

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)

研究分担者 中村志郎 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門 教授

研究要旨：*NUDT15* p.Arg139Cys 遺伝子多型は、チオプリン誘発性白血球減少症と全脱毛予測の強力なマーカーであるが、昨年報告された 2 つの論文によりそれ以外にも強い相関を示す遺伝子が示唆されている。そこで我々はその *NUDT15* 遺伝子の p.Val18_Val19insGlyVal、p.Val18Ile、p.Arg139Cys、p.Arg139His、また *FTO* 遺伝子の p.Ala134Thr と *RUNX1* 近傍の Noncoding variant の合計 6 つの多型とチオプリン関連副作用について検討した。我々の検討では *NUDT15* p.Arg139Cys のみ有意な相関を認め、日本人の副作用予測においてこの genotyping が最も優先されるべきであることが示唆された。

共同研究者

高川哲也¹、佐藤寿行¹、角田洋一²、西尾昭宏¹、河合幹夫¹、上小鶴孝二¹、横山陽子¹、木田裕子¹、宮崎孝子¹、樋田信幸¹、堀 和敏¹、池内浩基³、中村志郎¹

1. 兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 内科部門
2. 東北大学 消化器内科
3. 兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 外科部門

A. 研究目的

NUDT15 p.Arg139Cys 遺伝子多型以外にチオプリン誘発性白血球減少症と全脱毛予測の強力な Genetic marker が存在するか調べるため 2016 年に報告された他の遺伝子多型との相関性を日本人 IBD 患者で検討する。

B. 研究方法

当院の IBD 患者の中で同意の得られた被験者の末梢血より DNA を抽出し、Sanger 法あるいは Taqman 法で genotype を解析する。本研究はヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会より承認を受けている。(倫ヒ 322)

C. 研究結果

160 名の IBD 患者由来の DNA を解析した

が、*NUDT15* p.Arg139Cys 遺伝子多型は我々のサンプルでも過去の論文と同様な非常に強い相関性を認めた。T/T genotype であれば 8 例中 8 例において投与 3 週間前後より重症の白血球減少症か全脱毛を呈し、これら副作用の予測における強力な genome marker である。一方 2016 年に報告された *NUDT15* 遺伝子の p.Val18_Val19insGlyVal、p.Val18Ile、p.Arg139His、また *FTO* 遺伝子の p.Ala134Thr と *RUNX1* 近傍の Noncoding variant においては有意差を認めなかった。

D. 考察

NUDT15 遺伝子 p.Val18Ile においてはヘテロ口の 2 名中 2 名とも晩期白血球減少症を呈していた。解析数が大きくなればこの多型も有意差が出る可能性があるがリスクアレルの頻度が 1.8% でリスクホモは数千人に 1 人となり、*NUDT15* p.Arg139Cys のリスクホモに比べ頻度はかなり低い、*NUDT15* p.Arg139Cys により 100% 副作用を予測できるわけではなく、希にこのような多型で副作用を呈する可能性があることを示唆している。今後サンプル数を多くして検討が望まれる。

E. 結論

日本人 IBD 患者において依然 *NUDT15* p.Arg139Cys が副作用予測の強力なマーカーであり、この genotyping で重篤な副作用が予防でき今回検討した他の遺伝子多型より最優先して調べられるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし