

- ・糖尿病治療薬「DPP-4 阻害薬」*1 を服用中に、難病「水疱性類天疱瘡」*2 を発症することがある。
- ・網羅的な遺伝子解析により、本疾患の発症に特定の HLA *3 遺伝子が関連することを発見。
- ・DPP-4 阻害薬で水疱性類天疱瘡を発症するリスクの予測や、発症メカニズムの解明が期待される。

DPP-4 阻害薬は、糖尿病の治療薬として広く使用されている飲み薬です。しかし、この薬を服用すると、厚生労働省の指定難病である水疱性類天疱瘡を発症するケースがあることが知られています。この疾患は、自らの免疫（自己抗体）が皮膚を攻撃してしまう難治性の自己免疫疾患であるため、いったん発症すると長期間にわたって患者の QOL（Quality of Life；生活の質）に大きな影響を及ぼします。

今回、北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室の氏家英之教授や理化学研究所生命医科学研究センターの大関健志研究員（研究当時）、蓮田泰誠チームリーダーらの研究グループは、全ゲノム上の一塩基多型（SNP）*4 を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）*5 を実施し、「非炎症型」の DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡の患者では、HLA-DQA1*05 の保有率が一般的な日本人と比較して統計的に高頻度であることを突き止めました。今回同定された HLA 遺伝子は、DPP-4 阻害薬の服用による水疱性類天疱瘡の発症リスクを予測する疾患バイオマーカー*6 として活用されることが期待できます。

なお、本研究成果は、米国時間 2023 年 5 月 6 日（土）公開の Journal of Investigative Dermatology 誌に掲載されました。

DPP-4 阻害薬は 2 型糖尿病の治療薬として広く用いられていますが、服用した患者の一部に、水疱性類天疱瘡が生じることが知られています。水疱性類天疱瘡は、皮膚に存在する「17 型コラーゲン (BP180 タンパク)」や「BP230 タンパク」に対する自己抗体によって、全身の皮膚や粘膜に水疱 (水ぶくれ)・びらん (ただれ)・紅斑 (赤い発疹) が生じる厚生労働省の指定難病です。この疾患は高齢者に生じることが多く、重症となることもあるため発症予防が望まれます。水疱性類天疱瘡は症状によって、「非炎症型」と「炎症型」の 2 種類に分けられます。これまでの研究で、DPP-4 阻害薬の服用による水疱性類天疱瘡は、「非炎症型」が多いことや、本疾患患者は HLA-DQB1*03:01 という HLA 遺伝子の保有率が高いことが明らかになっていました。今回、新たな発症リスク因子を同定するために、全ゲノム上の一塩基多型 (SNP) を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施しました。

本研究では、DPP-4 阻害薬の服用者に生じた水疱性類天疱瘡 30 例を「非炎症型」21 例と「炎症型」9 例に分類し、採取した DNA を用いて GWAS を実施しました。また、DPP-4 阻害薬の服用とは関係のない通常の水疱性類天疱瘡 60 例も解析し、一般的な日本人 738 例のゲノムデータと比較しました。また、追試研究として DPP-4 阻害薬の服用者に生じた「非炎症型」水疱性類天疱瘡 8 例で GWAS を実施し、一般的な日本人 164 例と比較しました。

GWAS による解析の結果、DPP-4 阻害薬の服用によって生じた「非炎症型」水疱性類天疱瘡の患者では、6 番染色体上の HLA を含む領域がゲノムワイド有意水準を超える P 値 ($P < 5 \times 10^{-8}$) *7 を示しました。一方、DPP-4 阻害薬の服用によって生じた「炎症型」水疱性類天疱瘡や通常の水疱性類天疱瘡では同じ領域に有意なシグナルが見られず、異なる発症メカニズムの存在が示唆されました (図 1)。さらに詳細に解析したところ、本疾患では HLA-DQA1*05 が 79.3%の患者にみられ、一般的な日本人の保有率 16.1%と比較して高頻度であることを突き止めました。HLA-DQA1*05 は既報告の HLA-DQB1*03:01 の近傍に存在するため両者は連動していますが、その連動は完全ではなく、ある事象 (病気など) の起こりやすさの比較尺度であるオッズ比は HLA-DQA1*05 の方が大きいことより、より強く本疾患に関連していることが明らかになりました (図 2)。

図 3 に示すように、HLA-DQ 分子は DQB1 遺伝子がコードする β 鎖と DQA1 遺伝子がコードする α 鎖とのダイマーであり、両者の間には、体内の免疫反応に関与する抗原ペプチドと結合する溝が存在します。DQB1*03:01 に特徴的な 45 番目のアミノ酸変異ならびに DQA1*05 に特徴的な 6 カ所のアミノ酸変異のうちの 5 カ所は抗原ペプチド結合部位の外側に位置します。それに対して、HLA-DQA1 の 75 番目のセリン (Ser75) はペプチド結合部位の内側にありますので、この変異が DPP-4 阻害薬による「非炎症型」水疱性類天疱瘡の発症リスクに機能的に関係することが推測されます。

