

NUDT15 遺伝子型に基づき最適化された安全かつ有効なチオプリンによる免疫調節療法の開発 preMENDEL / postMENDEL study

研究協力者 角田洋一 東北大学病院・消化器内科 助教

研究協力者 木内喜孝 東北大学高度教養教育学生支援機構・臨床医学開発室 教授

研究要旨：

NUDT15 遺伝子検査が実用化されたが、この検査はさらなる活用法があると考えられる。特に、チオプリン製剤の妊婦・胎児の安全性の評価に活用する方法を検討する。また、妊婦以外でも遺伝子型毎の安全な使用法が提案可能か検討する。

共同研究者

志賀永嗣¹、河原真大²、安藤朗²、
高川哲也³、樋田信幸³、渡辺憲治³、
中村志郎³、遠藤克哉⁴、新堀哲也⁵、
正宗淳¹、鈴木康夫⁶

東北大学病院 消化器内科¹、滋賀医科大学 消化器・血液内科²、兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座³、東北医科薬科大学医学部内科学第二⁴、東北大学病院 遺伝科⁵、東邦大学医療センター佐倉病院 IBD センター⁶

チオプリン服用妊娠出産例について、IBDに限定せず全国多施設で収集し、遺伝子型と妊娠の安全性、児の安全性についての検討を進めるための倫理申請を行い、前向き、後ろ向きの両方から妊娠での安全性の検討を始める。併せて、NUDT15 遺伝子変異を再現したマウスを用いた基礎検討を行う。

ヘテロ症例での安全性について、先行したMENDELでのデータを追跡し、エビデンスを構築する。

（倫理面への配慮）

多施設共同研究は臨床検体を用いた遺伝子解析であり、国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を厳守し、また実施責任施設である東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て行っている。

A. 研究目的

NUDT15 遺伝子検査の実用化を踏まえ

- ・ MENDEL スタディ以降のエビデンスを蓄積し、NUDT15 遺伝子多型検査の有用性およびヘテロ症例に対してチオプリンをどう使うかを明示する（postMENDEL Study）
- ・ チオプリン服用中の妊娠に関して、NUDT15 遺伝子検査の結果を踏まえた安全性の評価を行い、妊婦が服用するチオプリンが胎児にどう影響するかを明らかにする。（preMENDEL Study）

B. 研究方法

妊娠についての実態調査として、過去のチ

C. 研究結果

妊娠については滋賀医科大学がヒトのNUDT15 遺伝子多型を模した Nudt15 R138C ノックインマウスを樹立したことから、そのマウスを用いた検討を進めている。途中経過では、Nudt15 R138C をホモ接合で持つ胎児の

場合、妊娠マウスがチオプリンを服用した場合のリスクが検討されている。また、臨床研究では共同研究施設での倫理申請が進められ、後ろ向き研究・前向き研究で8家系の登録が行われた。

東北大学単施設で、過去にNUDT15遺伝子多型検査を行わないでチオプリン治療を開始した194例と、遺伝子多型検査結果を踏まえて治療を行った65例について、副作用の発生について検討を行ったところ、遺伝子検査を行ってチオプリンを開始した群では、白血球減少を理由に治療を中止した症例は一例もなかった。また、副作用発症までの期間は、遺伝子検査無しの群では、Arg/ArgとArg/Cys群では有意にArg/Cys群で短かった ($p=0.00027$) が、遺伝子検査ありの群では、有意差は消失した ($p=0.495$)。遺伝子検査をした場合はArg/Cysの患者でチオプリン服用量が通常型の約60%程度であった。

D. 考察

妊婦に関しては、マウス・臨床研究ともに現在研究途中である。ヘテロ症例については、東北大学単施設のデータではあるが、NUDT15遺伝子多型検査の有用性と、ヘテロ症例での用量調整の目安が推定された。

E. 結論

ヘテロ症例に関しては、チオプリン量を半量程度に減らすことで副作用のリスクを、Arg/Arg型と同等にすることが可能であることが予想された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto D, Kawai Y, Kakuta Y, Naito T, Torisu T, Hirano A, Umeno J, Fuyuno Y,

Li D, Nakano T, Izumiyama Y, Ichikawa R, Hiramoto K, Moroi R, Kuroha M, Kanazawa Y, Shiga H, Tokunaga K, Nakamura M, Esaki M, Matsumoto T, McGovern DPB, Nagasaki M, Kinouchi Y, Masamune A. Genetic Analysis of Ulcerative Colitis in Japanese Individuals Using Population-specific SNP Array.. **Inflamm Bowel Dis** (2020).

2. Kakuta Y, Izumiyama Y, Okamoto D, Nakano T, Ichikawa R, Naito T, Moroi R, Kuroha M, Kanazawa Y, Kimura T, Shiga H, Kudo H, Minegishi N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kinouchi Y, Suzuki Y, Masamune A. High-resolution melt analysis enables simple genotyping of complicated polymorphisms of codon 18 rendering the NUDT15 diplotype.. **J Gastroenterol** (2020). 55(1): 67-77.
3. Kakuta Y, Kawai Y, Naito T, Hirano A, Umeno J, Fuyuno Y, Liu Z, Li D, Nakano T, Izumiyama Y, Ichikawa R, Okamoto D, Nagai H, Matsumoto S, Yamamoto K, Yokoyama N, Chiba H, Shimoyama Y, Onodera M, Moroi R, Kuroha M, Kanazawa Y, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Yasuda J, Esaki M, Tokunaga K, Nakamura M, Matsumoto T, McGovern DPB, Nagasaki M, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Masamune A. A genome-wide association study identifying RAP1A as a novel susceptibility gene for Crohn's disease in Japanese individuals.. **J Crohns Colitis** 2019; 13(5): 648-658.
4. Tatsumi G, Kawahara M, Imai T, Nishishita-Asai A, Nishida A, Inatomi O, Yokoyama A, Kakuta Y, Kito K, Andoh A. Thiopurine-mediated impairment of hematopoietic stem and leukemia cells in Nudt15^{R138C} knock-in mice.. **Leukemia**

(2019)

2.学会発表

遺伝的背景などを踏まえた IBD の既存治療の適正化に向けた取り組み, 角田 洋一、志賀永嗣、正宗 淳, 第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会パネルディスカッション 2
「IBD 既存治療の適正化とモニタリング」,
福岡、2019.11.29

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特許第 6644478 号、チオプリン製剤による副作用の危険性の判定方法, 2015 年 4 月 28 日出願、2020 年 1 月 10 日登録