

研究課題名： ロドデノール誘発性脱色素斑の発症に関与する感受性遺伝子の同定と解析

山形大学医学部皮膚科学講座

鈴木民夫

東京大学大学院理学系研究科

生物科学専攻・理学部生物学科

大橋 順

ロドデノール誘発性脱色素斑（RD 脱色素斑）は、製造販売会社のデータによると、当該化粧品を使用した約 80 万人のうちの約 17,000 人（約 2%）のみに発症している。一般に、同程度の量の薬剤（RD 含有化粧品）を利用した集団であるにもかかわらず、個人によって副作用の出現にばらつき（バリエーション）がある場合、その多くは遺伝成分によって決まる、つまり、RD 脱色素斑の発症の有無は各個人の遺伝的差異によるものと考えられる。そこで本研究では、RD 脱色素斑発症に関連する遺伝的因子を明らかにすることにより、RD 脱色素斑の病態を明らかにし、新規治療法の開発のための基盤を確立することを目的とした。

目的遂行のために、まずは 8 つの共同研究施設の協力により、下記各グループの症例の唾液試料を収集し、DNA を抽出した。その結果、解析可能な DNA が得られた症例数は下記のごとくである。

RD 脱色素斑発症者（Case 群）：230 例

ロドデノールを使用しても白斑が生じなかった健常人(RD-control 群)：136 例

ロドデノールを使用していない健常人。以後 Control 群)：94 例

計 448 症例

次に、この 448 名のサンプルを高密度 SNP チップ（HumanOmni2.5-8 v1.1）で遺伝子型判定を行い、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、その結果を統計解析した。

448 検体のうち血縁者 2 例、および極端に RD 化粧品の使用量の多い症例 1 例、同一人物からの 2 検体による 1 例のデータを削除し、HapMap の JPT（日本人）、CHB（中国漢民族）も含めた主成分分析の外れサンプルを除外し、主成分分析の外れサンプルを除外した。その結果、430 サンプルが残った。そして、偽陽性を減らす操作を行い、1,032,468 SNP を最終的に GWAS に使用した。

統計解析の詳細は省くが、年齢、使用量（本数）のデータがある 259 人(Case 147 人, RD-Control 112 人)を使用して、この 259 人について主成分分析を行い、第 1 主成分と第 2 主成分、第 3 主成分と第 4 主成分を求めた。そして、これら 4 つの主成分、年齢、使用量を調整したロジスティック回帰モデルにより、いくつかの遺伝子で 10^{-6} に近い P 値を認めた（図 1）。

現在それらの遺伝子の皮膚、およびメラノサイトにおける機能解析を行なっている。



図 1. Case と RD-Control (合計 259 人) との GWAS 結果。