

## NUDT15 R139C ヘテロ接合体 IBD 患者におけるチオプリン維持量と目標 6-TGN 値の検討

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 R139C 遺伝子多型により、チオプリン誘発性早期白血球減少症と全脱毛が予測可能となった。この強力な genetic marker をどう治療に活用するか検討する為、C/C 通常型、C/T ヘテロ症例における MCV 値の変動、寛解維持期のチオプリン量及び 6-TGN 値を解析した。C/T では有意に多くの患者が MCV>100 を達成し、また寛解維持期のチオプリン量は C/C では 1.442mg/kg に対し、C/T では 0.839mg/kg と有意に低く、また寛解維持期の 6-TGN 値は C/C 344.5 で、C/T 193 と有意に低かった。C/T では少量で有効な可能性があり治療戦略にも NUDT15 genotype は活用できると思われる。

### 共同研究者

高川哲也<sup>1,2</sup>、角田洋一<sup>3</sup>、佐藤寿行<sup>1</sup>、藤森絢子<sup>1</sup>、小柴良司<sup>1</sup>、藤本晃士<sup>1</sup>、河合幹夫<sup>1,2</sup>、上小鶴孝二<sup>1</sup>、横山陽子<sup>1</sup>、木田裕子<sup>1</sup>、宮寄孝子<sup>1</sup>、樋田信幸<sup>1</sup>、渡辺憲治<sup>1,2</sup>、池内浩基<sup>4</sup>、中村志郎<sup>1,2</sup>  
1. 兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 内科部門  
2. 兵庫医科大学 腸管病態解析学  
3. 東北大学 消化器内科  
4. 兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 外科部門

6-TGN 値を採用した。アロプリノール投与症例は除外された。Genotyping は当科で、あるいは Mendel study を経て LSI メディエンスで Taqman SNP genotyping assay により行われた。(兵庫医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会：倫ヒ 322 号)

### A. 研究目的

NUDT15 遺伝子 R139C 多型は、チオプリン誘発性の早期白血球減少症や全脱毛といった副作用を予測できる強力な genetic marker であるが、この marker を治療にもどう活用し、個別化医療に繋がれるかが今後の検討課題の 1 つである。特に日本人で 5-6 人に 1 人の割合の R139C ヘテロ症例は日常診療で遭遇する機会は多い。本研究ではヘテロ症例におけるチオプリン投与量や目標とすべき 6-TGN 値の検討を行った。

### B. 研究方法

当院でチオプリン投与歴のある UC, CD, BD 患者を対象とした。チオプリン維持量および寛解維持期の 6-TGN 値の解析では、チオプリン量が一定で、かつ臨床的寛解を維持し一年以上経った時点でのチオプリン量および

### C. 研究結果

チオプリン療法では、MCV (平均赤血球容積)>100 になると有効な症例が多いという報告があることから、6-TGN と共に MCV>100 がチオプリンの増量時の指標として用いられてきた。そこでまず NUDT15 R139C 多型の C/C (通常型) と C/T (ヘテロ) における MCV>100 の達成の割合を検討した。チオプリンを一年以上内服継続した症例において、MCV>100 を達成したのは C/C (n=69) のうち 18 名 (27.1%) であったが、C/T (n=33) では 17 名 (51.5%) であった (Chi-square test: p value=0.0114)。よって C/T 症例ではチオプリンが C/C より効きやすい可能性が示唆された。

次に、C/C および C/T におけるチオプリンの維持量の検討を行った。6-MP 服用者では 2.08 を掛けた値をチオプリン量とした。C/C では median 1.442mg/kg で、C/T では median

0.839mg/kg がチオプリン維持量であった (図1, unpaired t test: p value=0.0042)。

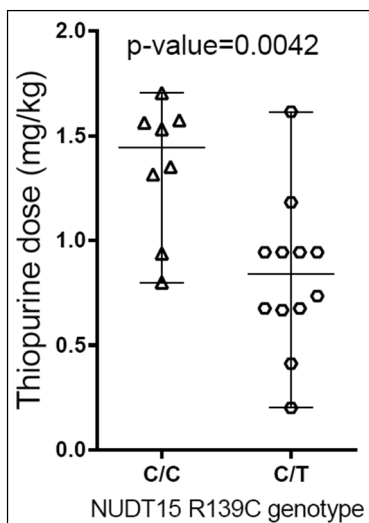


図1. チオプリン維持量の比較

また寛解維持期における 6-TGN 値の検討を行った。C/C では median 344.5 pmol/8x10<sup>8</sup> RBC で、C/T では median 193 pmol/8x10<sup>8</sup> RBC が寛解維持期の 6-TGN 値であった (図2, unpaired t test: p value=0.0068)。

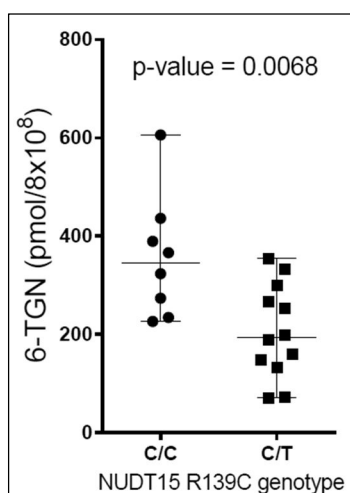


図2. 寛解維持期の 6-TGN 値の比較

#### D. 考察

NUDT15 R139C ヘテロの症例は、白血球減少症などの副作用をきたしやすいという短所はあるが、それを慎重に回避しながら内服継続できると MCV の上昇は C/C 通常型より早く、また少量で至適用量に到達し寛解維持できる

可能性があるという長所もある。一方 C/C 通常型の症例では、前述のような副作用は生じにくく、使用できるチオプリン量の上限も高い症例が多いため途中でアロプリノールの併用など積極的な攻めのチオプリン療法を行える長所がある。しかし NUDT15 genotype では、吐気、肝障害、膵炎、発熱などの副作用は予測できず、アザチオプリン 25 or 50mg/day から開始し徐々に 100mg/day まで dose up するのであれば結果として個々の至適用量に達するまで時間がかかることが多いという短所がある。元来チオプリンは効果発現まで数か月要する薬剤であるが、monotherapy で開始した際、optimization が長期化すると Biologics への移行も早まることも考えられ、チオプリン療法ではどう optimization していくかの戦略を立てる上で NUDT15 genotype の情報は有用であると考えられる。特にヘテロ症例での寛解維持期の 6-TGN が 193 であったことは、これまで指標とされてきた有効領域 235-450 より低くても維持可能なことを示唆している。チオプリン代謝経路において 6-MP から代謝が進み後に 6-TGMP 6-TGDP 6-TGTP と進むがこの 3 つの総称が 6-TGN である。現在 NUDT15 はできた 6-TGTP を 6-TGMP にまで戻す働きがあるとされているが、ヘテロ症例では戻される機能が弱く薬理効果のある 6-TGTP の比率が高くなることが想定され、6-TGN が 100 台であっても有効なのは理にかなっていると思われる。また 6-TGN が低く増量を考慮した際も白血球減少症回避の為 NUDT15 genotype の確認も必要となってくるであろう。

寛解導入に必要なチオプリン量と 6-TGN 値は各 genotype 毎に、維持期とは異なる可能性があり、今後後ろ向き、前向き研究による検討が望まれる。

#### E. 結論

NUDT15 R139C ヘテロの症例は、白血球減少

症をきたしやすい反面、少量でも薬理効果を発揮するという利点もある。チオプリン療法では *NUDT15* genotype に応じた治療戦略が個別に必要と思われる。

夫， 上小鶴孝二， 横山陽子， 木田裕子， 宮寄孝子， 飯室正樹， 樋田信幸， 堀和敏， 池内浩基， 中村志郎． 第 59 回日本消化器病学会大会 (JDDW2017) 2017.10.13 福岡

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

*NUDT15*, *FTO*, and *RUNX1* genetic variants and thiopurine intolerance among Japanese patients with inflammatory bowel diseases. Toshiyuki Sato, Tetsuya Takagawa, Yoichi Kakuta, Akihiro Nishio, Mikio Kawai, Koji Kamikozuru, Yoko Yokoyama, Yuko Kita, Takako Miyazaki, Masaki Imuro, Nobuyuki Hida, Kazutoshi Hori, Hiroki Ikeuchi, Shiro Nakamura *Intest Res.* 2017 Jul;15(3):328-337.

##### 2. 学会発表

1. Sato Toshiyuki, Takagawa Tetsuya, Kakuta Yoichi, Fujimori Ayako, Koshiba Ryoji, Fujimoto Koji, Kawai Mikio, Kamikozuru Koji, Yokoyama Yoko, Kita Yuko, Miyazaki Takako, Imuro Masaki, Watanabe Kenji, Hida Nobuyuki, Hori Kazutoshi, Ikeuchi Hiroki, Nakamura Shiro. Thiopurine-induced Leukopenia Is Associated with a Variant in *NUDT15*, but Not *FTO* and *RUNX1* in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Diseases. The 5rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC) Poster Oral 2017.6.17 Seoul

2. Diplotype 分類に基づいた *NUDT15* 活性レベルと炎症性腸疾患患者のチオプリン誘発性白血球減少症及び全脱毛の相関. 高川哲也, 佐藤寿行, 角田洋一, 西尾昭宏, 河合幹

#### 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