

原 著

日本人を含む世界の HLA-B*57:01 分布について

—アバカビル過敏症に対する考察—

宮崎 有紀¹⁾, 楠木 靖史¹⁾, 小島 裕人¹⁾, 池田 奈未¹⁾, 藤井 康彦²⁾, 田中 秀則¹⁾¹⁾ 公益財団法人 HLA 研究所, ²⁾ 山口大学医学部附属病院輸血部/血液内科

目的: エイズ治療薬であるアバカビル (ABC) は, 海外での臨床試験において HLA-B*57:01 を保有する患者に薬剤特異的な過敏症が有意に発症することが示され, 投与前に HLA-B*57:01 スクリーニングが行われている。しかし, 日本人では HLA-B*57:01 頻度が低いこと, ABC 過敏症との相関性が不明確なことから投薬前 HLA-B*57:01 スクリーニング検査は不要とされており, 投与前の HLA 検査意義は国際的に異なる可能性がある。そこで, 日本人のデータは当研究所データを, 日本人以外のデータはネットデータベースである「The Allele Frequency Net Database」を参照にし, HLA-B*57:01 の頻度分布の観点から日本および各国における ABC 投与前の HLA 検査意義を考察した。

結果: 日本人の HLA-B*57:01 遺伝子頻度は 0.005% であり, 世界各地域ではアフリカ (0.3~3%), ヨーロッパ (0.7~5.8%), 西アジア (0.3~2%), 東アジア (0.005~3%), 東南アジア (2~3%), アメリカ大陸 (0.7~3.7%) であった。

結語: 日本人における HLA-B*57:01 の表現頻度は 0.010% であり, 10,000 人に 1 人が保有している状況であり, 日本人の HLA-B*57:01 保有者が ABC 過敏症に罹患する可能性がある反面, HLA-B*57:01 と明確な相関性は不明な部分が多く, 今後は副作用データの蓄積が重要であることが思慮された。また, 世界各国の HLA-B*57:01 の分布状況では, 近隣の東南アジア地域, 中国と欧米との分布が同等であり, 近隣諸国では東南アジアにおいて, 欧米とほぼ同等の HLA-B*57:01 保有者数であることを認識し, HLA-B*57:01 の遺伝子頻度が 1% を超えるような人種では, 投与前スクリーニング検査を行うのが良策である。

キーワード: HLA-B*57:01 頻度, ABC 過敏症, 薬剤投与前スクリーニング検査

日本エイズ学会誌 19: 24-28, 2017

序 文

エイズ治療薬であるアバカビル (ABC) は, 海外での臨床試験において, HLA-B*57:01 を保有する患者に薬剤特異的な過敏症が有意に発症することが示され¹⁻³⁾, 欧米では投与前の HLA-B*57:01 スクリーニングが推奨されている。ABC 薬剤過敏症と HLA-B*57:01 の相関は白人, ヒスパニック, タイ人において統計学的に有意であるが黒人においては有意差がなく⁴⁾, 日本人での相関も不明確とされている⁵⁻⁷⁾。加えて, 日本人には HLA-B*57:01 は低頻度であるため, 投薬前スクリーニング検査は不要とされている⁵⁾。しかしながら, 日本および周辺諸国・地域における HIV/AIDS 報告数は年々増加している状況⁸⁾において, 国内の施設においても外国人患者の診療を行う事例も少なくない。今回, われわれは, 日本人のデータは当研究所データを, 日本人以外のデータはネットデータベースである

「The Allele Frequency Net Database」⁹⁾を参照にし, 日本および各国における HLA-B*57:01 の分布状況を調査することで, ABC 投与前の HLA 検査の必要性について考察した。

方 法

当研究所に検査依頼のあった 18,604 検体 (5,824 家系) のタイピング結果から, 日本人の HLA-B*57:01 の表現頻度を算出した。また, 世界各国の HLA-B*57:01 の分布は, The Allele Frequency Net Database に登録してある 1,058 の国または民族の HLA 頻度データから, サンプル数が 100 以上の国を対象に表現頻度を調査した。