今回の研究結果から、HLA-DQA1*05 を保有する人は、保有しない人に比べて DPP-4 阻害薬の服用時に水疱性類天疱瘡を発症するリスクが高いことが明らかになりました。HLA-DQA1*05 は、DPP-4 阻害薬服用中の水疱性類天疱瘡の発症リスクを予測する疾患バイオマーカーとして、また将来的には発症予防法の確立へ活用されることが期待されます。

論文名 Association of Genetic Variants of HLA-DQA1 with Bullous Pemphigoid Induced by Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors (DPP-4 阻害薬によって生じる水疱性類天疱瘡と HLA-DQA1 遺伝子変異の関連)

著者名 大関健志¹、村松 憲²、葭本倫大²、氏家韻欣²、泉健太郎²、岩田浩明²、蒔田泰誠¹、氏家英之² (¹理化学研究所生命医科学研究センター、²北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室)

雑誌名 Journal of Investigative Dermatology (皮膚科学の専門誌)

DOI

公表日 米国時間 2023 年 5 月 6 日 (土) (オンライン公開)

北海道大学大学院医学研究院 皮膚科学教室 教授 氏家英之 (うじいえ ひでゆき)

T E L 011-706-7387

F A X 011-706-7820

メール h-ujie@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.derm-hokudai.jp/>

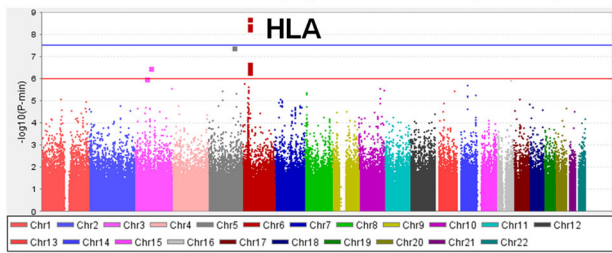
北海道大学病院 総務課 総務係 (〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目)

T E L 011-706-7631

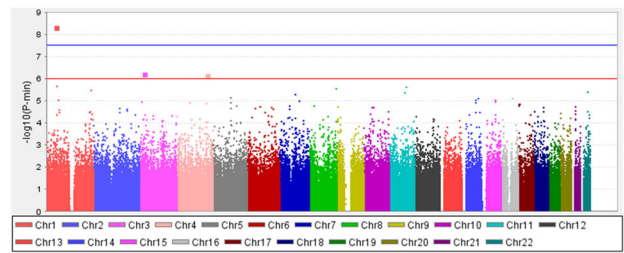
F A X 011-706-7627

メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp

DPP-4阻害薬内服 (+) 非炎症型 (n=21)



DPP-4阻害薬内服 (+) 炎症型 (n=9)



DPP-4阻害薬内服 (-) (n=60)

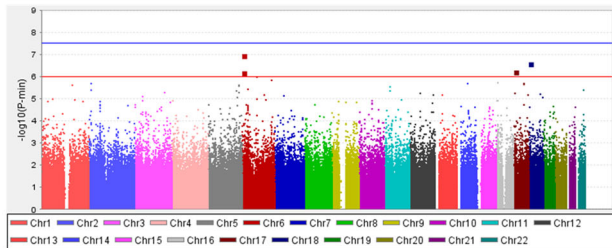


図 1. 水疱性類天疱瘡の GWAS の結果。横軸にヒトゲノム染色体上の位置、縦軸に各 SNP の水疱性類天疱瘡との関連解析における P 値の負の対数値を示した。図の上に位置するほど関連が確からしいことを示しており、青い実線の GWAS 有意水準を超える P 値を示した SNP について検証解析を行った。

	DPP-4 阻害薬内服 (+) 「非炎症型」水疱性類 天疱瘡	日本人一般集団	オッズ比 (95%信頼区間)
HLA-DQA1*05 保有率	23 例/29 例 (79.3%)	145 例/901 例 (16.1%)	20 (8.0-50)
HLA-DQB1*03:01 保有率	23 例/29 例 (79.3%)	195 例/901 例 (21.6%)	14 (5.6-35)

図 2. HLA-DQA1*05 および HLA-DQB1*03:01 の保有率のまとめ。いずれの HLA においても、DPP-4 阻害薬による非炎症型水疱性類天疱瘡を発症している患者では、日本人一般集団と比べて保有率が高い。オッズ比より、HLA-DQA1*05 の有無を調べる方が遺伝子検査として有用であると考えられる。

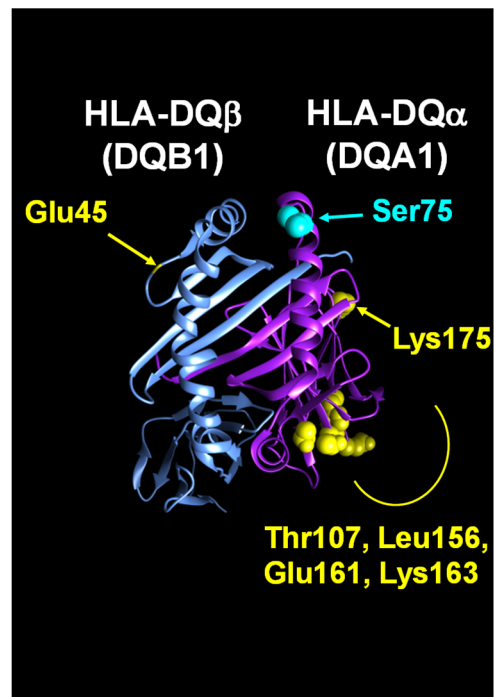
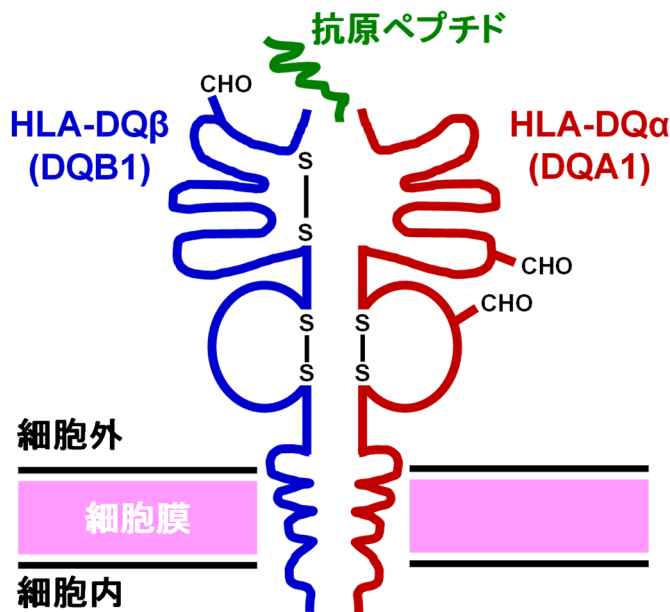


図 3. DPP-4 阻害薬による「非炎症型」水疱性類天疱瘡の発症リスクに関連する HLA-DQ 分子上のアミノ酸変異の位置。HLA-DQA1*05 および HLA-DQB1*03:01 に特徴的なアミノ酸変異のうち、HLA-DQA1 の 75 番目のセリン (Ser75) のみが抗原ペプチド結合部位の内側にあり、発症リスクに機能的に関係することが推測される。

- * 1 DPP-4 阻害薬 … 我が国で広く使用されている 2 型糖尿病治療薬。DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) と呼ばれるタンパク分解酵素を阻害することで、食後のインスリン分泌を促進する。
- * 2 水疱性類天疱瘡 … 全身の皮膚や粘膜に水疱 (水ぶくれ) やびらん (ただれ)、紅斑 (赤い発疹) が生じる自己免疫疾患。難治性のことが多く、中等症以上は厚生労働省の指定難病となっている。通常、かゆみのある紅斑が多い「炎症型」となるが、DPP-4 阻害薬を服用中に出現する場合、紅斑が少ない「非炎症型」となることもある。
- * 3 HLA … ヒト白血球型抗原 (Human Leukocyte Antigen; HLA) を決定する遺伝子群。HLA 遺伝子には多くの種類が存在し、さらにそれぞれの遺伝子が数十種類の異なるタイプを持つ。HLA は免疫に関係が深く、多くの疾患の発症や副作用の発現リスク因子であることが報告されている。
- * 4 一塩基多型 … 個人間における、人の遺伝情報を担う DNA の塩基配列における 1 塩基の違い。その変異が集団内で 1%以上の頻度で見られる場合に、その塩基配列の違いを多型と呼ぶ。近年ではこの一塩基多型が疾患へのかかりやすさや薬への反応性に関係していることがわかってきている。
- * 5 GWAS …ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study; GWAS) は、ヒトゲノム全体をほぼカバーする 1000 万か所以上の一塩基多型のうち、50 万~100 万か所の遺伝型を決定し、一塩基多型の頻度と病気との関連を統計的に調べる方法。病気と関連する一塩基多型は、発症に関連する

遺伝子を突き止めるための有力な手掛かりとなる。

*6 バイオマーカー … 疾患の発症や進展の予測に役立つ生体由来の物質のこと。特定の遺伝子配列や血液中の代謝産物などが対象となる。

*7 ゲノムワイド有意水準を超える P 値 ($P < 5 \times 10^{-8}$) … P 値は、ある試験において二つの群間の差が偶然生じる可能性を示す指標であり、小さいほど二群間の差が生じている可能性が高い。通常の統計解析では、P 値が 0.05 未満である場合、統計的に意味があると判断する。これは、ある結果を偶然生じることが 100 回に 5 回未満であることを意味するが、GWAS では数百万回以上の検定を行うため、全く関係がなくても偶然に関係があると誤って判断されてしまう可能性がある。そこで、通常の判定基準である 0.05 をさらに 100 万で割った 5×10^{-8} 未満という厳しい判定基準を採用して、誤った判断をしないように独自に有意水準を設定している。