamatsu TH, Ueta M, Tokunaga K, Okada Y, Loureiro RR, Costa KA, Sallum JM, Milhomens JA, Inoue C, Sotozono C, Gomes JÁ, Kinoshita S. Human Leukocyte Antigen Class I Genes Associated With Stevens-Johnson Syndrome and Severe Ocular Complications Following Use of Cold Medicine in a Brazilian Population. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Mar 9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0074. [Epub ahead of print]
5. Risa Tamagawa-Mineoka, Mayumi Ueta, and Norito Katoh. TLR3 and Inflammatory Skin Diseases: From Environmental Factors to Molecular Opportunities. pp 235-249, Springer; Skin Stress Response Pathways.2016.

国内誌

1. 上田真由美、Stevens-Johnson 症候群、眼科診療マイスターII、診断と治療, p90-95, 2017, メジカルビュー社
2. 上田真由美、Stevens-Johnson 症候群、眼科疾患、最新の治療 2016-2018, p111, 南江堂
3. 上田真由美. Stevens-Johnson 症候群、今日の眼疾患治療指針第 3 版 2 治療総論 6 角膜疾患, 2016. P365-368, 医学書院.
4. 峠岡理沙、上田真由美、加藤則人. 「アトピー性皮膚炎における Toll-like receptor 3 に役割の解明」アレルギーの臨床 2016, 36(4), 82(384)-88(390).
5. 上田真由美. Stevens-Johnson 症候群眼障害を重症化させないポイントを教えてください、あたらしい眼科臨時増刊号. 2016, Vol. 33, 249-253, メディカル葵出版社
6. 上田真由美. 感冒薬に関連した発症した眼合併型 Stevens-Johnson 症候群の新規疾患関連遺伝子 IKZF1. 臨床免疫・アレルギー科 2016, 65 (5), 446-451. 科学評論社.
7. 上田真由美. 重篤な眼合併症と伴う Stevens-Johnson 症候群の発症予測. 特集・眼の先制医療. 2016 あたらしい眼科. 2016. 4. 30, Vol. 33, No. 4, 501-510, メディカル葵出版社.
8. 上田真由美. ドライアイリサーチアワード, ドライアイベストリサーチアワード受賞論文, 感冒薬に関連した発症した眼合併型 Stevens-Johnson 症候群の発症関連遺伝子 IKZF1. Frontiers in Dry Eye, 2016, Vol. 11 No. 1, 32-35, メディカルレビュー社.
9. 上田真由美. 結膜アレルギーの基礎知識. あたらしい眼科. 2015. 4. 30, Vol. 32, No. 4, 519-520, メディカル葵出版社.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Comprehensive exploration of the high-risk rare variants for the cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis (CM-SJS/TEN) with Severe Ocular complications by whole-exome sequencing. (口演) Khor SS, Hitomi Y, Ueta M, Sawai H, Zawlatt K, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K. The 13th International Congress of Human Genetics 平成 28 年 4 月 3 日, 国内
2. Regulation of Mucocutaneous Inflammation by Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome susceptibility gene, IKZF1. (口演) Mayumi Ueta, Hiromi Sawai, Junji Hamuro, Yuki Hitomi, Chie Sotozono, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. The 13th International Congress of Human Genetics. 平成 28 年 4 月 5 日、国内
3. Search for diseases-associated genes by ethnic specific SNP array and genome-wide imputation based on large-scale whole-genome sequencing: Application to cold medicine related Stevens-Johnson syndrome (CM-SJS) with severe ocular complications (SOC), ワークショップ “HUGO-PAPGI (Pan-Asian Population Genomics Initiative)”, Tokunaga K, Ueta M, Sawai H, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Nagasaki M, and Kinoshita S, The 13th International Congress of Human Genetics、平成 28 年 4 月 6 日、国内
4. ヒト結膜上皮における IKZF1 の発現. (口演) 上田真由美, 篠宮克彦, 外園千恵, 横井則彦, 木下茂. 第 120 回日本眼科学会総会. 平成 28 年 4 月 10 日、国内

5. Genetic Predisposition of Cold medicine related SJS/TEN with severe ocular complications. (poster) Mayumi Ueta, Hiromi Sawai, Chie Sotozono, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. The 7th International Drug Hypersensitivity Meeting. (Malaga, Spain) 平成 28 年 4 月 22 日、国外
6. Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications might be associated with disordered innate immune response. (口演) Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita. 19th ANNUAL IOSS (International Ocular Surface Society) MEETING. (Seattle, WA, USA.) 平成 28 年 4 月 30 日、国外
7. Causative drug for Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. (口演) Mayumi Ueta. JSPS Core-to-Core Program “International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease “ in 2016 Spring. (Seattle, WA, USA.) 平成 28 年 5 月 3 日、国外
8. IKZF1 Expression and Upregulation by polyI:C in Human Ocular Surface Epithelial Cells. (poster), Mayumi Ueta, Hiromi Nishigaki, Katsuhiko Shinomiya, Norihiko Yokoi, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita. 2016 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). (Seattle, WA, USA.) 平成 28 年 5 月 3 日、国外
9. HLA class 1 genes associated with Cold Medicine related Stevens-Johnson syndrome in Brazilian patients. (poster), Tais Hitomi Wakamatsu, Mayumi Ueta, Katsushi Tokunaga, Yukinori Okada, Renata Ruoco Loureiro, Karita Antunes Costa, Juliana Maria Ferraz Sallum, José Milhomens, Chie Sotozono, José Álvaro Pereira Gomes, Shigeru Kinoshita. 2016 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). (Seattle, WA, USA.), 平成 28 年 5 月 3 日、国外
10. IKZF1 SNPs associated with Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Mucosal Involvement. (口演) Mayumi Ueta, Hiromi Sawai, Yuki Hitomi, Chie Sotozono, Norihiko Yokoi, Junji Hamuro, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. 第 6 4 回日本アレルギー学会学術大会, 英語セッション. (東京) 平成 28 年 5 月 27 日、国内
11. 眼炎症疾患、病態の本質は自然免疫にあり！・・・賛成、眼合併症型 Stevens-Johnson 症候群における自然免疫応答異常の可能性について. (シンポジウム) 上田真由美 フォーサム 2017, 第 50 回日本眼炎症学会, The Great Debate Part5 シンポジウム、平成 28 年 7 月 2 日、国内
12. SJS/TEN と眼障害. (口演) 上田真由美, フォーサム 2017, 第 5 9 回日本コンタクトレンズ学会総会 特別セミナー、平成 28 年 7 月 2 日、国内
13. Pathology of Stevens-Johnson Syndrome. (招待講演) Mayumi Ueta, 2nd Chulalongkorn Eye Center-Kyoto Prefectural University of Medicine Joint meeting. (Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.)、平成 28 年 8 月 23 日、国外
14. Protein Expression of the Susceptibility Genes for Stevens-Johnson syndrome in the Ocular Surface. (poster) Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Katsuhiko Shinomiya, Norihiko