結 果

世界各国の HLA-B*57:01 の表現頻度およびサンプル数を表 1 に示す。

サンプル数では, USA, ドイツ, ポーランドおよび日本では, 約 2 万以上のサンプル数であり, その国の一般的な頻度の可能性が高いが, サンプル数が 100 検体程度の国のデータでは地域によっては頻度差がみられる可能性が高い。また, 各世界 6 地域での頻度は, アフリカ (0.3~3%),

著者連絡先: 宮崎有紀 (〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134 京都市サーチパーク 1 号館 2 階 公益財団法人 HLA 研究所研究検査課)

2016 年 3 月 23 日受付; 2016 年 10 月 22 日受理

表 1 世界各国の HLA-B*57:01 遺伝子頻度

国	頻度 (%)	サンプル数
ヨーロッパ		
アイルランド	5.8	250
イタリア	2.4	975
オーストリア	3	200
オランダ	3.4	1,305
スイス	4.6	4,875
チェコ	3.2	5,099
ドイツ	3.1	39,689
ポーランド	3.4	20,653
マケドニア	2	216
クロアチア	2.5	4,000
セルビア	3	102
ルーマニア	0.7	348
アフリカ		
ケニア	0.3	144
スーダン	2	200
チュニジア	3	100
ウガンダ	3	161
アメリカ大陸		
USA	3.7	1,242,890
ブラジル	0.7	108
西アジア		
アルメニア	2	100
オマーン	1	118
グルジア	0.9	109
サウジアラビア	0.3	158
ヨルダン	1	146
東アジア		
韓国	0.2	4,128
台湾	0.1	364
中国	3	105
日本	0.005	18,604
東南アジア		
タイ	2	142
ベトナム	3	170

ヨーロッパ (0.7~5.8%), 西アジア (0.3~2%), 東アジア (0.005~3%), 東南アジア (2~3%), アメリカ大陸 (0.7~3.7%) であった。東南アジアの各国の頻度の違いは、約 1.5 倍 (ベトナム: 3%, タイ: 2%) であったが、東アジアでは、約 600 倍 (中国: 3%, 日本: 0.005%) となり、世界各

地域で隣国との頻度差の差異がみられた。

今回の調査で、遺伝子頻度が 3% 以上となる国は 13 カ国あり、ヨーロッパでは、アイルランド、オーストリア、オランダ、スイス、チェコ、ドイツ、ポーランド、セルビアの 8 カ国、アフリカでチュニジア、ウガンダの 2 カ国、アメリカ大陸で USA、東南アジアではベトナムであった。日本の近隣諸国の頻度は、タイおよびベトナムの東南アジア地域、中国で 2~3% と、ヨーロッパ、アフリカ、USA と同等の頻度であった (表 1)。一方、東アジアでは、中国が 3% と高いが、韓国で 0.2%, 台湾で 0.10%, 日本では 0.005% と、欧米に比較し約 1/10 以下の低頻度であったが、特に日本の頻度はきわめて低かった。

また、アジア諸国、欧米およびアフリカにおける 10,000 人当たりの HLA-B*57:01 保有者を図 1 示した。タイ、ベトナムを含む東南アジア、中国では、欧米と同等の保有者数であり大きな差がないが、日本人の場合 10,000 人に 1 人の割合で保有していることとなる。

