

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、腸管ペ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。腸管ペ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「ペーチェット病に関する調査」と共同してレジストリー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は、妊婦とその児を対象としたNUDT15遺伝子解析の研究が開始された。

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。本年度は腸管ペーチェット病（BD）の遺伝子解析におけるレジストリーの立ち上げとチオプリンの代謝に関与するNUDT15遺伝子に関する新たな臨床研究が開始された。

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：動物実験において、NUDT15のリスクアレルを有する雌から同遺伝子のホモリスクアレルの児の出生がないことが示された。そこで、角田を中心に、チオプリン服用中の妊

婦における胎児のNUDT15遺伝子多型の問題について新たな研究（PreMendel）が提唱された。目的は、NUDT15のリスクホモ遺伝子を有する胎児に対する妊婦のチオプリン内服の影響をみるものである。対象は、妊娠中にチオプリン投与歴のある女性、児とパートナーであり、後ろ向き研究と前向き研究が提案された。

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、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「ペーチェット病に関する調査研究班」のレジストリー研究と連携して非腸管型BDを対照とした研究を推進する予定である。

2. NUDT15：本班会議において、研究の緊急性と重要性について討論した。妊娠中にチオプリンを継続する前向き研究は症例登録が容易でないこと、対象者に対してチオプリン継続による胎児のリスクを説明できないことから実施困難ではないかとの意見が大多数であった。これに対し、後ろ向き研究は重要であり、早急に開始すべきとの意見で一致した。

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 の結果から、チオプリンの重篤な副作用である白血球現象と脱毛の予測因子として NUDT15 遺伝子解析が有用であることが示された、しかし、2017 年に改訂された産科領域の薬剤使用ガイドラインでは、妊娠中のチオプリンが禁忌薬から除外されているものの、胎児の NUDT15 遺伝子型とチオプリンの影響については不明である。本年度提案された後ろ向き研究を実施することが急務と考えられる。

E. 結論

BD の遺伝子解析を開始した。また、妊婦と胎児における NUDT15 とチオプリン投与に関する研究が開始された。

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

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

特記事項なし。