- Yokoi, Shigeru Kinoshita. 2016 American Academy of Ophthalmology. (Chicago, USA.), 平成 28 年 10 月 17 日、国外
15. High accuracy HLA alleles imputation system for Affymetrix Axiom Japonica Array™ and its application on Steven-Johnson Syndrome. (poster) Khor SS, Zheng XW, Sawai H, Nishida N, Hitomi Y, Ueta M, Shingaki R, Iwata S, Kinoshita S, Tokunaga K. The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016. (Vancouver, Canada.) 平成 28 年 10 月 19 日、国外
 16. Genome-wide association study using the Japonica array for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. (poster) Mayumi Ueta, Hiromi Sawai, Ryosei Shingaki, Yusuke Kawai, Chie Sotozono, Kaname Kojima, Masao Nagasaki, Shigeru Kinoshita, Katsushi Tokunaga. The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016. (Vancouver, Canada.) 平成 28 年 10 月 20 日、国外
 17. ヒトゲノム多様性と疾患感受性・薬剤応答性、徳永勝士、革新ゲノム情報学セミナー（金沢市、石川）、平成 28 年 11 月 2 日、国内
 18. ジャポニカアレイを用いた Stevens-Johnson 症候群のゲノムワイド関連解析。（シンポジウム）、上田真由美、第 12 回眼科 DNA チップ研究会，第 70 回日本臨床眼科学会。（京都）、平成 28 年 11 月 3 日、国内
 19. Regulation of Mucocutaneous Inflammation by Stevens-Johnson Syndrome susceptibility gene, IKZF1. (poster) Mayumi Ueta, Junji Hamuro, Shigeru Kinoshita. 第 45 回日本免疫学会学術集会。（沖縄）、平成 28 年 12 月 5 日、国内
 20. Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases.（招待講演） Katsushi Tokunaga, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies (Taipei, Taiwan)、平成 28 年 12 月 15 日、国外
 21. Recent genomic approaches for complex diseases, 2nd International Stevens-Johnson Syndrome Symposium.（シンポジウム） Katsushi Tokunaga, 2nd International Stevens-Johnson Syndrome Symposium.（京都市）、平成 29 年 1 月 22 日、国内
 22. Whole genome and exome sequencing of Steven-Johnson Syndrome with severe ocular surface complications induced by cold medicine. (poster) Yuki Hitomi 2nd International Stevens-Johnson Syndrome Symposium.（京都市）平成 29 年 1 月 22 日、国内
 23. Genetic Predisposition and Pathology of Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Complications: Update in 2016（シンポジウム） Mayumi Ueta 2nd International Stevens-Johnson syndrome symposium. JSPS Core-to-Core Program International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease in JAPAN.（京都）平成 29 年 1 月 22 日、国内
 24. The role of Toll-like receptor 3 in allergic and nonallergic skin inflammation. Risa Tamagawa-Mineoka. 2nd International Stevens-Johnson syndrome symposium. JSPS Core-to-Core Program International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease in JAPAN.（京都）平成 29 年 1 月 21 日、国内

25. Diagnosis and treatment strategies of SJS/TEN with ocular sequelae. Chie Sotozono. 2nd International Stevens-Johnson syndrome symposium. JSPS Core-to-Core Program International genome study based elucidation of pathology and assembly of treatment strategy of the severe ocular surface disease in JAPAN. (京都) 平成29年1月22日、国内
26. Down-regulation of IP-10 in Tears of Patients in the Chronic Stage of Stevens-Johnson Syndrome. (口演) Mayumi Ueta, Hiromi Nishigaki, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita. Asia Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017. (Brisbane, Australia)、平成29年2月7日、国外
27. 慢性期 Stevens-Johnson 症候群の涙液中 IP-10 の低下. (口演) 上田真由美、西垣裕美、外園千恵、木下茂. 角膜カンファレンス2017 (第41回日本角膜学会総会・第33回日本角膜移植学会)(福岡)平成29年2月16日、国内
28. HLA and Stevens Johnson Syndrome. (招待講演) Mayumi Ueta、I PANCORNEA CONGRESS. SESSION 2 Shut Up, Inflammation. (Miami, USA.)、平成29年2月24日、国外
29. Genetic Predispositions for Cold medicine related Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Ocular Complications. (poster) Mayumi Ueta, Katsushi Tokunaga, Hiromi Sawai, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita. SJS/TEN 2017. (Orland USA)平成29年3月2日、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし

(4) 特許出願

特になし