

200907003A

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業(ヒトゲノムテーラーメイド研究事業)

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 鎌谷 直之

平成22(2010)年3月

目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究	
鎌谷 直之	3
III. 分担研究報告	
1. 関節リウマチにおける遺伝的多型と薬物、疾患の進行の関連に関する研究	
山中 寿	10
2. 関節リウマチにおけるオーダーメイド医療に関する研究	
谷口 敦夫	16
3. 予測医療としての薬理遺伝学における患者心理の不安解析研究	
斎藤 加代子	20
4. 関節リウマチ自施設データベースに基づく、治療副作用と肺合併症の分析	
三森 明夫	22
5. 高齢者における関節リウマチ薬物治療に関する研究	
高崎 芳成	30
6. 診療所における関節リウマチのオーダーメイド医療の実現性に関する検討	
上田 寛之	36
7. MTHFR 遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済	
分析に関する研究	
株式会社NTTデータ	38
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
V. 班会議プログラム	59

平成 21 年度
厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業(ヒトゲノムテーラーメイド研究事業)
関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	鎌谷 直之	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	客員教授
研究分担者	山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	教授
	谷口 敦夫	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	教授
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	教授
	三森 明夫	国立国際医療センター	第一病棟部長
	高崎 芳成	順天堂大学 医学部 膠原病内科	教授
	上田 寛之	上田診療所	所長

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業(ヒトゲノムテーラーメイド研究事業))
総括研究報告書

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

研究代表者 鎌谷 直之 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 客員教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)における個別化医療を行うためには研究段階から臨床への橋渡しのロードマップ作りが重要である。関節リウマチに用いられる薬物、生物学的製剤、メトトレキサート、スルファサラジンなどのうち、生物学的製剤については遺伝的多型との関連を示唆する結果が得られたものの再確認されていない。メトトレキサート、スルファサラジンについては再確認が行われ、関連は間違いのないものと確認された。しかし、実際に前向き研究で遺伝子解析がどの程度の有用性と関連するかの確認はまだ得られていない状況である。今年度の東京女子医科大学の研究では前向き研究によりスルファサラジンの投与を NAT2 多型に基づいて行うことにより重症副作用が減少する事が示唆された。しかし、個人の遺伝的検査をランダム化して行う事は患者の納得が極めて得られにくい事がわかった。引き続き、MTHFR 遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済分析を行ったところ検査費用の閾値は 34000 円であることが示された。また、東京女子医科大学の研究によりファーマコゲノミクスにおける患者への事前説明や遺伝カウンセリングの対応のための説明文書や DVD の有効性に関するデータが得られた。国立国際医療センターの研究によってスルファサラジン、メトトレキサート使用の脱落率、重要皮膚副作用と NAT2 多型の関連等の有用なデータが得られた。順天堂大学の研究では高齢者における関節リウマチの特性が研究され、臨床検査値異常が多いため治療が不十分で抗リウマチ薬の投与が少なく、疾患活動性のコントロールも不良である事がわかった。また上田診療所の研究によると、一般診療所でもテーラーメイド医療が可能である事がわかった。

研究分担者

山中 寿
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
教授
谷口 敦夫
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
教授
斎藤 加代子
東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授
三森 明夫
国立国際医療センター 第一病棟部長
高崎 芳成
順天堂大学 医学部 膠原病内科 教授
上田 寛之
上田診療所 所長

A.研究目的

現在の医薬品は個人差を考慮しない平均的な集団を対象とした統計的有意差を元に作られているため副作用が出たり効き目が無かったりするなど思うような効果がでないことが多く、治療に影響が出る他、相当の医療費が無駄になっていることが予想される。また、関節リウマチにおいては、早期の適切な治療が大きく予後に影響することがわかってきているが、副作用や効能について個人差のある薬剤が多く、慎重に治療を続けた結果、病状が進行してしまう例が少なくない。医療費の面においても薬剤費による患者負担が増加する傾向にある。それらを解決するために、

テーラーメイド医療の実現化が期待されており、東京女子医科大学でも関節リウマチ分野における研究取り組んできた。その結果、4つの遺伝子検査について妥当性の高い結論を得ることができ、後は前向き研究によるさらなる妥当性の向上、臨床的有用性・経済性の検証、同意取得、遺伝カウンセリングにおける人材不足の解消を行うことで、テーラーメイド医療に必要と言われる4要素「分析的妥当性」「臨床的妥当性」「臨床的有用性」「ELSI」を満たした関節リウマチのテーラーメイド医療が実現する。最終年度にあたっては、大学病院、大病院、診療所において関節リウマチのテーラーメイド医療を実施するための個別の問題点を整理し、その解決法を提示する。

さらに、研究から臨床へ、臨床からさらなる研究へ、という研究と臨床のライフサイクルを踏んだテーラーメイド医療のモデルケースとし、そのノウハウを整理・普及活動を行う。それにより、関節リウマチ、その他の遺伝子検査におけるテーラーメイド医療や、関節リウマチ以外の分野のテーラーメイド医療への取組みが活発化することが期待できる。

