

NUDT15 遺伝子型に基づき最適化された安全かつ有効的な  
チオプリンによる免疫調節療法の開発（pre/post MENDEL 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

角田洋一<sup>1</sup>、志賀永嗣<sup>1</sup>、木内喜孝<sup>1</sup>、河原真大<sup>2</sup>、大野将司<sup>2</sup>、安藤 朗<sup>2</sup>、高川哲也<sup>3</sup>、渡辺憲治<sup>3</sup>、中村志郎<sup>4</sup>、国崎玲子<sup>5</sup>、三浦みき<sup>6</sup>、南條宗八<sup>7</sup>、平岡佐規子<sup>8</sup>、下平陽介<sup>9</sup>、富永圭一<sup>10</sup>、穂刈量太<sup>11</sup>、加賀谷尚史<sup>12</sup>、高木智久<sup>13</sup>、杉田昭<sup>14</sup>、大宮直木<sup>15</sup>、金子佳代子<sup>16</sup>、本谷聡<sup>17</sup>、鈴木静香<sup>18</sup>、安藤勝祥<sup>19</sup>、久部高司<sup>20</sup>、松岡 賢<sup>21</sup>、長堀正和<sup>22</sup>、遠藤克哉<sup>23</sup>、新堀哲也<sup>24</sup>、鈴木康夫<sup>25</sup>、久松 理一<sup>6</sup>、正宗 淳<sup>1</sup>

東北大学病院消化器内科<sup>1</sup>、滋賀医科大学消化器・血液内科<sup>2</sup>、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科学部門<sup>3</sup>、大阪医科大学第二内科<sup>4</sup>、横浜市立大学附属市民総合医療センターIBDセンター<sup>5</sup>、杏林大学医学部消化器内科学<sup>6</sup>、富山大学附属病院消化器内科<sup>7</sup>、岡山大学病院炎症性腸疾患センター<sup>8</sup>、秋田大学大学院医学系研究科 消化器内科学・神経内科学講座<sup>9</sup>、獨協医科大学消化器内科<sup>10</sup>、防衛医科大学校消化器内科<sup>11</sup>、国立病院機構金沢医療センター消化器内科<sup>12</sup>、京都府立医科大学消化器内科学<sup>13</sup>、横浜市立市民病院炎症性腸疾患科<sup>14</sup>、藤

田医科大学消化器内科 I<sup>15</sup>、国立成育医療研究センター母性内科<sup>16</sup>、札幌厚生病院 IBD センター<sup>17</sup>、東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器・肝臓内科<sup>18</sup>、旭川医科大学第三内科<sup>19</sup>、福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>20</sup>、福岡大学医学部消化器内科<sup>21</sup>、東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター<sup>22</sup>、東北医科薬科大学医学部内科学第二<sup>23</sup>、東北大学病院 遺伝科<sup>24</sup>、東邦大学医療センター佐倉病院 IBD センター<sup>25</sup>

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

チオプリン服用妊娠出産例について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、前向き、後ろ向きの両方から妊娠での安全性の検討を行う。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。

NUDT15 遺伝子検査実用化後の副作用の発生状況の把握と、先行したMENDELでのデータを追跡し、遺伝子検査を実際に運用するうえで重要な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。

## C. 研究結果

滋賀医科大学による NUDT15 遺伝子多型を模した Nudt15 R138C ノックインマウスを用いた妊娠中のチオプリンのリスク検討において、リスクホモの仔マウス以外に、ヘテロの仔マウスにおいて、母マウスが通常量程度のチオプリンを服用した場合に仔の遺伝子型に偏りが生じることが確認された。

preMENDEL 研究は、令和 2 年度末で約 100 妊娠のデータが集積されており、次年度で解析と結果の公表を行う予定である。

また、postMENDEL 研究は倫理申請が通過し、現在症例登録が進んでいる。

## D. 考察

妊娠に関しては、マウスの結果はあくまでもマウスでの検討に過ぎないため、リスクの可能性を示唆しているにとどまる。しかし、この知見は重要であり、この結果をもとにヒトで同様の現象が過去に起こっているかを慎重に検討を進めている。

## E. 結論

現在のデータにおいて現状の治療方針を変えるエビデンスはないものの、本研究におけるヒトでの知見の集積が急がれる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Imai T, Kawahara M, Tatsumi G, Yamashita N, Nishishita-Asai A, Inatomi O, Masamune A, Kakuta Y, Andoh A. Thiopurine use during pregnancy has deleterious effects on offspring in Nudt15<sup>R138C</sup> knock-in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* (2021). (epub)
- Suzuki K, Kakuta Y, et al. Genetic Background of Mesalamine-induced Fever and Diarrhea in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease.. *Inflamm Bowel Dis* (2021). (epub)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし