

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

的確な診断・治療の確立プロジェクト—バイオマーカープロジェクト総括

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学内科学（消化器内科） 教授

研究要旨：本年度潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討および炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する検討のための多施設共同研究が開始されている。今後症例を蓄積し、成果を平成 28 年度に公表予定である。

共同研究者

長沼 誠（慶應義塾大学）
仲瀬 裕志（京都大学）
中村 志郎（兵庫医科大学）
安藤 朗（滋賀医科大学）
角田 洋一（東北大学）

- 1 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討（課題研究者 慶應義塾大学 長沼誠、金井隆典）
- 2 炎症性腸疾患病態における MEFV 遺伝子変異の意義（課題研究者 京都大学 本澤有介）
- 3 炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する基礎的および臨床的検討（課題研究者 兵庫医科大学 高川哲也、中村志郎、滋賀医科大学 安藤朗、東北大学 角田洋一）

A. 研究目的

炎症性腸疾患の疾患活動性を評価することは患者の治療、長期予後などを検討する上で重要である。また現在の治療指針における治療薬として 5-アミノサリチル酸製剤、栄養療法、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、免疫抑制剤、生物学的製剤などがあるが、その治療効果や副作用を予測するマーカーの開発は重要である。新規の病態解明、バイオマーカー開発に関するプロジェクトは他研究班（渡辺班）にて行われているため、本プロジェクトでは既存・既報のバイオマーカー・遺伝子を対象として、的確な診断・治療の確立のためのバイオマーカー探索の意義・妥当性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

本年度本プロジェクトは 3 つの課題について研究が企画、遂行された。

（倫理面への配慮）

本研究における個人情報の匿名化を厳密に行う。多施設共同研究におけるデータ移送は連結匿名化により取り扱い、データ解析機関において、データ元の個人情報が漏洩しないように十分配慮する。

C. 研究結果

潰瘍性大腸炎バイオマーカーのプロジェクトについては平成 27 年度は前年度のプロトコール作成に引き続き、院内倫理委員会への申請およびカルプロテクチン測定業者の選定、共同研究締結の手続きを行い、現在 351 例の登録が行われている。本試験は平成 28 年

3月で登録を終了し、その後解析を行い、平成28年度中には成果を報告予定である。

また平成27年度第2回総会において炎症性腸疾患病態におけるMEFV遺伝子変異の意義について主に個別研究の発表がなされた。

さらに炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用とNUDT15遺伝子多型との相関性に関する臨床的検討に関する発表がなされ、現在多施設共同研究が開始されている。またNUDT15 Knockout cellsを用いたNUDT15遺伝子変異からチオプリン誘発性白血球減少症に至る分子メカニズムの解明もなされた。

D. 考察

潰瘍性大腸炎バイオマーカーの小プロジェクト研究は多施設で大規模な対象症例を解析することにより、潰瘍性大腸炎に対するバイオマーカー・予後因子としてのカルプロテクチンの意義について明らかにすることを目的としてプロトコル作成を行なっている。現在登録状況は順調であるが、今後さらなる登録数の増加を目指している。

NUDT15遺伝子多型は2014年に韓国人IBD患者を対象としてチオプリンによる白血球減少症のゲノムワイド相関解析が行われ、NUDT15遺伝子のR139C多型(以降NUDT15遺伝子型)が強い相関を示すことが報告された。本プロジェクト研究において日本人IBD患者を対象とした研究が行われ、2つの施設から遺伝子多型の変異アリルをホモ接合で保有する患者全例で、高度の白血球減少をきたしていること、ヘテロで保有する患者でも白血球減少の頻度が高く長期に薬剤を継続できないことを確認し報告した。しかし、本研究は対象症例数が少数例と限定的であり、さらなる確認が必要であると考えられ、本プロジェクトが開始された。今後他施設による症例の積み重ねによる質の高い研究を行う予定である。

E. 結論

現在3つのプロジェクト研究は円滑に開始もしくは進行しており、来年度末には一定の成果が得られるものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naganuma M, Hosoe N, Kanai T, Ogata H. Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. Korean J Intern Med. 30(3):271-8. 2015.
2. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(1):37-45. 2015.
3. Wada Y, Hisamatsu T* Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. Clin Nutr. 34(6):1202-9. 2015.

2. 学会発表

1. Makoto Naganuma, Yasushi Iwao, Nagamu Inoue, Katsuyoshi Matsuoka, Tadakazu Hisamatsu, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai. Diagnosis of ulcerative colitis-associated intraepithelial neoplasia using magnifying endoscopy. DDW2015、米国 2015年5月.
2. Keiichiro Saigusa, Tadakazu Hisamatsu, Mari Arai, Hiroki Kiyohara, Shinya Sugimoto, Kiyoto Mori, Kozue Takeshita, Kosaku Nanki, Makoto Naganuma, Tatsuya Takeshita, Yoshihiro Nakazato,

Tomoharu Yajima, Nagamu Inoue,
Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori
Kanai.

Usefulness of the Icerative Colitis
Endoscopic Index of Severity for
evaluating scopic activity of cerative
colitis patients treated with
infliximab. DDW2015、米国 2015 年 5
月.

3. 新井万里, 長沼誠, 金井隆典.
臨床的寛解潰瘍性大腸炎患者における
Ulcerative Colitis Endoscopic Index of
Severity (UCEIS) による中長期予後の検
討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、2015
年 5 月.

4. 長沼誠、岩男泰、金井隆典.
潰瘍性大腸炎合併大腸癌初期病変の内視
鏡像の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡
学会、愛知、2015 年 5 月.

5. Tadakazu Hismatsu, Nobukazu Ono, Akira
Imaizumi, Maiko Mori, Hiroaki Suzuki,
Michihide Uo, Masaki Hashimoto, Makoto
Naganuma, Katsuyoshi Matsuoka, Shinta
Mizuno Mina T. Kitazume, Tomoharu
Yajima, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao,
Toshifumi Hibi, Takanori Kanai.
Decreased Plasma Histidine Level
Predicts Risk of Relapse in Ulcerative
Colitis. ACG 2015、米国、2015 年 10
月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1 . 特許取得
該当せず
- 2 . 実用新案登録
該当せず
- 3 . その他
該当せず