B. 研究方法

具体的な研究方法については、核分担研究者の項目を参照していただきたい。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、各医療機関の遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得たうえで行う。新たな薬物を使用するわけではないので治験審査委員会等での審査は必要としない。

C. 研究結果

本研究グループ全体としての本年度の研究による結果を述べる。スルファサラジンの重症副作用については東京女子医科大学での2回の独立した調査により、変異型ハプロタイプについてホモ接合体の個体はスルファサラジンによる副作用、及び重症副作用を起こしやすい事がわかっていた。今年度の東京女子医科大学の研究では前向き研究によりスルファサラジンの投与を

NAT2 多型に基づいて行うことにより重症副作用が減少する事が示唆された。更に、国立国際医療センターの研究では、重症皮疹を示した6例はすべて変異を有するものであった。薬物作用と遺伝的多型の関連が明らかではあっても、それだけでは臨床でテーラーメイド医療を行う事の根拠にはならない。テーラーメイド医療の有用性を示すために、医療経済学的な分析も必要である。そこで、MTHFR 遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済分析を行ったところ、検査費用の閾値は34000円であることが示された。更に、個人のゲノム情報を調べる研究についてはゲノムの倫理指針等があり、日常臨床で行う事はかなり困難なものである。しかし、これらの倫理指針は主として単一遺伝子疾患を念頭に作られたものなので、ファーマコゲノミクスにそのまま応用することには問題がある。東京女子医科大学の研究によりファーマコゲノミクスにおける患者への事前説明や遺伝カウンセリングの対応のための説明文書やDVDの有効性に関するデータが得られた。これにより、ファーマコゲノミクスの検査の説明や遺伝カウンセリングにおいては単一遺伝子病のそれほど厳しい基準は必要な事がしきされた。他にも、順天堂大学の研究では高齢者における関節リウマチの特性が研究され、臨床検査値異常が多いため治療が不十分で抗リウマチ薬の投与が少なく、疾患活動性のコントロールも不良である事がわかった、などの有用な研究成果が得られた。次にテーラーメイド医療を医療全体の中で考えると、今回研究に加盟した大学病院、大病院以外に、診療所などでの実施可能性についてのデータも必要である。今回の上田診療所の研究によると、一般診療所でもテーラーメイド医療が可能である事がわかった。

D. 考察

スルファサラジンの重症副作用とNAT2多型の関連については何度も妥当性が確認されているので間違いない。更に、今回前向き研究でも、これまでの研究を支持する結果が得られた。国立国際医療センターの研究でもこれまでの結果を支持する結果であった。しかも、スルファサラジン

の使用について NAT2 遺伝子の多型を検査する検査法の医療経済学的分析については、本研究において成されており、その妥当性が示されている。MTHFR 遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済分析については、今年度の研究によりおこなわれ、その妥当性が示された事は重要である。また、ファーマコゲノミクスにおける患者への事前説明や遺伝カウンセリングの対応のための説明文書や DVD の有効性に関するデータも次第に整いつつある。個人のゲノム情報を臨床に応用する場合、研究的に行う場合と保険診療の中で行う場合に加え、先進医療として行う可能性も考えられる。

E. 結論

関節リウマチのテーラーメイド医療は大学病院、大病院、診療所などでも実施可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

この研究では新しい治療法を用いない。特に健康に危険と思われる事項は無かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada Y, Kamatani Y, Takahashi A, Matsuda K, Hosono N, Ohmiya H, Daigo Y, Yamamoto K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N. A genome-wide association study in 19 Japanese subjects identified LHX3-QSOX2 and IGF1 as adult height loci. Hum Mol Genet. 2010 Mar 10. [in press]
2. Okada Y, Kamatani Y, Takahashi A, Matsuda K, Hosono N, Ohmiya H, Daigo Y, Yamamoto K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N. Common variations in PSMD3-CSF3 and PLCB4 are associated with neutrophil count. Hum Mol Genet. 2010 Mar 4. [in press]
3. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, Kubo M, Hosono N, Daigo Y, Nakamura Y, Kamatani N. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. Nat Genet. 2010 Mar;42(3):210-5
4. Makarasara W, Kumasaka N, Assawamakin A, Takahashi A, Intarapanich A, Ngamphiw C, Kulawonganchai S, Ruangrit U, Fucharoen S, Kamatani N, Tongsimma S. pHCR: a parallel haplotype configuration reduction algorithm for haplotype interaction analysis. J Hum Genet. 2009 Nov;54(11):634-41.
5. Nuinoon M, Makarasara W, Mushiroda T, Setianingsih I, Wahidiyat PA, Sripichai O, Kumasaka N, Takahashi A, Svasti S, Munkongdee T, Mahasirimongkol S, Peerapittayamongkol C, Viprakasit V, Kamatani N, Winichagoon P, Kubo M, Nakamura Y, Fucharoen S. A genome-wide association identified the common genetic variants influence disease severity in beta(0)-thalassemia/ hemoglobin E. Hum Genet. 2009 Nov 19. [in press]
6. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Kiyohara Y, Tsunoda T, Kamatani N, Iida M, Nakamura Y, Kubo M. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. Nat Genet. 2009 Dec;41(12):1325-9.
7. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka

- K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y. Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2009 Dec;54(12):727-31.
8. Misawa K, Kamatani N. ParaHaplo: A program package for haplotype-based whole-genome association study using parallel computing. *Source Code Biol Med.* 2009 Oct 21;4:7.
9. Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, Kobashigawa T, Mogi M, Kamatani N, Kotake S. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem.* 2009 Nov 1; 108(4):947-55.
10. Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, Usami M, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology.* 2009 Nov; 137(5):1768-75.
11. Kim SR, Saito Y, Itoda M, Maekawa K, Kawamoto M, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Genetic variations of the ABC transporter gene ABCB11 encoding the human bile salt export pump (BSEP) in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(3):277-81.
12. Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis. *Bone.* 2009 Oct; 45(4):627-39.
13. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Kamatani N, Endou H, Yamanaka H. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 (NPT1) sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr 7.[in press]
14. Ng CC, Yew PY, Puah SM, Krishnan G, Yap LF, Teo SH, Lim PV, Govindaraju S, Ratnavelu K, Sam CK, Takahashi A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Mushiroda T. A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma. *J Hum Genet.* 2009 Jul; 54(7):392-7.
15. Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet.* 2009 May; 41(5):591-5.
16. Saito A, Kawamoto M, Kamatani N. Association study between single-nucleotide polymorphisms in 199 drug-related genes and commonly measured quantitative traits of 752 healthy Japanese subjects. *J Hum Genet.* 2009 Jun; 54(6):317-23.

17. Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):368-373. Epub 2009 Mar 30.
18. Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab*. 2009; 27(5):574-83.
19. Nakamura N, Ito K, Takahashi M, Hongo S, Hashimoto K, Kawamoto M, Taniguchi A, Kamatani N, Gemma N. Clinical verification of a combination technology of a loop-mediated isothermal amplification method and an electrochemical DNA chip for personalized medicine. *Clin Biochem*. 2009 Jul; 42(10-11):1158-61.
20. Miyake K, Yang W, Hara K, Yasuda K, Horikawa Y, Osawa H, Furuta H, Ng MC, Hirota Y, Mori H, Ido K, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Takeda J, Maeda E, Yamamoto K, Tokunaga K, Ma RC, So WY, Chan JC, Kamatani N, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet*. 2009 Apr;54(4):236-41.
21. Hotta K, Nakamura T, Takasaki J, Takahashi H, Takahashi A, Nakata Y, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y. Screening of 336 single-nucleotide polymorphisms in 85 obesity-related genes revealed McKusick-Kaufman syndrome gene variants are associated with metabolic syndrome. *J Hum Genet*. 2009 Apr; 54(4):230-5.
22. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol*. 2009 Mar; 36(3):508-11.
23. Tsukada H, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Fujimoto Y, Tsuge M, Takahashi H, Kumada H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2009 May; 136(5):1796-805.e6.
24. Betcheva ET, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Karachanak SK, Zaharieva IT, Vazharova RV, Dimova II, Milanova VK, Tolev T, Kirov G, Owen MJ, O'Donovan MC, Kamatani N, Nakamura Y, Toncheva DI. Case-control association study of 59

candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *J Hum Genet.* 2009 Feb;54(2):98-107.

25. Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):291-2.
 26. Hoshi D, Okamoto H, Kaneko H, Ichikawa N, Terai C, Yamanaka H, Kamatani N. Association of a polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 gene and lupus nephritis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct; 26(5):972-3.
 27. Furuya T, Matsumoto I, Tsuchiya N, Hakoda M, Ichikawa N, Yago T, Higami K, Nanke Y, Sumida T, Kamatani N, Kotake S. Anti-glucose-6-phosphate isomerase, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 genotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct; 26(5):918-21.
 28. Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(2):140-6.
 29. Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N. A polymorphism in the gene encoding the FcγIIIa receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec; 67(12):1791-2.
 30. Ichikawa N, Kotake S, Hakoda M, Higami K, Kawasaki A, Furuya T, Nanke Y, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N. Combining effects of polymorphism of tumor necrosis factor alpha 5'-flanking region and HLA-DRB1 on radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(2):134-9.
 31. Yamazaki K, Takahashi A, Takazoe M, Kubo M, Onouchi Y, Fujino A, Kamatani N, Nakamura Y, Hata A. Positive association of genetic variants in the upstream region of NKX2-3 with Crohn's disease in Japanese patients. *Gut.* 2009 Feb; 58(2):228-32.
 32. Kato T, Nakajima A, Kanno T, Shinozaki M, Gono T, Ichida H, Masuda I, Kamatani N, Hara M. Clinical utility of computed tomographic scanning for the evaluation of lupus profundus in two patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(1):91-5.
2. 学会発表
1. 鎌谷直之 「新薬開発におけるPGx応用の展望」、第一回臨床試験研究会学術集会、東京、2010年1月22日
 2. 鎌谷直之、「大量ゲノムデータの統計処理」、日本癌学会、パシフィコ横浜、2009年10月3日
 3. 鎌谷直之 「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」、遺伝子診療学会、ホテル札幌ガーデンパレス、2009年8月1日

