

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

**炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と
NUDT15 遺伝子多型との関連性に関する多施設共同研究 (MENDEL Study)**

研究協力者 角田洋一 東北大学病院・消化器内科 助教
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：

炎症性腸疾患における有用な治療選択肢であるチオプリン製剤において、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 NUDT-R139C 遺伝子型で規定されていることが明らかになったことから、全国の専門施設での多施設での後ろ向き確認研究を行うこととした。

共同研究者

内藤健夫（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）
木村智哉（東北メディカルメガバンク）
志賀永嗣（秋田大学消化管内科）
遠藤克哉（東北大学病院消化器内科）
安藤朗（滋賀医科大学消化器内科）
鈴木康夫（東邦大学 佐倉病院）
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

きることを意味している。

本研究では、全国的な過去のチオプリン製剤による重篤な副作用との関連性を、実際に受託検査として運用を開始しながら確認し、臨床応用を目指す。また、例外症例の遺伝的背景の検討や、他の炎症性腸疾患治療薬の不耐性との関連性もあわせて検討する。

B. 研究方法

全国の研究参加施設において、倫理委員会の承認ののち、通院中の患者で以下の条件を満たしたものを対象とする。①書面で遺伝子研究に関する同意を得られている、②炎症性腸疾患としての診断がなされている、③チオプリン、5 ASA、抗 TNF α 抗体製剤での治療歴が一度でもある。対象患者より末梢血を採取し、LSI メディエンス社で DNA 抽出と、NUDT15 R139C 多型の同定を TaqMan 法を用いて行う。検査結果と DNA 検体を東北大学に集積し、R139C 多型と各種薬剤の副作用との相関解析と、他の遺伝的背景がないか全ゲノム解析を行う。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いた遺伝子解析であり、国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

A. 研究目的

クローン病・潰瘍性大腸炎のいずれの炎症性腸疾患の治療でも重要で有効な薬剤であるチオプリン製剤は、以前からその不耐性が問題になっている。とくに、一部の患者で発生する白血球減少症は時に重症化し、重篤な副作用となる。また、完全に毛髪が抜け落ちる「全脱毛」の副作用もあり、これは患者側がとくに服用をためらう理由となっている。最近の研究で、白血球減少症が NUDT15 遺伝子の R139C 多型と相関するという報告があった。日本でも同様の相関と、さらに脱毛はほぼ完全に相関する可能性が示された。このことは、事前にこの多型を調べることで、患者側の服用への不安感が解消され、さらに白血球減少による入院などを回避で

と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を厳守し、また実施責任施設である東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て行っている。また、各研究参加施設でも、東北大学の倫理申請に基づき、各施設での倫理委員会の承認を得てから参加を行っている。

C. 研究結果

東北大学での先行研究では、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。

T/T 群は全例で重篤な白血球減少と脱毛があり全例チオプリンは中止されているが、C/T 群は、白血球減少症の頻度が高めで中止率も高いが、一部の症例では長期の継続投与ができています。継続投与できている症例は、C/C 群よりも優位に少ない維持投与量が使用されていた。

D. 考察

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。また新たに脱毛もこの遺伝子多型で決定されていることも判明した。また、投与量の調整を行うことで、C/T 群でも安全に使用できる可能性が示されたことから、本遺伝子多型を事前に調べることで、チオプリンの適切で安全な投与方法が確立できる可能性がある。

現在は多施設の検体での検討を開始したところである。

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。多施設での検討を加え、臨床応用を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kakuta Y, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimsoegawa T, NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD, Pharmacogenomics J., 2015 June

2. 学会発表

Naito T, Kakuta Y, Onodera M, Kimura T, Kuroha M, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimosegawa T., Genotyping of NUDT15 R139C Could Be a Companion Diagnostic Test for Thiopurine-Induced Leucopenia and Hair Loss in Japanese Patients With IBD, Digestive Disease Week 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特願 2015-91401