

## 「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究

—クローン病の重症化、及びタクロリムスの効果を規定するホスト因子の同定—

研究分担者 松田 文彦 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター教授

### 研究要旨

本研究では、クローン病患者の DNA 検体を収集することによって、タクロリムスの効果を規定したり、また疾患の重症化に関係する遺伝因子を明らかにすることを目的とした。平成 22 年度は健常者対照群約 2700 検体の網羅的ゲノム解析を終了し、さらに得られた膨大なジェノタイプ情報をデータベースに蓄積し、疾患の関連解析の解析基盤を構築した。

### A. 研究目的

クローン病は主として若年者に発症する難治性炎症性腸疾患で、保険適応薬剤に抵抗性の重症例が多数存在する。一方タクロリムスはわが国で開発された免疫抑制剤で、移植後拒絶などに保険承認を得て優れた効果をあげている。また潰瘍性大腸炎に対し現在保険適応に向けて申請中である。しかしクローン病については、その効果が期待されながら患者数が少ないなどの理由で臨床治験の計画はない。

申請者らは平成 19 年度厚生労働省：医療技術実用化総合事業において、「タクロリムスの難治性 CD 治療に向けての臨床試験実施計画に関する研究」をおこ

ない、今回の大規模臨床試験に向けての基礎的検討で、高容量を 30 日間投与することで優れた効果を確認した。

そこで本研究では、タクロリムスの保険適応承認を最終目標として、「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とすると同時に、本分担研究者が中心となって、クローン病患者の重症化、さらにはタクロリムスの効果を規定するホスト因子（遺伝子）を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

(1) 研究期間中に収集したクローン病

患者の末梢血 DNA 検体を用いて、ゲノム状に点在する遺伝子多型の網羅的タイピングをおこなうことを目的とする。本年度は網羅的タイピング（ゲノムスキャン）を健常者対照群について実施し、関連解析の比較対象のゲノム情報をそろえた。

### C. 研究結果と考察

- (1) 前年度に引き続き、公共データベースの情報を集約・分析し、現在までに報告されている関連遺伝子群の情報を集積した。
- (2) イルミナ社の多型アレイを用い、健常者の DNA を用いて網羅的タイピングを実施した。今年度終了までに、約 2700 検体のタイピングを終了し、タクロリムスの効果を規定したり、また疾患の重症化に関する遺伝因子の同定のための対照群のゲノム多型情報を完備した。
- (3) えられた膨大なジェノタイプ情報をデータベースに蓄積し、疾患の関連解析の解析基盤を構築した。

### D. 結論

疾患関連、治療反応性関連遺伝子の同定により、クローン病の治療と予後予測が分子レベルのエビデンスに基づいた個別化医療として行えるようになることを期待している。

### E. 研究発表

#### [論文発表]

1. Hirosawa, K., Kawaguchi, T., Matsuda, F. and Yamada, R. (2010) Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables. *Genet. Epidemiol.* **34**, 543-551.
2. Ohmura, K., Terao, C., Maruya, E., Katayama, M., Matoba, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Tohma, S., Matsuo, K., Tajima, K., Yukawa, N., Kawabata, D., Nojima, T., Fujii, T., Yamada, R., Saji, H., Matsuda, F. and Mimori, T. (2010) Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. **49**, 2298-2304.
3. Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., Matsuda, F., Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K. (2011) The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families. *PLoS One*. **24**, e16081.
4. Terao, C., Yamada, R., Ohmura, K., Takahashi, M., Kawaguchi, T., Kochi, Y., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and

- Genetic Study Consortium, Okada, Y., Nakamura, Y., Yamamoto, K., Melchers, I., Lathrop, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2011) The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* Apr 19. [Epub ahead of print]
5. Nakata, I., Yamashiro, K., Yamada, R., Gotoh, N., Nakanishi, H., Hayashi, H., Tsujikawa, A., Otani, A., Saito, M., Iida, T., Oishi, A., Matsuo, K., Tajima, K., Matsuda, F. and Yoshimura, N. (2011) Association between the SERPING1 Gene and Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese. *PLoS One.* **19**, e19108.
6. Terao, C., Ohmura, K., Katayama, M., Takahashi, M., Kokubo, M., Diop, G., Toda, T., Yamamoto, N., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Shinkura, R., Shimizu, M., Gut, I., Heath, S., Melchers, I., Manabe, T., Lathrop, M., Mimori, T., Yamada, R. and Matsuda, F. (2011) Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis - A genome-wide study combined with immunological analyses. *PLoS One.* In the press.

