

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

## 全ゲノム・エピゲノム解析を用いた炎症性腸疾患の包括的解析および治療戦略の確立

研究協力者 本谷 聡 JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター 主任部長

研究要旨：炎症性腸疾患は遺伝的要因、環境要因が関係する多因子疾患である。全ゲノム関連解析が世界中で行われ、多くの関連領域が報告され、遺伝的背景が明らかになりつつある。しかし個々の関連領域遺伝的寄与率は低く、環境要因との交互作用、遺伝子発現量への影響など多面的な解析が病態解明に必要である。環境要因・遺伝的要因の両視点からエピゲノム研究は注目を浴びているが、スタディデザインの難しさが残されている。本研究は同一患者内の薬剤応答状況と比較し、投薬効果による薬剤応答関連 DMR を同定する。また、一次無効群、二次無効群、長期有効群としてみたときの遺伝的背景の違いを、同薬剤応答性 GWAS にて同定する。二つの解析を比較検討することで環境要因(薬剤)と遺伝的要因、その交互作用を含む多面的な意義づけが可能である。

本発表は研究計画を紹介し、調査研究班に研究協力を呼びかけた。

### 共同研究者

山崎 慶子 ( (独)理化学研究所 統合生命医科学研究センター 基盤技術開発研究グループ)

梅野 淳嗣 (九州大学大学院病態機能内科学消化器研究室)

江崎 幹宏 (九州大学大学院病態機能内科学消化器研究室)

高添 正和 (東京山手メディカルセンター 炎症性腸疾患センター)

鈴木 康夫 (東邦大学医療センター 佐倉病院 内科学講座 消化器センター)

久保 充明 ( (独)理化学研究所 統合生命医科学研究センター 基盤技術開発研究グループ)

我々は全ゲノム関連解析を用いて、IBD 関連遺伝子を同定してきた。本研究では従来法に加え、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムエピゲノム解析を行い、薬剤応答性関連マーカーを探索する。両解析を比較することで、環境要因と遺伝的要因の相互作用を含めた包括的検討を行い、IBD の病態解明、オーダーメイド医療確立へと繋げる。

### B. 研究方法

下記2つのアプローチ方法をとる予定である。

1. ゲノム・エピゲノム変化を含む IBD 網羅的遺伝背景解明

(共同研究者らが行っていた全ゲノム関連解析の発展型研究)

2. IBD と抗 TNF 抗体製剤反応メカニズムの解明

a) 全ゲノム関連解析を用いた抗 TNF- 抗体製剤反応性関連領域の同定

b) 前向きコホートをを用いた薬剤感受性メチル化領域の同定

### A. 研究目的

炎症性腸疾患 (IBD) はクローン病、潰瘍性大腸炎に分類される難治性疾患であり、病態は不明なところが多い。近年開発された抗 TNF 抗体製剤は IBD に卓越した治療効果を持つ一方、薬効や不適応性等に個人差があり、オーダーメイド医療の確立が求められている。

(多因子疾患とエピゲノム的変化を調べるためのテストスタディ。抗 TNF- 製剤反応性に限定し、目的と着地点を明確化)

(倫理面への配慮)

ゲノム検体収集は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省 厚生労働省 経済産業省、平成25年2月8日全部改正)」に即して行う。

本計画は分担研究者、共同研究者所属機関倫理委員会にて承認済みもしくは申請中である。

#### C. 研究結果

演者である共同研究者から研究の実験系が構築できても検体が少なく、遂行が困難であることが訴えられた。

#### D. 考察

調査班から研究の必要性は認知されつつも、予算面、ヒトゲノム研究の倫理的配慮、収集のための体制づくりなどの現実的な問題が指摘された。

#### E. 結論

検体収集の体制作りは調査班に委ねることとなった(予算面含め)。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

1) Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Hirano A, Johnson T, Morizono T, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamada T, Suzuki Y, Tanaka H, Motoya S, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Matsui T, Matsumoto T, Iida M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M : A

genome-wide association study by using imputed genotypes identifies a susceptibility locus for Crohn's disease in a Japanese population. The American Society of Human Genetics) 61th Annual Meeting. SanDiego, 2014年10月19日.

2) 山崎 慶子: IBD Genetics 『炎症性腸疾患関連遺伝子解明の現状と将来展望』第6回 日本炎症性腸疾患研究会学術集会 品川, 2014年12月14日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

本課題は文科省科研費 基盤研究(B)「全ゲノム・エピゲノム解析を用いた炎症性腸疾患の包括的解析および治療戦略の確立」(課題番号 [26293180] (平成26-28年度))より助成を受けている。