

## 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：平成26年-28年度の3年間で、バイオマーカープロジェクトは1 便中カルプロテクチン・便鮮血定量のバイオマーカーとしての有用性、2 炎症性腸疾患診断・疾患活動性評価における、MEFV 遺伝変異検索の意義、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 遺伝子多型との関連、4 CAP 治療効果予測因子としての温感と皮膚血流量測定の意義について研究がされた。

### 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5つの課題について研究が企画、遂行された。

- 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
- 2 炎症性腸疾患病態におけるMEFV 遺伝子変異の意義
- 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

4 日本人IBD患者のチオプリン関連副作用予測におけるNUDT15 遺伝子多型の優位性（FTO 及びRUNX1 遺伝子との比較）

5 CAP 治療効果予測因子としての温感と皮膚血流量測定の意義

（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1 便中カルプロテクチンと内視鏡活動度との関係の検討については平成27年12月の段階で382例、2 便中カルプロテクチンと長期予後との関係の検討については461例の登録（12施設）が行われている。

本試験は一部研究参加施設の倫理委員会承認通過が遅れたこともあり、登録期間を平成29年1月まで延長した。その後解析を行い、平成29年度中には成果を報告予定である。

またMEFV 遺伝子変異の意義に関する研究は炎症性腸疾患において約20%の症例で変異がある

こと、クローン病肛門病変・凶作・瘻孔例で変異が多いことが示された・

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研究は、主研究施設である、東北大学が AMED の研究費を取得し、検査キットプロジェクト、DNA バンキングの構築、データシェアリングなどの各プロジェクトを精力的に遂行している。バイオマーカープロジェクトとの関与における研究では、多施設共同研究で、炎症性腸疾患患者における NUDT15 遺伝子多型の評価を行っている。現在 1104 症例が集積され、対象患者において、Hetero 変異が約 18、Homo 変異 (T/T) が約 3% 存在すること脱毛の 100%、白血球減少の大部分で T/T ホモ変異を有することなどを明らかにした。また近年韓国の GVAS 研究より、FTO や RUNX1 がチオプリン製剤の副作用に関与する報告がされたが、本邦の検討では、FTO や RUNX1 遺伝子多型と副作用発現に有意差が得られなかった。

CAP 治療効果予測因子としての温感と皮膚血流量測定の意味については、多施設共同研究に関する proposal が平成 28 年度になされた。

#### D. 考察

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現在登録が終了し、今後便中カルプロテクチン、便鮮血定量と内視鏡活動度との関連、長期予後との関連についてデータ解析し、成果を公表予定である。

MEFV 遺伝子変異の意味については単施設の研究において、疾患活動性のバイオマーカーになる可能性が示され、今後より多くの症例を集積するために、多施設共同研究により評価がなされることが期待される。

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。プロジェクト研究により脱毛、高度骨髄抑制は NUDT15 遺伝子の Homo 変異と関連があることが示され、今後臨床性能試験を行うこと、可能な特許を取得すること、最終的に薬事承認を取得することが目標である。

#### E. 結論

来年度以降も本研究プロジェクトは新規研究班で継続していく予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

各章参照

##### 2. 学会発表

各章参照

#### 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