

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

2017 年から 2019 年の IBD の遺伝子解析プロジェクトは、希少疾患プロジェクトとともに、いわゆる monogenic IBD の成人型である非特異性多発性小腸潰瘍症および家族性地中海熱について、遺伝子型と臨床徴候の関係を検討した。これらの研究に関しては、「希少疾患プロジェクト」の項をご参照頂きたい。一方、チオプリン代謝と副作用発現に關与する *NUDT15* の解析（MENDEL）と腸管パーチェット病（BD）の遺伝子解析立ち上げを行った。MENDEL の目的は、本邦における *NUDT15* リスクアレルの頻度と遺伝子型別のチオプリンの有害事象を知ることである。

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）を実施した。対象は、東北大学で既収集の IBD255 例、および本研究班で新たに集取された IBD2627 例のゲノムであり、*NUDT15* コドン 139 のバリアオンとチオプリンの副作用の關係、*NUDT15* はプロタイプと脱毛・白血球減少の關係、脱毛・白血球減少に關与する GWAS 解析、*NUDT15* コドン 139 のジェノタイプピングを行った。

いずれの研究も、研究参加施設の倫理審査を受けて施行したものである。

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*：本邦 IBD では、*NUDT15* コドン 139 は Arg/Arg (WT) が 80%、Arg/Cys (hetero)

が20%、Cys/Cys (homo) が1%の割合で存在した。また、白血球減少と脱毛に關与する他の遺伝子座は存在しなかったが、本邦 IBD では NUDT15 コドン 15 およびその他の領域には希なバリエーションやハプロタイプが存在することが示された。ただし、これらのバリエーションでチオプリンに關与するものはなかった。一方、NUDT15 Arg139/Cys は、脱毛と白血球減少のみならず、有害事象としての消化器症状と關係する可能性が示された。

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、2019年2月に IBD 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。ヘテロ変異例におけるチオプリンの至適投与法の確立、NUDT15 からみた妊婦におけるチオプリンの投薬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關係を証明した。

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
本研究班としての登録はなし。
3. その他
特記事項なし。