4. 鎌谷直之「全ゲノム遺伝子解析に基づく個人に最適な医療の提供」、日本透析医学会、パシフィコ横浜、2009年6月6日

5. 鎌谷直之「大量ゲノムデータの衝撃と個別化医療」、日本リウマチ学会、グランドプリンスホテル新高輪、2009年4月24日

6. 鎌谷直之「大規模ゲノム多型と表現型データを関連付ける新規アルゴリズムの開発と、妥当性、有用性の検討:2009年度研究計画」、第8回データ解析融合ワークショップ、学術総合センター、2009年3月16日

7. 鎌谷直之「パーソナル医療に向けた統計解析」、骨とリウマチ研究会、京王プラザホテル、2009年1月29日

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

関節リウマチにおける遺伝的多型と薬物、疾患の進行の関連に関する研究

研究分担者 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)の治療は進歩してきたが未だいくつかの問題が残っている。今回はメトトレキサート治療に伴う骨折と、X線所見で評価されたRAの進行に関連する遺伝的多型を解析した。IORRA研究の一環とし50歳以上の女性RA患者731人について骨折を対象に、MTHFRのC677TとA1298Cの遺伝的多型、及びその他の可能性のあるリスク因子を用いCox比例ハザード回帰モデルを用いて行った。25の椎体骨折、90の非椎体骨折が起きたが非椎体骨折はMTX非服用者よりMTX服用者の方が高かった(P=0.011; odds ratio, 1.77; 95% confidence interval, 1.13-2.76)。この他、年齢、罹患期間、HAQは独立に非椎体骨折に関連していた。しかし、MTHFR多型と骨折には関連が見られなかった。更にX線所見で評価されたRAの進行と遺伝的多型の関連については、123人の早期RAについて解析した結果、U02を持ちHLA-DRB1 shared epitope(SE)を持たない患者(U02+SE-)においてLarsenの指標で評価されたRAの進行は最も遅かった。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)は関節に慢性的な炎症を来とし、有効な治療を行わない場合は関節破壊や身体障害に至る疾患である。しかし、最近では以前より遥かに有効な薬物が使用されるようになってきた。依然として大きな問題となっているのが副作用と非有効性である。これらの問題は一部の患者に起きるものであり、個人間の多様性が問題である。個人間の多様性のうち、遺伝的多様性の占める割合は不明であるが、これまでの研究によりそれが大きな役割を果たす事が示唆されている。我々は既にスルファサラジン、メトトレキサートについて、その副作用と有効性に関連する遺伝的多様性を報告しておいた。今回はメトトレキサート治療に伴うRA患者における骨折を調べ、メトトレキサート代謝に関連する代謝酵素、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylene-tetrahydrofolate reductase: MTHFR)遺伝子のC677TとA1298Cの遺伝的

多型とメトトレキサート治療に伴う骨折との関連を調べた。更に、RA患者にとって重大な問題は疾患の進行である。これを客観的に評価する事は容易ではないが、X線所見は最も重視される指標の一つである。今回は、HLA-DRB1の多型とTNFAのプロモーター領域の多型とX線所見で評価されたRAの進行との関連を調べた。

B.研究方法

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylene-tetrahydrofolate reductase: MTHFR)遺伝子のC677T、A1298C遺伝型決定はTaqMan SNP genotypingにより行った。解析はMTX使用、MTHFR多型、及びその他の可能性のあるリスク因子を用いCox比例ハザード回帰モデルを用いて行った。X線所見の評価はLarsen指数により評価した。HLA-DRB1遺伝型はPCR-RFLP法により決定した。

(倫理面への配慮)

当研究プロトコルは、当大学の遺伝子解析に関する倫理審査委員会に提出し、承認が得られている。研究へのエントリーは患者の自由意志に基づいている。

C. 研究結果

1) 女性RA患者におけるMTHFR遺伝子多型と骨折の関連に関する研究

RA患者において低用量メトトレキサート(MTX)治療と病的非椎体性骨折の関連が示唆されている。更に、閉経以降の女性においてメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素

