

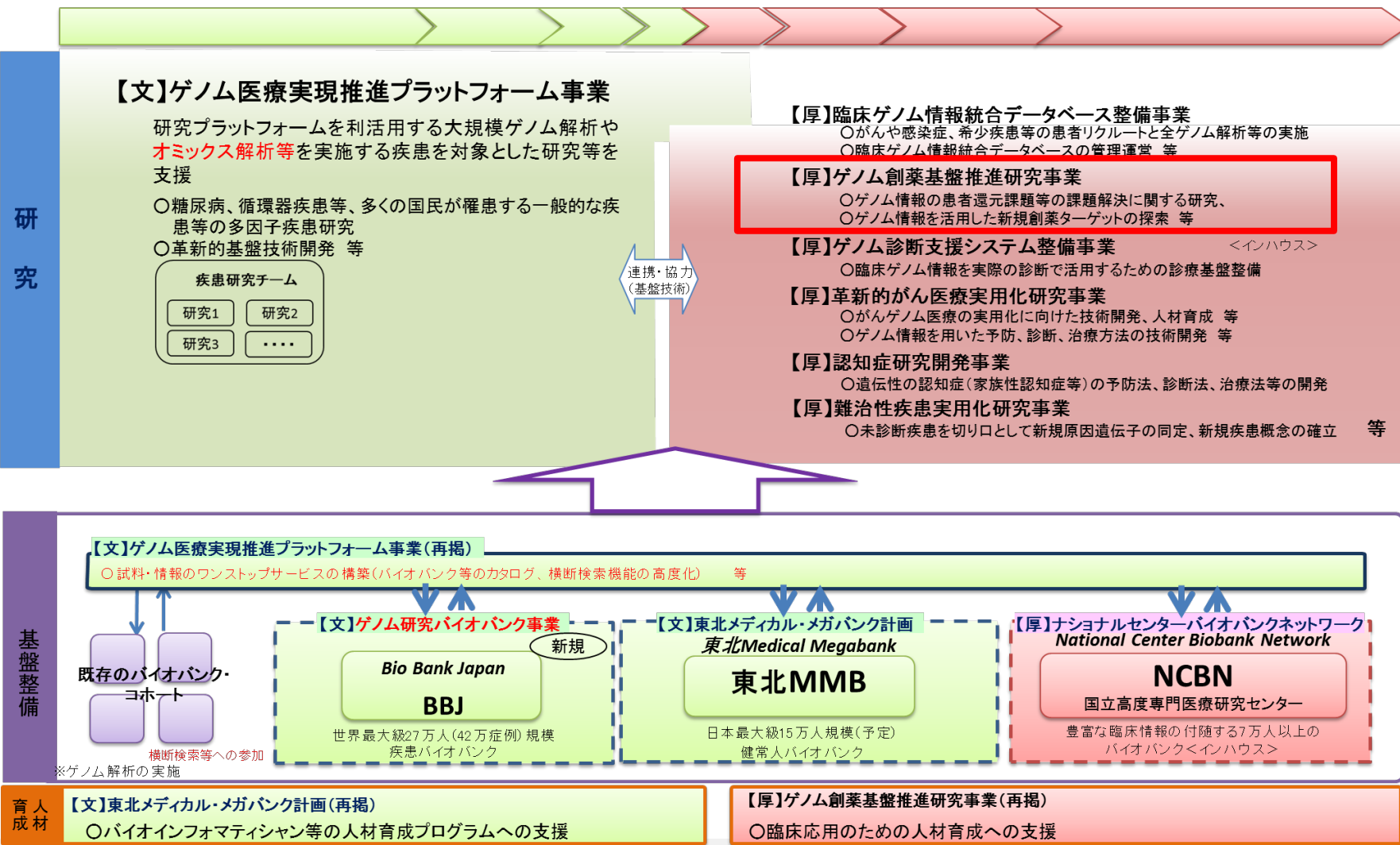
世界初の体外診断用医薬品の開発成功につながる チオプリン製剤の重篤な副作用を予測する 日本人に最も適切な遺伝マーカーを同定

**国立大学法人 東北大学病院
株式会社医学生物学研究所（MBL）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）**

事業の概要

疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト H30年度推進

○出口目標を見すえた研究を本格 ○オールジャパン型の研究開発の推進 ○ニーズに応じた研究基盤の構築的に推進



事業の背景、目的と成果

「ゲノム医療実現推進協議会」
中間取りまとめ
(平成27年7月)