**F. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)**

該当なし。

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>佐藤俊哉</u>	ノンコンプライアンスの調整, 疫学研究のデザイン, 疫学研究におけるバイアス, 発生割合・発生率・有病率, 曝露効果の指標, オッズ比に関する推測, リスク比・リスク差に関する推測, 交絡と交絡の調整	丹後俊郎、小西貞則編	医学統計学の事典	朝倉書店	東京	2010	54-57, 84-87, 88-89, 90-91, 92-93, 94-95, 96-97, 98-101

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Masuda S, Inui K, Chiba T</u>	Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis.	J Clin Gastroenterol		(in press)	2011
<u>Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Chiba T</u>	Tacrolimus: rescue therapy or experimental for severe ulcerative colitis?	Aliment Pharmacol Ther	33	413-414	2011
<u>Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T</u>	Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease. -importance of evaluation of small intestinal permeability-	Inflamm Bowel Dis	17	E23-5	2011
<u>Matsumura K, Nakase H, Chiba T</u>	Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet's Disease.	Inflamm Bowel Dis	16	188-189	2010
<u>Akitake R, Nakase H, Tamaoki M, Ueno S, Mikami S, Chiba T</u>	Modulation of Th1/Th2 balance by Infliximab Rescues Postoperative Occurrence of Small-Intestinal Inflammation Associated with Ulcerative Colitis.	Dig Dis Sci.	55	1781-4	2010

Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T	Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus.	J Gastroenterol Hepatol	25	886-891	2010
Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S.	Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase 2, placebo-controlled trial.	Inflamm Bowel Dis	16	731-733	2010
Watanabe T, Chiba T.	Defective interleukin-10 signaling in human inflammatory bowel disease. (Selected Summary).	Gastroenterology	138	2016-8	2010
Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T	Heat shock protein 47 can be a new target molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease.	Inflamm Bowel Dis	16	2004-6	2010
Yamamoto S, Nakase H, Chiba T	Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis.	Aliment Pharmacol Ther	31	677-678	2010
Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T	Low Prevalence of CMV Infection in Patients with Crohn's Disease in Comparison with Ulcerative colitis-Effect of different immune response on prevalence of CMV infection-.	Dig Dis Sci	55	1498-9	2010
Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Chiba T	Cytomegalovirus affects clinical outcome of infliximab therapy on patients with ulcerative colitis refractory to tacrolimus.	Aliment Pharmacol Ther.	32	510-511	2010
Yoshino T, Nakase H, Honzawa Y, Matsumura K, Yamamoto S, Takeda Y, Ueno S, Uza N, Masuda S, Inui K, Chiba T	Immunosuppressive effects of tacrolimus on macrophages ameliorate experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis	16	2022-33	2010

Sato K, <u>Sato T</u> , Furuse J, Kasugai H, Konishi M, Kosuge T, Saito A, Sasaki Y, Takasaki K, Okusaka T	Conundrum for randomized controlled trials: Experience from a small hepatocellular carcinoma trial	Japanese Journal of Clinical Oncology	40	949-953	2010
Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, <u>Sato T</u> , Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, <u>Chiba T</u>	Clinical features of biochemical cholestasis in patient with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation	Journal of Viral Hepatitis	17	481-487	2010
Terao, C., Ohmura, K., Katayama, M., Takahashi, M., Kokubo, M., Diop, G., Toda, T., Yamamoto, N., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Shinkura, R., Shimizu, M., Gut, I., Heath, S., Melchers, I., Manabe, T., Lathrop, M., Mimori, T., Yamada, R. and <u>Matsuda, F.</u>	Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis - A genome-wide study combined with immunological analyses.	PLoS One.		(in press)	2011
Nakata, I., Yamashiro, K., Yamada, R., Gotoh, N., Nakanishi, H., Hayashi, H., TsujiKawa, A., Otani, A., Saito, M., Iida, T., Oishi, A., Matsuo, K., Tajima, K., <u>Matsuda, F.</u> and Yoshimura, N.	Association between the SERPING1 Gene and Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese.	PLoS One.	19	e19108.	2011

Terao, C., Yamada, R., Ohmura, K., Takahashi, M., Kawaguchi, T., Kochi, Y., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Okada, Y., Nakamura, Y., Yamamoto, K., Melchers, I., Lathrop, M., Mimori, T. and <u>Matsuda, F.</u>	The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population.	Hum. Mol. Genet.	Apr 19. [Epub ahead of print]		2011
Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., <u>Matsuda, F.</u> , Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K.	The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families.	PLoS One	24	e16081	2011
Ohmura, K., Terao, C., Maruya, E., Katayama, M., Matoba, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Tohma, S., Matsuo, K., Tajima, K., Yukawa, N., Kawabata, D., Nojima, T., Fujii, T., Yamada, R., Saji, H., <u>Matsuda, F.</u> and Mimori, T.	Anti-citrullinated peptide antibody- negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford).	49	2298-2304	2010
Hirosawa, K., Kawaguchi, T., <u>Matsuda, F.</u> and Yamada, R.	Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables.	Genet. Epidemiol.	34	543-551	2010