(methylene-tetrahydrofolate reductase: MTHFR) 遺伝子のC677T多型との関連も報告されている。我々は女性RA患者においてMTX使用とMTHFRの多型が骨折のリスクに関係しているかを調べた。IORRA研究の一環とし50歳以上の女性RA患者731人のDNAサンプル、検査データ、および臨床データを得た。MTHFR多型のC677TとA1298Cの遺伝型決定はTaqMan SNP genotypingにより行った。解析はMTX使用、MTHFR多型、及びその他の可能性のあるリスク因子を用いCox比例ハザード回帰モデルを用いて行った。2000年10月から2007年3月までの間の78か月に25の椎体骨折、90の非椎体骨折が起きた。非椎体骨折はMTX非服用者よりMTX服用者の方が高かった (P = 0.011; odds ratio, 1.77; 95% confidence interval, 1.13-2.76)。

C677TとA1298Cの多型は有意に骨折と関連が見られなかった。しかし、MTXの使用、年齢、罹患期間、HAQは独立に非椎体骨折に関連していた。

2) X線所見から見たRAの進行に与えるTNF α の5' 隣接領域、HLA-DRB1の多型の影響
我々はTNF α 遺伝子(TNFA)の上流にある多型がRAのX線的進行に影響するかどうかを調べた。123人の早期RA(罹患期間1年未満)がこの前向き研究に登録した。臨床検査結果(ESR, CRP, RF)は2年間の間2月ごとに評価された。手指、種関節、足趾X線所見によるRAの進行は2年間の間6か月ごとにLarsen指数を評価する事により

行った。HLA-DRB1遺伝型はPCR-RFLP法により決定した。TNFAの5' 隣接部分の-1031, -863, -857 の一塩基多型はRA患者の他、265人の対照人について行った。4つのTNFAアレル(U01, U02, U03, and U04)が同定された。U02を保有するRA患者はコントロールより有意に多かった(P = 0.0025)。手指、手首、足趾のX線写真は1年後では72人、2年後では73人の患者から得られた。HLA-DRB1 遺伝型の解析によるとU02を持ちHLA-DRB1 shared epitope (SE) を持たない患者(U02+SE-) においてLarsenの指標で評価されたRAの進行は最も遅かった(12 か月)。ESR, CRP, RFの値はU02+SE+, U02+SE-, U02-SE+, U02-SE- の4グループ間で違いはなかった。TNFAの上流のプロモーター領域とHLA-DRB1の多型の組み合わせは初期RAのX線所見の進行と関連していた。

D. 考察・E. 結論

今回は、RA患者における骨折と言う重大な出来事と、X線所見より判断したRAの進行に係る遺伝的要因について解析した。MTXの使用は骨折を増加させるという報告があるが、MTXの代謝に影響を与えるMTHFRの遺伝的多型は骨折の発生に影響していなかった。また、TNFAの上流のプロモーター領域の多型とHLA-DRB1の多型の組み合わせはX線の進行に関連していた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1: Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Kawamoto M, Katsumata Y, Gono T, Masuda I, Ikari K, Momohara S, Yamanaka H. Single nucleotide polymorphisms of CD244 gene predispose to renal and neuropsychiatric manifestations with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2010 May 1. [in press]

- 2: Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Sekita C, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Association between GLUT9 and gout in Japanese men. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):932-3.
- 3: Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr 15. [in press]
- 4: Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Masuda I, Katsumata Y, Shinozaki M, Ota Y, Ozeki E, Yamanaka H. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr 12. [in press]
- 5: Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, Andersone D, Badsha H, Baecklund E, Belmonte M, Craig-Muller J, da Mota LM, Dimic A, Fathi NA, Ferraccioli G, Fukuda W, Géher P, Gogus F, Hajjaj-Hassouni N, Hamoud H, Haugeberg G, Henrohn D, Horslev-Petersen K, Ionescu R, Karateew D, Kuuse R, Laurindo IM, Lazovskis J, Luukkainen R, Mofti A, Murphy E, Nakajima A, Oyoo O, Pandya SC, Pohl C, Predeteanu D, Rexhepi M, Rexhepi S, Sharma B, Shono E, Sibia J, Sierakowski S, Skopouli FN, Stropuviene S, Toloza S, Valter I, Woolf A, Yamanaka H; the QUEST-RA study group. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther*. 2010 Mar 12;12(2):R42.
- 6: Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2010 Mar 10. [in press]
- 7: Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y; Study Group for the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis Program. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):723-9. Epub 2010 Mar 1.
- 8: Katsumata Y, Okamoto Y, Shinozaki M, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Dramatic amelioration of pneumatoxis cystoides intestinalis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb 12. [in press]
- 9: Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):574-9.
- 10: Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Kanno T, Nishimura K, Yamada T, Yamanaka H, Hara M. Diagnostic reliability of magnetic resonance imaging for