考 察

欧米では ABC 過敏症と HLA-B*57:01 の間に強い相関関係を認めており¹⁻³⁾、この相関は、白人、ヒスパニック、タイ人に同様の症例は報告されているが、黒人では有意差が認められていない。そのため、ABC 過敏症の因子には、HLA 以外に他の要因が存在することが推測されており⁴⁾、その 1 つが、HSP70-HOM タンパクの多型が考えられている^{10,11)}。HSP70-HOM は HLA 分子とペプチド断片を小胞体内で結合させるときのシャペロンとして働くため、ABC と HLA 分子との結合は HSP70-HOM 分子多型によって異なる可能性が考えられる。しかし、薬剤過敏症をひき起こすメカニズムは、HLA-B*57:01 の Groove にあり、その作用機序は HLA 分子の Groove に ABC が結合することで、HLA 分子に結合する自己ペプチドの特異性が変換され、T 細胞レセプターが自己ペプチドを自己とは異なるペプチドとして認識し、自己ペプチドを攻撃 (自己免疫疾患) がひき起こされると報告されている¹²⁾。T 細胞は HLA クラス I 分子とそれに結合したペプチドをセットで T 細胞レセプターが認識し、免疫応答が開始される。通常、自己反応性の T 細胞は胸腺で負の選択を受け、排除されているが、ABC 存在下で自己抗原ペプチドの特異性が変化し、T 細胞レセプターが非自己と認識し攻撃し、薬剤過敏症を惹き起こしていると推測される¹²⁾。

日本人での相関データは、Gatanaga らが 669 人の日本人 HIV 感染者のうち、536 人が ABC を内服し、7 人に過敏症が起こったが、いずれも HLA-B*57:01 陰性だったと報告しており⁶⁾、また Yoshino らが ABC を処方した 88 例 (日本人 86 名) で過敏症が疑われた症例は 4 名で、全例 HLA-B*57:01

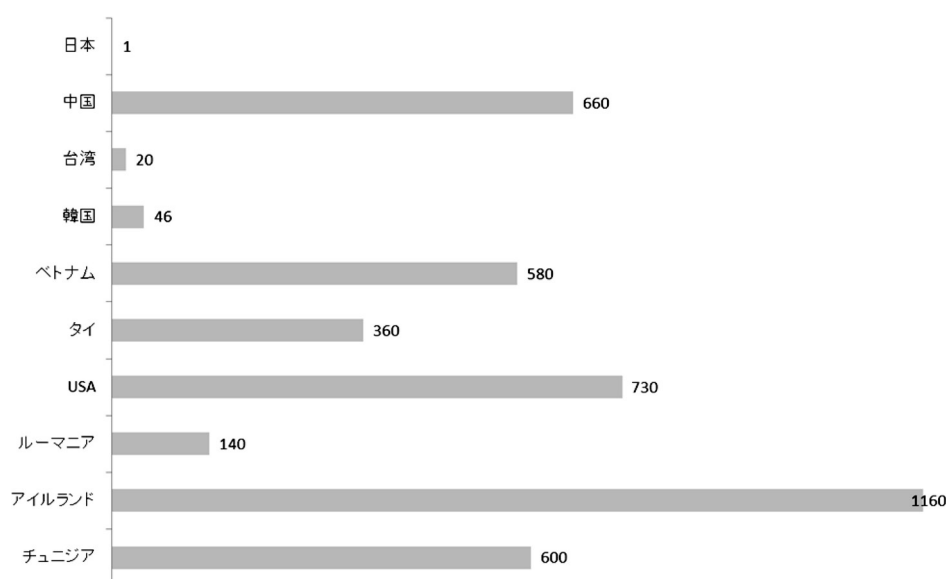


図 1 10,000 人当たりの保有数

陰性であったと報告している⁷⁾が、症例数の少なさに加え、薬剤過敏症の作用機序を勘案したときに、カルバマゼピン過敏症と HLA との相関が HLA-B*15:02 と HLA-A*31:01 の独立した 2 因子に起因しているように、ABC 過敏症も他の HLA が関与している可能性を否定できない。

日本人での HLA-B*57:01 の遺伝子頻度は 0.005% と少なく、さらに、ABC 過敏症と HLA の相関を示した日本の解析データは報告が少数例に限られている。このため、患者に ABC 過敏症を認めた場合は HLA-B*57:01 の有無を検査するとともに、報告されている HLA (Human Leukocyte Antigen) と AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) の関連性¹³⁻¹⁵⁾の調査のために、臨床データの蓄積を行うことが望ましい。

