

## 「日本人 IBD におけるチオプリンの早期白血球減少と脱毛は NUDT15 遺伝子多型で予測可能である」

研究協力者 木内 喜孝 東北大学高度教養教育学生支援機構・臨床医学開発室 教授

### 研究要旨：

チオプリンは炎症性腸疾患（IBD）における有用な治療選択肢であるが、投与後早期に発症する白血球減少症や脱毛などの副作用が問題となる。本研究では日本人 IBD において NUDT-R139C 遺伝子多型により、チオプリン投与後早期に発症する白血球減少と脱毛が予測可能であることを確認した。

### 共同研究者

角田洋一（東北大学病院消化器内科）  
遠藤克哉（東北大学病院消化器内科）  
志賀永嗣（東北大学病院消化器内科）  
黒羽正剛（東北メディカルメガバンク）  
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

者でのチオプリン関連白血球減少および脱毛との関連を検討した。

### B. 研究方法

東北大学病院消化器内科に炎症性腸疾患で通院歴がありチオプリン投与歴がある患者のうち、遺伝子研究音書面で同意を得られた 142 名を対象とした。NUDT-R139C 多型はカスタム Taqman®ジェノタイプングアッセイを使用した。チオプリンによる白血球減少については、投与前、投与後 8 週以内での最低値、投与期間中での最低値を診療録から収集した。また、脱毛に関しては、自覚的なものではなく、他覚的に明らかに脱毛があり特に女性においてはカツラなどの対応が必要な程度の重度のものについて検討した。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いた遺伝子解析については、国の指針を厳守し、また東北大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

投与後 8 週間以内に白血球が 3000 以下まで減少した症例は NUDT-R139C 多型が C/C 群で 1/107 例（0.93%）、C/T で 4/23 例（17.4%）、T/T で 5/5 例（100%）であった。また、白血

### A. 研究目的

チオプリン製剤（アザチオプリン・6MP）は炎症性腸疾患の治療、とくに寛解状態の維持にエビデンスがある薬剤で古くから使用されている安全な薬剤である。しかし、一部の患者で発生する白血球減少は重症化すると入院治療を要し、場合によっては致命的になる重大な副作用である。また、同じく副作用の一つである脱毛は、入院や治療の必要性はないものの、回復に時間がかかり、美容的な問題は特に女性において問題になる。これらの副作用が、患者側・医師側のいずれにおいても心理的にチオプリン治療導入の妨げとなっている。以上から、事前にチオプリンの副作用が出現するかどうかを予測可能なコンパニオン診断法の確立が期待されていた。2014 年 9 月に韓国人クローン病でチオプリン関連白血球減少と NUDT15-R139C 多型との強い相関が確認された。そこで日本人炎症性腸疾患患

球が2000以下まで低下した例はすべてT/T群のみであり、逆にT/T群全例が2000以下まで低下した。この5例全例で早期に重度の脱毛を確認しているが、それ以外で早期の重度の脱毛は確認されなかった。一方で遅発性の白血球減少ではあきらかな有意差は確認されなかった。

#### D. 考察

韓国人と日本人では遺伝的背景が近く、疾患感受性遺伝子の多くは共通すると考えられているが、最近では、その違いも明らかになりつつある。しかし、本検討では日本人においてもNUDT-R139C遺伝子多型が、早期の白血球減少を規定していることが確認された。

NUDT-R139Cは、欧米人での相関もあるが、そのアリル頻度が低いことから、よりアジア人での影響が強いと考えられた。早期の白血球減少に比較し、遅発性の白血球減少ではこの遺伝子多型は相関がなく、遅発性白血球減少には早期で発生するものと違う発症メカニズムが関連していることが示唆された。

#### E. 結論

NUDT-R139C遺伝子多型によって日本人炎症性腸疾患におけるチオプリン関連早期白血球減少と脱毛の発症が予測可能であると考えられた。今後、コンパニオン診断法として臨床応用されることが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし