

氏名	新原 寛之
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第406号
学位授与年月日	平成25年3月26日
審査委員	主査 教授 熊倉 俊一
	副査 教授 山口 修平
	副査 教授 小林 裕太

## 論文審査の結果の要旨

てんかんや神経痛などの治療に使用されるカルバマゼピンの有害事象として、Stevens-Johnson症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) や薬剤過敏症症候群 (DIHS) など重篤な過敏症が知られている。近年、東南アジアの漢民族の解析により、カルバマゼピン誘発SJSやTENの発症と *HLA-B\*1502* 対立遺伝子との相関が報告され、同疾患の感受性とHLA多型との関連が示唆された。本研究では、カルバマゼピンに起因してSJS、TENまたはDIHSを発症した日本人患者15名と非発症患者33名のHLAを検索し、同薬剤による過敏症の発症に関与するHLAについて検討を行った。その結果、発症群では、HLA-A31、A11、B51が有意に高頻度にみられ、特にA31と強い相関 (オッズ比11) があることが明らかになった。*HLA-B\*1502* については、東南アジアの漢民族の場合と異なり、発症群、非発症群ともに検出されず、人種による差異が示唆された。また、*HLA-B\*1502* と *A31* にコードされるペプチド結合モチーフのアミノ酸配列に構造類似性はないことより、これらHLAを介する抗原提示には両者に共通点はないことを示唆した。更に、患者のリンパ球過敏反応に及ぼすHLA-A31の影響を検討した。薬剤添加リンパ球刺激試験によるリンパ球活性をHLA-A31を有する群と有しない群とに分け比較し、HLA-A31の有無とリンパ球活性化とに有意な相関は認められないことを確認した。これらの結果より、日本人のカルバマゼピンにより誘発される重篤な過敏症の発症に、HLA-A31が強く関連することが明らかになり、かつ、同分子はリンパ球の過剰反応自体には関与しないことが示唆された。カルバマゼピンによる過敏反応に関連する新たなHLAを同定するとともに、過敏症の病態解明並びに発症予防への可能性を示す研究であり、学位授与に値すると判断した。