日本人では HLA-B*57:01 の頻度は低い、そのことが同時にアジア人での HLA-B*57:01 の頻度も低いと推測しがちである。しかし、東南アジア地域 (タイ、ベトナム) では、表現頻度が 2~3% と欧米に近く、東南アジアの各地域によっては高頻度の可能性も十分にある。タイ人では ABC の過敏症と HLA-B*57:01 の因果関係が報告されており⁴⁾、一方頻度の低い韓国、台湾などの東アジアでは、ABC 過敏症との相関関係は明白ではない。そのため、東アジア地域では ABC 投与前の HLA スクリーニング検査は有益性が低いとされているが、HLA-B*57:01 スクリーニング検査の必要性について検討する必要があると考えられる^{2,16-18)}。

結 語

日本人の HLA-B*57:01 遺伝子頻度は 0.005%、表現頻度で

0.01% であった。日本人での ABC 過敏症と HLA-B*57:01 の相関関係については、その表現頻度から大規模なデータ収集ができていない。しかし、ABC 過敏症はみられており、発症した場合には HLA タイプを決定し、副作用情報の蓄積が重要である。また、世界各国・各地域の HLA-B*57:01 遺伝子頻度調査も重要であり、アジア地域では、タイを含む東南アジア、中国での HLA-B*57:01 頻度が欧米と同等の保有者数であった。

日本人における ABC 投与前の HLA 検査意義および費用対効果については議論が残る。しかし、ABC 薬剤過敏症が過酷な症状を呈することからも、副作用発生時に HLA 検査を施行しておくことで、他の HLA との相関性についても基礎的データが得られることとなる。各国における HLA タイプの分布は、各国・各民族特有であることを認識し、特に近隣の東南アジアの患者さんの場合、投与前スクリーニング検査を行うのが良策である。

利益相反: この論文における利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) 鹿庭なほ子, 長谷川隆一: 重篤副作用の発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究. Bull Natl Inst Health Sci 127: 1-14, 2009.
- 2) Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT: Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir.

- Lancet 359 : 727-732, 2002.
- 3) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team : HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 358 : 568-579, 2008.
 - 4) Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, Nangle K, Scott T, Spreen WR, Warren LL, Roses AD ; CNA30027 Study Team ; CNA30032 Study Team : Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 5 : 203-211, 2004.
 - 5) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 : 抗 HIV 治療ガイドライン, 2015.
 - 6) Gatanaga H, Honda H, Oka S. : Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics* 9 : 207-214, 2008.
 - 7) Yoshino M, Nagai S, Kuwahara T, Oda S, Uehara T, Sirasaka T : The clinical experience of abacavir in HIV-infected Japanese. 7th International Congress on AIDS in Asia, abstract # MoPB0088.
 - 8) 木原正博 : 高リスク層の HIV 感染監視と予防啓発及び内外の HIV 関連疫学動向のモニタリングに関する研究, 2013.
 - 9) González-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, Kempson F, Maia MH, da Silva AL, Teles e Silva AL, Ghattaoraya GS, Alfirevic A, Jones AR, Middleton D : Allele frequency net 2015 update : new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucl Acids Res* 43 : D784-788, 2015.
 - 10) Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, Carvalho F, Phillips E, Christiansen FT, Purcell AW, McCluskey J, Mallal S : Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 12 : 4180-4185, 2004.
 - 11) Barbarino JM, Kroetz DL, Altman RB, Klein TE : Pharm GKB summary : abacavir pathway. *Pharmacogenet Genomics* 5 : 276-282, 2014.
 - 12) Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, Oseroff C, Lu S, Jakoncic J, de Oliveira CA, Yang L, Mei H, Shi L, Shabanowitz J, English AM, Wriston A, Lucas A, Phillips E, Mallal S, Grey HM, Sette A, Hunt DF, Buus S, Peters B : Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci USA* 25 : 9959-9964, 2012.
 - 13) Wroblewski EE, Norman PJ, Guethlein LA, Rudicell RS, Ramirez MA, Li Y, Hahn BH, Pusey AE, Parham P : Signature patterns of MHC diversity in three gombe communities of wild chimpanzees reflect fitness in reproduction and immune defense against SIVcpz. *PLoS Biol* 13 : e1002144, 2015.
 - 14) Adland E, Paioni P, Thobakgale C, Laker L, Mori L, Muenchhoff M, Csala A, Clapson M, Flynn J, Novelli V, Hurst J, Naidoo V, Shapiro R, Huang KH, Frater J, Prendergast A, Prado JG, Ndung'u T, Walker BD, Carrington M, Jooste P, Goulder PJ : Discordant impact of HLA on viral replicative capacity and disease progression in pediatric and adult HIV infection. *PLoS Pathog* 11 : e1004954, 2015.
 - 15) Grifoni A, Montesano C, Colizzi V, Amicosante M : Key role of human leukocyte antigen in modulating human immunodeficiency virus progression: An overview of the possible applications. *World J Virol* 4 : 124-133, 2015.
 - 16) Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, Lackey P, Katlama C, Young B, Yau L, Sutherland-Phillips D, Wannamaker P, Vavro C, Patel L, Yeo J, Shaefer M ; KLEAN Study Team : The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavirritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks : a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368 : 476-482, 2006.
 - 17) Sun HY, Hung CC, Lin PH, Chang SF, Yang CY, Chang SY, Chang SC : Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 60 : 599-604, 2007.
 - 18) Park WB, Choe PG, Song KH, Lee S, Jang HC, Jeon JH, Park SW, Park MH, Oh MD, Choe KW : Should HLA-B*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir ?. *Clin Infect Dis* 48 : 365-367, 2009.

Worldwide HLA-B*57:01 Frequency

— Consideration of Hypersensitivity to Abacavir —

Yuki MIYAZAKI¹⁾, Yasushi KUSUNOKI¹⁾, Hiroto KOJIMA¹⁾, Nami IKEDA¹⁾,
Yasuhiko FUJII²⁾ and Hidenori TANAKA¹⁾

¹⁾ HLA Foundation Laboratory Testing and Research,

²⁾ Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University Hospital

Background : Abacavir is a therapeutic agent for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In countries outside Japan, HLA-B*57:01 has been observed in patients with drug-specific hypersensitivity in clinical trials ; therefore, a screening test is carried out before the administration of abacavir. However, this test is not carried out in Japan owing to the low HLA-B*57:01 frequency and unclear correlation between HLA-B*57:01 and abacavir hypersensitivity. Thus, in this study, we investigated the HLA-B*57:01 frequency in Japanese people and also worldwide using our database and the Allele Frequency Net Database.

Results : The HLA-B*57:01 frequencies obtained were as follows : Africa, 0.3–3% ; Europe, 0.7–5.8% ; West Asia, 0.3–2% ; East Asia including Japan, 0.005–3% ; Southeast Asia, 2–3% ; and America, 0.7–3.7%. In Japan, the HLA-B*57:01 frequency was 0.005%.

Discussion : In Japan, the HLA-B*57:01 frequency was found to be one in 10,000 people. In addition, we suggest that the screening test should be carried out in Southeast Asia before the administration of abacavir because of the causal relationship between abacavir hypersensitivity and HLA-B*57:01 in Southeast Asia including Thailand and China, which showed the same frequencies as Europe and America. Although the correlation between abacavir hypersensitivity and HLA-B*57:01 is unclear in Japan, we determined that the Japanese carry HLA-B*57:01. If any symptoms such as abacavir hypersensitivity are observed, a screening test should be conducted accumulate clinical data. We should keep in mind that HLA-B*57:01 frequency varies from country to country. A predosing screening test should be considered when the frequency is 1% or higher.

Key words : HLA-B*57:01 frequency, screening test before administration, hypersensitivity to abacavir