- central nervous system syndromes in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jan 23;11:13.
- 11: Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan 5. [in press]
- 12: Okamoto H, Yoshio T, Kaneko H, Yamanaka H. Inhibition of NF- κ B signaling by fasudil as a potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):82–92.
- 13: Iwamoto T, Toki H, Ikari K, Yamanaka H, Momohara S. Multiple extensor tendon ruptures caused by tophaceous gout. *Mod Rheumatol*. 2010 Apr;20(2):210–2. Epub 2009 Dec 16.
- 14: Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Hara M, Taniguchi A, Yamanaka H. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):312–3.
- 15: Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Yamanaka H. Human osteoclastogenic T cells and human osteoclastology. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3158–63.
- 16: Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, Momohara S, Hara M, Singh G, Yamanaka H. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):46–53. Epub 2009 Oct 10.
- 17: Nanke Y, Iwatani M, Kobashigawa T, Yago T, Yamanaka H, Kotake S. Radiographic repair in three Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with bucillamine. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):681–6. Epub 2009 Aug 27.
- 18: Saito S, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. The intra-articular efficacy of hyaluronate injections in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):643–51. Epub 2009 Aug 1.
- 19: Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1325–30. Epub 2009 Jul 18.
- 20: Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis. *Bone*. 2009 Oct;45(4):627–39.
- 21: Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 7. [in press]

- 22: Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Chiba J, Yamanaka H, Kotake S. Geranylgeranylacetone, a non-toxic inducer of heat shock protein, induces cell death in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4):379-83. Epub 2009 Jun 13.
- 23: Wakasugi D, Kato T, Gono T, Ito E, Nodera H, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Hara M. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4):437-40. Epub 2009 May 22.
- 24: Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):368-73. Epub 2009 Mar 30.
- 25: Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(5):574-83. Epub 2009 Mar 31.
- 26: Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):898-906. Epub 2009 Mar 30.
- 27: Gono T, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Soejima M, Wakasugi D, Miyawaki M, Tsukahara S, Yamanaka H, Hara M. Selective expression of MHC class I in the affected muscle of a patient with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol*. 2009 Jul;28(7):873-6. Epub 2009 Mar 26.
- 28: Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):508-11. Epub 2009 Feb 4.
- 29: Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):291-2.
- 30: Gono T, Murata M, Kawaguchi Y, Wakasugi D, Soejima M, Yamanaka H, Hara M. Successful treatment for sympathetic storms in a patient with neuro-Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2009 Mar;28(3):357-9. Epub 2008 Dec 20.
- 31: Kawaguchi Y, Ota Y, Kawamoto M, Ito I, Tsuchiya N, Sugiura T, Katsumata Y, Soejima M, Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kuwana M, Yamanaka H, Hara M. Association study of a polymorphism of the CTGF gene and susceptibility to systemic sclerosis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1921-4. Epub 2008 Dec 3.
- 32: Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N,

Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2009;19(2):140-6. Epub 2008 Nov 22.

2. 学会発表

1. 山中 寿「Infliximab/RECONFIRM Study (TNF 阻害療法最新エビデンス)」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
2. 山中 寿「RA の標準治療 Nonbiologic DMARDs」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
3. 山中 寿「RA 患者に対する MTX の使い方」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
4. 山中 寿「関節リウマチの薬物療法2ー生物学的製剤ー」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
5. 山中 寿「関節リウマチ治療の進歩」、第 109 回日本内科学会講演会、東京、2009.4
6. 山中 寿「関節リウマチ治療におけるメトトレキサートの安全な使用法」、第 82 回日本整形外科学会学術総会、福岡、2009.5
7. Hisashi Yamanaka「日本のリウマチ治療の実態とアウトカムの変遷 [IORRA]」、The 4th Asian Congress on Autoimmunity、シンガポール、2009.9
8. Hisashi Yamanaka「Observational Cohort study for RA patients in JAPAN.(IORRA)」、First International Symposium of Clinical Research Center for Rheumatoid Arthritis(CRCRA)、韓国、2009.9
9. 山中 寿「患者の視点から真の治療を考えるーHAQ を意識した治療戦略ー」、第 24 回日本臨床リウマチ学会、盛岡、2009.11
10. 山中 寿「RA 患者の疼痛ーPain VAS から見えるものー」、第 37 回日本関節病学会、横浜、2009.11
11. 山中 寿「関節リウマチにおける TNF 阻害療法ー最近の話題ー」、第 20 回日本リウマチ学会 中国・四国支部学術集会、島根、2009.11
12. 山中 寿「抗 IL-6 受容体抗体は抗 TNF 療法を超えられるか?」、第 137 回日本医学会シンポジウム、東京、2009.12
13. 山中 寿「低分子抗リウマチ薬の現状と新薬開発 (抗リウマチ薬の現状と問題点)」、第 30 回日本臨床薬理学会、横浜、2009.12

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

関節リウマチにおけるオーダーメイド医療に関する研究

研究分担者 谷口 敦夫 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
研究協力者 市川 奈緒美 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准講師

