

糖尿病の薬で皮膚の難病を発症するリスク因子を発見

ポイント

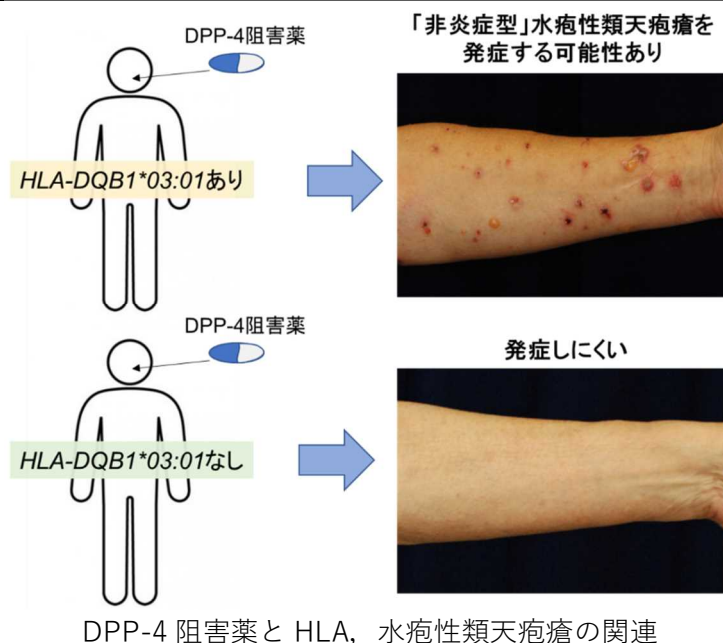
- ・糖尿病治療薬「DPP-4 阻害薬」*1を服用中に、難病「水疱性類天疱瘡」*2を発症することがある。
- ・発症患者の9割弱が、特定の白血球型（HLA*3遺伝子）をもつことを発見。
- ・DPP-4 阻害薬で水疱性類天疱瘡を発症するリスクの予測や、発症メカニズムの解明が期待される。

概要

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、自らの免疫が皮膚のタンパク質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、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、北海道大学病院の氏家英之講師らの研究グループは、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」患者の86%が、特定の白血球型、すなわち「HLA-DQB1*03:01」というHLA 遺伝子をもつことを発見しました。この白血球型の保有率は一般的な日本人で18%であるのに対し、DPP-4 阻害薬を服用している2型糖尿病患者では31%であり、さらに非炎症型水疱性類天疱瘡を併発している患者では86%と、統計的に高頻度でした。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*4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、イギリス時間2017年12月6日（水）公開のJournal of Investigative Dermatology 誌に掲載されました。



【背景】

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が、DPP-4 阻害薬の服用によって水疱性類天疱瘡が生じるリスク因子は今までわかっていませんでした。

【研究手法】

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」が多いことがわかっていました。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 例の皮膚症状や自己抗体を調べ、それらを「非炎症型」と「炎症型」に分類し、HLA 遺伝子を解析しました。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 72 例と DPP-4 阻害薬服用中の糖尿病患者 61 例の HLA も解析し、一般的な日本人 873 例の HLA データと比較しました。

【研究成果】

DPP-4 阻害薬の服用による水疱性類天疱瘡 30 例では、紅斑が少ない「非炎症型」が 21 例 (70%) と大半を占めていました。「非炎症型」水疱性類天疱瘡の発症時に服用していた DPP-4 阻害薬の内訳は、ビルダグリプチン 7 件、アログリプチン 4 件、テネリグリプチン 4 件、リナグリプチン 4 件、アナグリプチン 1 件、シタグリプチン 1 件でした。

HLA を解析したところ、「非炎症型」の DPP-4 阻害薬による水疱性類天疱瘡の患者の 86% が HLA-DQB1*03:01 という HLA 遺伝子を保有しており、一般的な日本人の保有率 18% や DPP-4 阻害薬を服用している 2 型糖尿病患者の保有率 31% 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 (ある事象の起こりやすさの比較尺度であるオッズ比が、それぞれ 27.6, 13.3 と非常に高い)。一方、通常の水疱性類天疱瘡では、同じ HLA の保有率は 26% であり、一般的な日本人と比較して統計的には差がありませんでした。

以上より、HLA-DQB1*03:01 は通常の水疱性類天疱瘡や 2 型糖尿病とは関連せず、DPP-4 阻害薬服用者の水疱性類天疱瘡の発症に密接に関連することが明らかとなりました。ただし、HLA-DQB1*03:01 を保有する人が DPP-4 阻害薬の服用中に水疱性類天疱瘡を発症する確率は明らかとなっておらず、今後、多数例での研究が必要です。

【今後への期待】

今回の研究結果から、HLA-DQB1*03:01 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。本研究で同定した HLA-DQB1*03:01 遺伝子は、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。

論文情報

論文名	HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors (HLA-DQB1*03:01 は DPP-4 阻害薬によって生じる水疱性類天疱瘡の遺伝的感受性バイオマーカーである)
著者名	氏家英之 ¹ , 村松 憲 ¹ , 蒔田泰誠 ² , 大関健志 ² , 三好秀明 ³ , 中村昭伸 ³ , 野本博司 ³ , 曹圭龍 ³ , 佐藤典宏 ⁴ , 西村真智子 ¹ , 伊東孝政 ¹ , 泉健太郎 ¹ , 西江 渉 ¹ , 清水 宏 ¹ (1北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室, 2理化学研究所統合生命医科学研究センター, 3北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室, 4北海道大学病院臨床研究開発センター)
雑誌名	Journal of Investigative Dermatology (皮膚科学の専門誌)
DOI	10.1016/j.jid.2017.11.023
公表日	イギリス時間 2017 年 12 月 6 日 (水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学病院皮膚科 講師 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 <http://www.derm-hokudai.jp/jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610

F A X 011-706-2092

メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

	HLA-DQB1*03:01保有率
DPP-4阻害薬内服(+) 「非炎症型」水疱性類天疱瘡	18例 / 21例 (86%)
DPP-4阻害薬内服(+) 「炎症型」水疱性類天疱瘡	4例 / 9例 (44%)
DPP-4阻害薬内服(-) 水疱性類天疱瘡	19例 / 72例 (26%)
DPP-4阻害薬内服(+) 2型糖尿病	19例 / 61例 (31%)
日本人一般集団	156例 / 873例 (18%)

図 1. HLA-DQB1*03:01 の保有率の比較。(+) は DPP-4 阻害薬を服用していること, (-) は服用していないことを表す。DPP-4 阻害薬を服用し, かつ非炎症型水疱性類天疱瘡を発症しているケース (1 行目) が, 他と比べて保有率が高いことがわかる。

【用語解説】

- *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 阻害薬を服用することで出現する場合、紅斑が少ない「非炎症型」となることが多い。

- *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 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。