

DPP-4阻害薬と類天疱瘡(その3)

本ニュース 222 号にて紹介した DPP-4 阻害薬と水疱性類天疱瘡の続編になります。ときおり本ニュースに鋭い突っ込みをいれてくださる私の友人の KNMT 教授から早速情報提供をして頂きましたので、その紹介になります(私の解釈の仕方が間違っていたらごめんなさい)。

1) DPP-4 阻害薬が引き起こす水疱性類天疱瘡の遺伝子背景

2017 年 12 月に北海道大学や理化学研究所統合生命医科学研究センターの研究結果が発表されたのですが水疱性類天疱瘡発症にはいくつかある HLA (ヒト白血球抗原) の遺伝子の亜種のうちの 1 つが関与しているというものです。その HLA の遺伝子の名前はズバリ「**HLA-DQB1*03:01**」と言います(以下、「**問題の遺伝子**」と呼びます)。

2) DPP-4 阻害薬によって引き起こされる水疱性類天疱瘡の特徴

水疱性類天疱瘡は全身の皮膚や粘膜に**水疱**、**びらん**、**紅斑**が生じますが、大きく 2 種類に分けることができ、紅斑の多い「**炎症型**」と紅斑の少ない「**非炎症型**」に分類されます。

今回の報告では DPP-4 阻害薬を服用して水疱性類天疱瘡は発症した患者さんの数は **30 例**でしたが、そのうち非炎症型水疱性類天疱瘡は **21 例(70%)**、炎症型水疱性類天疱瘡は 9 例(30%)でした。

つまり **DPP-4 阻害薬で発症する「水疱性類天疱瘡」の多くが「非炎症型」と言えます。**

3) 問題の HLA 遺伝子を保有している比率

DPP-4 阻害薬を服用して非炎症型類天疱瘡を発症した患者 21 例のうち**問題の遺伝子を保有している患者数は 18 例(86%)**とかなりの高率になっていました。一方の炎症型類天疱瘡患者 9 例のうち問題の遺伝子を保有している患者は 4 例(44%)でした。

問題の遺伝子と DPP-4 阻害薬の関連性を調べるには DPP-4 阻害薬を服用していない場合などいくつかの場合と比較しないといけませんから、以下の調査もしています。

①一般的な日本人の集団での問題の遺伝子の保有率

873 例を調査したところ、156 例に問題の遺伝子があった。⇒ **18%**

☛一般的な日本人集団がもつ問題の遺伝子の保有率を示す。

②DPP-4 阻害薬を服用していない水疱性類天疱瘡発症例(他薬の服用の有無については不明)

72 例を調査したところ、19 例に問題の遺伝子があった。⇒ **26%**

☛統計学的に①の一般的な日本人集団と有意な差はなく問題の遺伝子との関連性は否定。

③DPP-4 阻害薬を服用している 2 型糖尿病の人で水疱性類天疱瘡を発症していない例

61 例を調査したところ、19 例に問題の遺伝子があった。⇒ **31%**

☛2 型糖尿病自体と問題の遺伝子の関連性は否定されます。

以上を踏まえて、

HLA-DQB1*03:01 の遺伝子の存在とDPP-4阻害薬服用者の水疱性類天疱瘡の発症は密接に関連することが分かったとされています。さらなる機序の詳細は不明ですが、この問題の遺伝子と細胞膜蛋白質**CD26**のDPP-4部分の**阻害**が複雑に関与して副作用の発症に至るのでしょう。

しかしながら**問題の遺伝子を保有する人の何%が水疱性類天疱瘡を発症するかの確率**は明らかではないため今後の報告や研究が待たれるところです。

また、遺伝子解析が日常診療で実施されるならば、予めDPP-4阻害薬投与の危険予知も可能になるのですが・・・実際には難しいでしょうか。

4) HLAについての補足説明

①HLA：ヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigen)

最初、白血球の血液型として発見されたため、このような名前になっていますが、今では赤血球以外のほぼ全ての細胞と体液に存在していることが分かっており、ヒトの免疫に関係する重要な分子(組織適合性抗原)として働いています。

②HLAの多様性

今回紹介したHLAは**HLA-DQB1*03:01**という名前でしたが、実際にはA,B,C,DR,DQ,DPなどの多種の抗原(蛋白質)が存在しており、さらにそれぞれが数十種類のタイプ(アレル)をもち、その組み合わせは数万通りとも言われています。ちなみに今回の例では**HLA-DRB1*12:01**も関与するとされています。

③骨髄・臓器移植とHLAの適合性

HLAは自己と非自己を認識する手段にもなり、骨髄や臓器移植の際はHLAの型が一致している必要があります。一致していないと移植された骨髄や臓器が免疫的な攻撃を受けて、いわゆる拒絶反応を引き起こします。

HLAは両親からその半分ずつを受け継ぐため、親子や兄弟の間でも一致する確率は低く、まして非血縁間では数百～数万分の1の確率でしか一致しないといわれています。従ってかなりの程度的一致で免疫抑制剤を投与しながら臓器移植が行われる場合もあります。

④HLAと病気の関連性

今回の話題はDPP-4阻害薬の副作用がHLAのある特殊な型に関連性があるという話でしたが、別の特殊な型のHLAの存在と病気の関連性も知られています。

- ・糖尿病に他人より4倍なりやすい(HLA-B54、-DQB1*04:01、-DRB1*04:05)
- ・潰瘍性大腸炎を4倍発症しやすい(HLA-DPB1*09:01、-DR2、-B52など)
- ・ベーチェット病(Behcet病=眼病)に9.3倍かかりやすい(HLA-B51)など

【参考資料】

①北海道大学、理化学研究所統合生命医科学研究センター；HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors(Journal of Investigative Dermatology 2017年12月6日)

②HLA Laboratory のホームページ記事

(終わり)