研究要旨

重要な抗リウマチ薬である sulfasalazine と methotrexate についてのオーダーメイド医療の有用性について検討を行った。Methotrexate については、Methylenetetrahydrofolate reductase 遺伝子の多型を組み込んだ治療アルゴリズムを作成し、遺伝学的検査の実施をランダムに行う方法で解析を試みたが、実施が困難であった。遺伝学的検査に基づくオーダーメイド医療の有用性の検討に際しては、遺伝学的検査をランダム化して実施する際に患者の納得が得られやすいようにプロトコルを検討する必要があることが明らかになった。Sulfasalazine については N-acetyltransferase 2 遺伝子のディプロタイプ形に基づく治療アルゴリズムを作成し、その有用性を検討した。この研究では各症例において SSZ 投与前に NAT2 遺伝子のタイピングが行われた。これまでの成績と比較したところ、重症副作用が減少する可能性が示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療は薬物治療が主体であり、なかでも抗リウマチ薬がその中心である。しかし、その効果や副作用の発現に個体差が大きい。このような薬物に対する反応性の個体差に個人の遺伝子の違いが関与している可能性がある。我々は以前から抗リウマチ薬のなかで使用頻度が高い methotrexate (MTX)、および sulfasalazine(SSZ)についての薬理遺伝学的検討を行ってきた。

MTX の効果や副作用発現には葉酸代謝が関与している。したがって、我々は葉酸代謝経路の主要な酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) に着目した。この遺伝子にはアミノ酸置換を伴う一塩基置換 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) である C677T、A1298C 多型があり、C677T 多型が MTX の副作用発現に、A1298C 多型が効果発現に関連することを見出した (Urano W, et al: Pharmacogenetics 2002;12:183)。さらにこれらの

関連性を別の異なる症例群においても確認した (Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383)。

一方、SSZ についてはその代謝酵素である N-acetyltransferase 2 (NAT2) の遺伝子多型に着目した。NAT2 遺伝子には数カ所の多型がありその組み合わせから構成されるディプロタイプ形と酵素活性がほぼ関連するとされる。すなわち、野生型ハプロタイプ(W)と何らかの変異をもつ M 型ハプロタイプの組み合わせにおいて、W をひとつ持てば酵素活性が高く、M/M では酵素活性が低い。われわれはこれまでの検討で M/M 型が重症副作用と関連することを見だし、その再現性も確認している (Tanaka E, et al: J Rheumatol 2002;29:2492, Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383)。

したがって、これらのゲノム情報と表現型の関連性を臨床実地で応用すれば MTX や SSZ をより有効に用いるのではないかと考えられる。

今回の研究はゲノム情報と表現型の関連性に

基づいて、MTX、SSZ による治療アルゴリズムを作成し、その有用性を臨床実地で検証することを目的とした。

B. 研究方法

1.MTX について

1)対象

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の RA 患者で、MTX 使用経験がなく他の抗リウマチ薬の効果が不十分であり、疾患活動性を有する症例が対象である。安全性の確保のために除外基準や中止基準を設定した。

2)治療法

研究に同意した患者はランダムにルーチンケア群と治療介入群(遺伝子型に基づく治療アルゴリズムに沿って治療を行う治療群)に分けられる。治療介入群では後者において治療開始前に患者に MTHFR 遺伝子 C677T, A1298C についての遺伝子型タイピングを行い、遺伝子型によって MTX による肝機能異常等の副作用防止のための葉酸製剤の投与の有無、あるいは MTX 開始量を設定した治療アルゴリズムに沿って治療を行う。ルーチンケア群では遺伝学的検査を行わず、通常の MTX による治療を行う。治療介入群では両群における MTX 治療の有効性や副作用の頻度を比較する。

2.SSZ

治療アルゴリズムを M/M 型には SSZ を投与しない、とした。投与開始前に NAT2 遺伝子タイピングを行い、NAT2 遺伝子のディプロタイプ形にしたがって、SSZ 投与の有無を決定した。治療後の副作用を調査し、これまでに我々が報告した症例群(Tanaka E, et al: J Rheumatol 2002;29:2492,Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383)と副作用の頻度を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京女子医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会で承認された計画に基づいて行われた。

C. 研究結果

1.MTX

2009 年5月から研究を開始した。5例の対象症例に同意取得のために説明を行ったが、いずれも試験参加への同意が得られなかった。このため、アルゴリズムの有効性の検討は行えなかった。

2.SSZ

104 例の症例において SSZ 投与前に NAT2 遺伝子多型が調べられた。NAT2 M/M 型には SSZ は投与されていなかった。この中で全副作用は 11 例(10.6%)に認められ、このうち 8 例(7.7%)が軽症副作用であった。このうち 7 例は SSZ の投与が中止されていたが、副作用自体は軽度の胃腸障害や皮疹であり、軽症であった。重症副作用は 1 例(1.0%)に認められた。これまでに我々が報告した症例群での重症副作用は 2.1%であった。しかし、有意差を呈するには至っていないため、今後さらに症例数を増やす必要がある。

D. 考察

1)MTX

今回の検討では、患者の同意が得られずに症例を組み入れることができなかった。今回予定した検討では、まず同意説明の段階で、これまで MTHFR 遺伝子 C677T 多型の T アレルが副作用と関連していること、A1298C 多型の AA 遺伝子型が投与量の増加と関連していることを説明し、そのうえで、C677T 多型の T アレルを持つ場合には副作用予防のために葉酸を投与する方法があること、A1298C 多型の AA 遺伝子型では開始時の投与量を多く設定する方法があること、ついで研究に同意が得られれば、MTHFR 遺伝子タイピングを行う群と行わない群にランダムに分けられることを説明した。この計画では遺伝学的検査が有用である可能性を説明する一方で、MTHFR 遺伝子タイピングは全例に行われるわけではないことから、患者の同意が得られなかった。今回同意説明を行った患者は5例であるが、いずれも同じ理由であった。このような治療アルゴリズムの検討を行う場合は、遺伝学的検査の

有用性を示す一方で、遺伝学的検査の実施はランダム化せざるをえず、遺伝学的検査の有用性を検証する試験の困難さが示された。しかし、患者は遺伝学的検査そのものの実施には前向きであった。したがって、今後遺伝学的検査を患者の納得が得られやすいように研究の中に組み込んでいく方法を探る必要性があると考えられた。

2) SSZ

MTX で遺伝学的検査実施をランダム化したため症例組み入れが困難であったことを念頭に、SSZ については全例に NAT2 遺伝子タイピングを行い、その結果を今までの検討と比較する方法を採用した。この検討には 104 例が組み入れられた。104 例はいずれも W/W あるいは W/M 型であり、M/M 型には投与されていなかった。したがって、治療アルゴリズムにそって投与が行われていたと考えられる。重症副作用は 1.0%に認められた。これまでの我々の検討では 330 例の SSZ 投与例で 7 例 (2.1%) の重症副作用が認められていた。したがって、SSZ 投与前に NAT2 遺伝子のタイピングを行い、M/M 型に SSZ の投与を避けることによって重症副作用が 2.1%から 1.0%に減少する可能性が示唆された。

我々のこれまでのデータによると、M/M 型の M/M 型の 18.2%が重症副作用を生じていた。NAT2 遺伝子 M/M 型に SSZ を投与しないとすると、重症副作用を 1 例減らすために、重症副作用が生じないにもかかわらず SSZ が投与されない症例が 4.5 例生じる。また、重症副作用を 1 例減らすために必要なタイピング数は 82.5 例である。今後、このようなデータを治療の効率性や医療経済的観点から検討していく必要がある。また、NAT2 遺伝子の遺伝学的検査は SSZ の重症副作用を避けるために有用である可能性があると考えられるが、NAT2 W/W あるいは W/M 型でも重症副作用が生じていることより、NAT2 遺伝子以外の遺伝子の関与も検討する必要があると考えられた。

E. 結論

MTX については MTHFR 遺伝子多型に基づく

治療アルゴリズムの有用性を検証する検討に症例が組み入れられなかった。遺伝学的検査に基づくオーダーメイド医療の有用性の検討には、遺伝学的検査をランダム化して実施する際に患者の納得が得られやすいようにプロトコルを検討する必要性があることが判明した。一方、SSZ については NAT2 遺伝子のタイピングにより NAT2 遺伝子 M/M 型に SSZ の投与を避けることで重症副作用が減少する可能性が示された。現在、厚生労働省先進医療に「NAT2 遺伝子診断に基づく関節リウマチに対するスルファサラジンの個別化投与」を申請中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・Taniguchi A, Urano W, Sekita C, Yamanaka H, Kamatani N: Pharmacogenetic analysis of the adverse events of methotrexate in patients with RA. *Mod Rheumatol* 2008;18(suppl):S69
- ・谷口敦夫: 関節リウマチにおけるオーダーメイド医療 感染・炎症・免疫 2009;39:71-73
- ・Taniguchi A, Urano W, Sekita C, Kamatani N, Yamanaka H: Pharmacogenetic analysis of methotrexate dose in patients with RA. *Mod Rheumatol* 2009;19(suppl):S42
- ・浦野和子, 谷口敦夫: 遺伝子多型による MTX 必要量および副作用の予測 リウマチ科 2009;42:530-534
- ・谷口敦夫: 関節リウマチのファーマコゲノミクス検査 *Vita* 2010;27:56-60
- ・谷口敦夫: メトトレキサート 日本臨牀 2010;68:374-379

2. 学会発表

- ・谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、山中寿、鎌谷直之: Methotrexate の薬理遺伝学的検討 (第52回日本リウマチ学会総会、札幌、2008年)
- ・谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、鎌谷直之: 関節リウマチに対するオーダーメイド医療の試み

第 15 回日本遺伝子診療学会大会(2008 年, 仙台)

・谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、山中寿、鎌谷直之: 関節リウマチにおける methotrexate の肝機能障害についての薬理遺伝学的検討(日本人類遺伝学会第 53 回大会、横浜、2008 年)

・谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、鎌谷直之: 関節リウマチにおける sulfasalazine のオーダーメイド医療の試み(日本人類遺伝学会第 53 回大会、横浜、2008 年)

・谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、鎌谷直之、山中寿: Methotrexate の投与量に関する薬理遺伝学的検討(第 53 回日本リウマチ学会総会、2009 年、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし