

IBD の遺伝子解析プロジェクト：総括

研究分担者 松本主之 岩手医科大学消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：IBD の遺伝子解析プロジェクトでは、腸管パーチェット病のゲノムワイド関連研究と NUDT15 遺伝子解析プロジェクトの進捗状況を確認した。腸管パーチェット病に関しては今後厚生労働省難治性疾患政策研究事業「パーチェット病に関する調査」との共同研究を推進する必要がある。一方、NUDT15 遺伝子解析プロジェクトで本邦炎症性腸疾患患者の NUDT15 変異の現状が明らかとなり、遺伝子変異が IBD の診療に臨床応用されるに至った。

共同研究者

角田洋一（東北大学病院消化器内科）

梅野淳嗣（九州大学病態機能内科学）

高川哲也（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内

科部門）

A. 研究目的

炎症性腸疾患の診療において遺伝子解析の位置付けを検討し、臨床応用可能な検査法として提案する。本年度は腸管パーチェット病（BD）の遺伝子解析の立ち上げとチオプリンの代謝に關与する NUDT15 遺伝子の最終報告を行なった。

B. 研究方法

1. BD：BD の疾患感受性遺伝子は、HLA 領域に集積することが知られているものの、腸管 BD については不明の点が多い。そこで、冬野らが、全国多施設を対象とした BD のゲノムワイド関連研究のプロトコルを報告し、それに対して具体的研究方法を検討した。

2. NUDT15：角田らが 2015 年より本研究班で開始した本邦炎症性腸疾患患者における NUDT15 変異の解析（MENDEL study）の最終結果を報告した。

C. 研究結果

1. BD：現在、本邦の複数施設で倫理審査を通過し、症例を集積中である。今後、研究参加施設を増やすとともに、厚生労働省なん知性疾患政策研究事業「パーチェット病に関する調査研究班」と連携しながら非腸管型 BD を対照とした研究を推進することとした。

2. NUDT15：MENDEL study の最終報告として、本邦炎症性腸疾患患者 2630 例を対象とした解析の結果、NUDT15 コドン 139 がチオプリンによる白血球減少と脱毛のみならず、消化器症状と関係することが明らかとなった。なお、本邦におけるコドン 139 のホモ変異の頻度は 1%、ヘテロ変異の頻度は 20%と算出された。

D. 考察

BD に関しては、今後症例の集積が重要と考えられる。一方、MENDEL study の成果により、炎症性腸疾患患者における NUDT15 コドン 139 の遺伝子検査の保険承認と薬価収載に至ったことは、本研究班の大きな成果とえよう。今後、ヘテロ変異例におけるチオプリン投与、妊婦とその新生児における管理指針などを確立する必要がある。

E. 結論

BD の遺伝子解析を開始した。また、NUDT15 変異とチオプリンによる有害事象の関係を証明した。

F. 健康危険情報

NUDT15 コドン 139 のホモ変異症例に対するチオプリン製剤の投与は禁忌である。

G. 研究発表

1. Kakuta Y,, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. J Gastroenterol. J Gastroenterol. 2018 Sep;53(9):1065-1078

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

特記事項なし。