- 研究の推進及び臨床現場・研究・産業界の協働・連携
 - 患者／家族への情報提供に関する検討
 - 新たな薬剤の開発
 - 品質と信頼性が確保された試料管理
 - 検査実施における品質・精度の確保等の実現

ゲノム創薬基盤推進研究事業
(旧ゲノム医療実用化推進研究事業からの継続)
(平成28年4月～)

- ゲノム解析結果を利用した医薬品開発、及びゲノム創薬（診断薬を含む）の推進に係る課題等の把握及び解決方法の提示に関する研究の分野において、基礎研究の成果を医療の場に橋渡しする研究を実施

● 事業の目的

ゲノム医療をよりいっそう推進する観点から、ゲノム創薬研究成果の患者還元等に係る諸課題の解決、ゲノム情報を活用した薬剤の開発等を進める

● 事業の成果

- 遺伝子難病治療薬の開発研究
- 遺伝子検査キットの承認申請
- オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書
- 偶発的所見・二次所見への対応についての検討と提言

事業の各研究課題

(1) 平成28年度採択課題（平成28年度～30年度） （3プロジェクト）

ゲノム創薬及びその推進に係る課題解決に関する研究

角田班（東北大学）

PGx実施に向けた診断キット等の研究開発

チオプリン不耐例を判別するNUDT15 R139C遺伝子多型検査キットの開発を軸とした炎症性腸疾患におけるゲノム医療実用化フレームワークの確立

向井班（国立がん研究センター東病院）

PGx実施に向けた診断キット等の研究開発

HER2陽性乳癌に対する手術省略を目指したバイオマーカー開発研究

萩原班（京都大学）

診断法・治療法等の研究開発

スプライシング操作化合物を対象としたファーマコゲノミクス解析に基づく遺伝性難病治療薬の開発研究

(2) 平成29年度採択課題（平成29年度～31年度） （4プロジェクト）

A. ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究

増井班（慶應義塾大学）

A-①：検査品質・精度確保課題

バイオバンクの連携体制とゲノム医療に係る検査の品質・精度を確保する国際的基準を構築する課題



連携



小杉班（京都大学）

A-②：ゲノム情報患者還元課題

患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題



豊岡班（岡山大学）

A-③：人材育成課題

ゲノム医療従事者の養成を推進する課題

B. ゲノム情報を活用した新規創薬ターゲットの探索等の基盤整備に関する研究

河合班（理化学研究所）

B：創薬探索基盤整備課題

サル及びヒトのPre-mRNA及びmRNAのデータベース構築

連携



本日のポイント

MEBRIGHT NUDT15 キットは

01 / AMEDの支援を受けて、東北大学とMBLらによって開発されました

02 / *NUDT15*遺伝子多型検査の世界で初めての体外診断用医薬品です

03 / 疾患に関わらず
チオプリン製剤の投与対象となる患者さんを対象としています

04 / 非常に高い感度・特異度で
チオプリン製剤の投与前に重篤な副作用のリスクを予測できます

本日のプログラム

チオプリン製剤とNUDT15遺伝子多型

東北大学病院 消化器内科 助教 角田洋一

MEBRIGHT NUDT15 キットの概要

**株式会社医学生物学研究所 研究開発本部
遺伝子試薬開発ユニット ユニット長 阿部由紀子**

本研究課題の分担研究プロジェクトの紹介

臨床研究プロジェクト

[NUDT15遺伝子多型検査の有用性に関する多施設共同研究]

MENDEL STUDY

研究開発代表 東北大学病院：角田洋一

ゲノム研究プロジェクト

[炎症性腸疾患治療薬に関連する新規遺伝子マーカーの探索研究、DNAバンク化]

東北大学東北メディカル・メガバンク機構：河合洋介・長崎正朗

橋渡しプロジェクト

[炎症性腸疾患治療薬関連遺伝子マーカーのシーズ発掘と臨床応用研究]

東北大学：木内喜孝

キット開発プロジェクト

[NUDT15 R139C遺伝子多型検査キットの開発]

株式会社医学生物学研究所：阿部由紀子

チオプリン製剤とは

炎症性腸疾患、白血病、リウマチ性疾患、臓器移植後など
多く疾患の治療に使用されている薬剤です

長きにわたり有効性に関する多くの知見が蓄積されており、
エビデンスが確立している安価な薬剤です

日本国内で使用されているチオプリン製剤として、
アザチオプリンとメルカプトプリン水和物散があります

チオプリン製剤の主な適応疾患

疾患名	国内患者数 (推定)	年間新規患者数 (推定)	薬剤の用途
IBD : 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・ クローン病)	約 290,000人	約 15,000人/年	難治例患者で 寛解維持のために 使用
小児ALL : 小児急性リンパ性 白血病	約 1,000 ~2,000人	約 600人/年	ほぼ全例で2年間の 維持療法期間中に使用

IBD : Inflammatory Bowel Disease
ALL : acute lymphoblastic leukemia

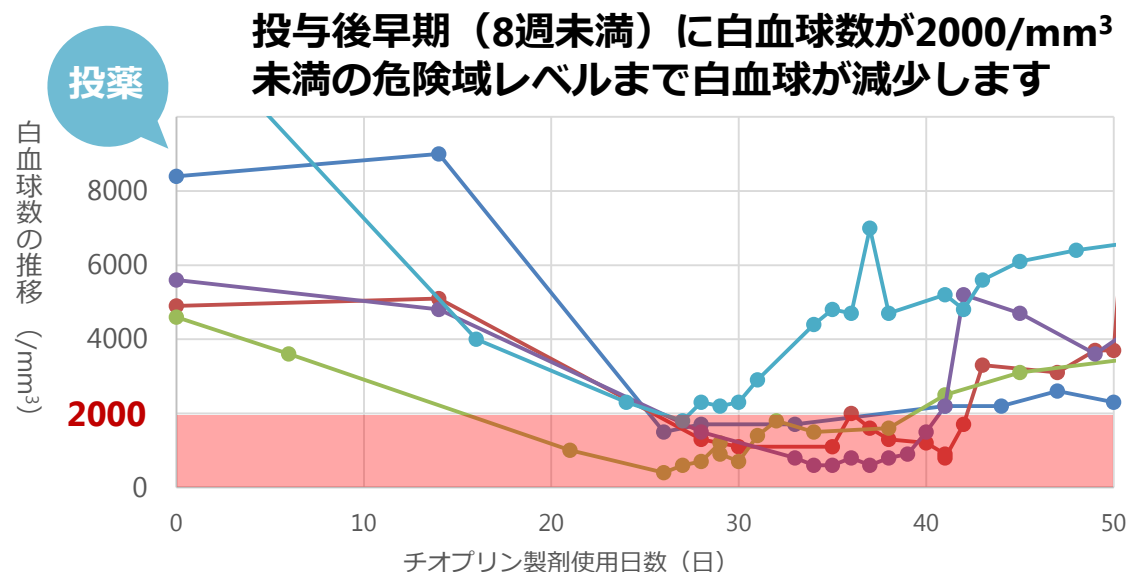
- ・西脇祐司：潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者に関する全国疫学調査および追跡調査計画. 厚生労働科学研究費補助 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成26～28年度総合研究報告書, 7-11：2017.
- ・平成28年度改訂版 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針
- ・小児白血病・リンパ腫 診療ガイドライン 2016年版
- ・造血細胞移植学会ガイドライン 第3巻 急性リンパ性白血病（小児） 第2版

IBDにおける寛解維持療法例



チオプリン製剤の重篤な副作用

1. 重度の白血球減少



生命の危機・入院加療が必要

2. 全脱毛

毛髪・体毛が完全に抜けてしまいます

QOLの著しい低下

日本人では100人に1人が発症し、チオプリン製剤をやめても副作用からの回復には時間を要します

副作用で苦しむ人は遺伝的に決まっている

これまでたくさんの研究が繰り返され、
チオプリンの**白血球減少**と関係する**遺伝子**が報告されている

TPMT遺伝子

(主に欧米人)

NUDT15遺伝子

(主に東アジア人)

*ITPA*遺伝子

*ABCB4*遺伝子

*FTO*遺伝子

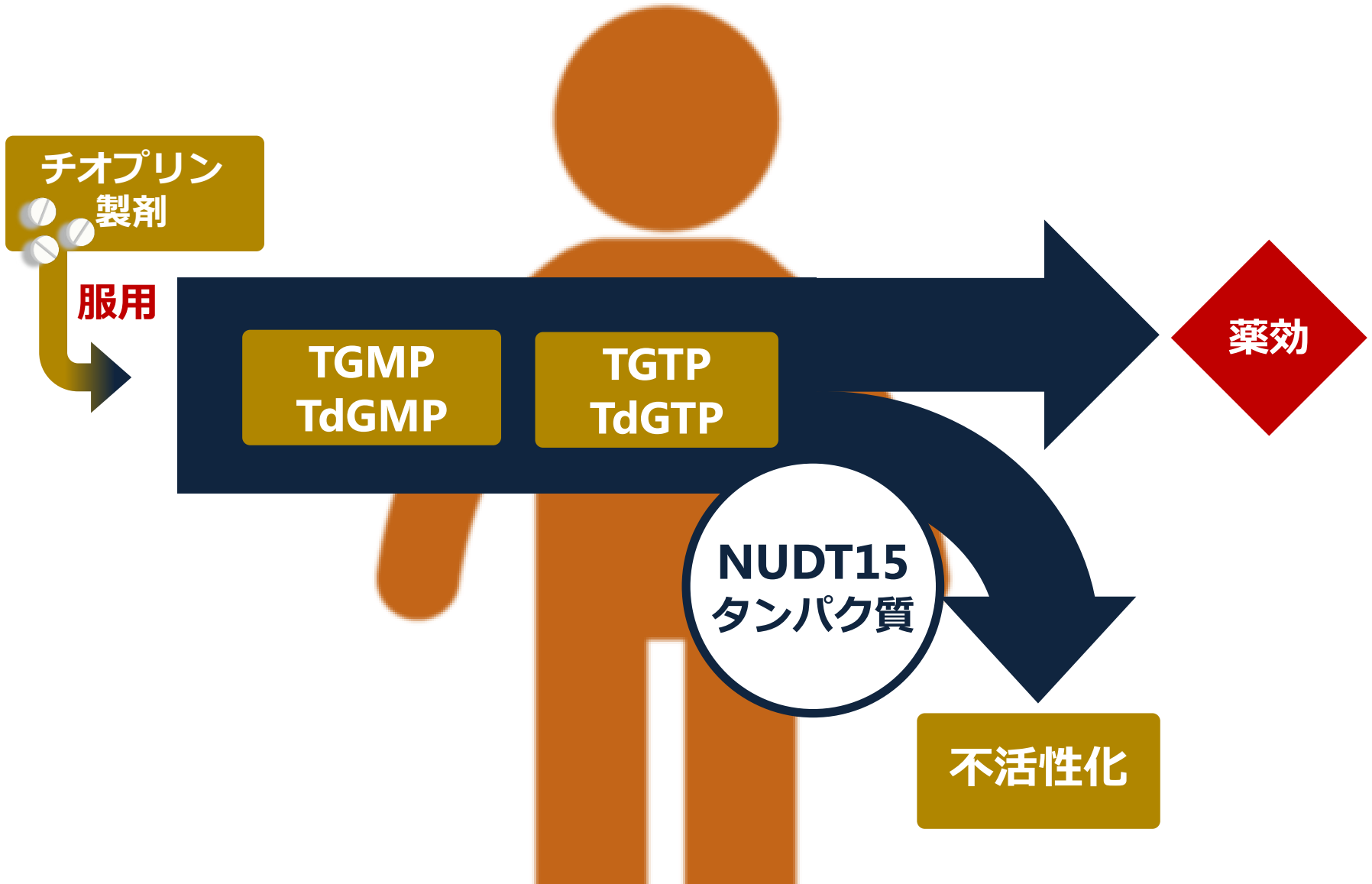
*RUNX1*遺伝子

日本人に最適な予測法を確立し、安心してチオプリンを使いたい

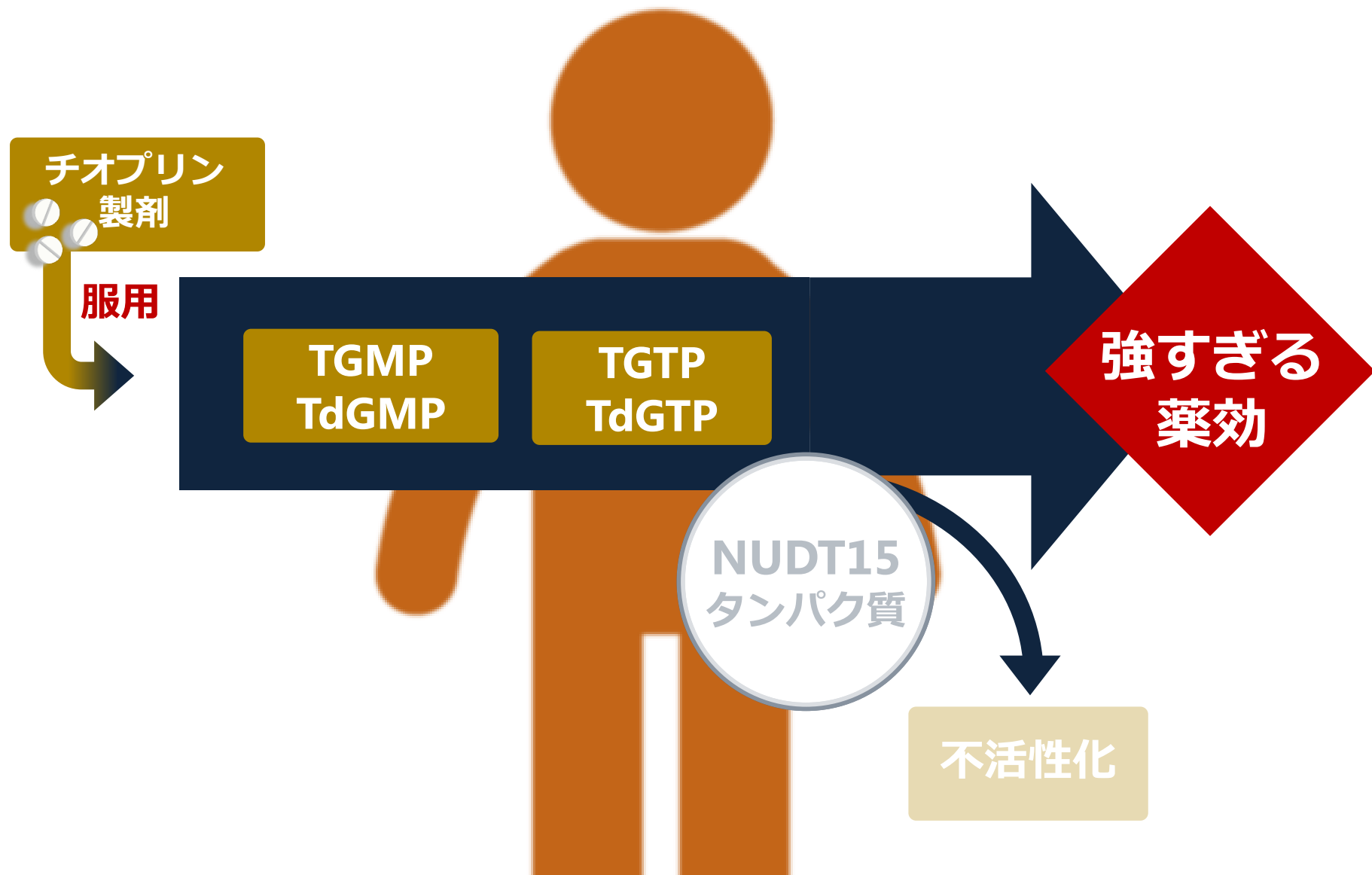
全国のIBD患者の遺伝子を解析 (MENDEL Study)



チオプリン製剤とNUDT15タンパク質



NUDT15タンパク質の活性が弱い場合



NUDT15コドン139の遺伝子多型



	塩基配列			アミノ酸
	c.415	c.416	c.417	
遺伝子多型	C	G	T	Arg : アルギニン
	T	G	T	Cys : システイン
	C	A	T	His : ヒスチジン

NUDT15 遺伝子多型検査がIBD寛解維持療法へ与える変化

NUDT15遺伝子多型検査

5-アミノサリチル酸
(5-ASA) 製剤

+ チオプリン製剤

+ 抗体製剤



平成28年度改訂版 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針を改変

チオプリン製剤の適正使用や医療費の適正化が期待できます

NUDT15 遺伝子多型検査によるメリット

1%の患者の副作用による生命の危険を予防します

99%の患者が治療を安心して受け入れやすくなります



**全てのチオプリン製剤投与対象者に
恩恵がある検査です**

本日のプログラム

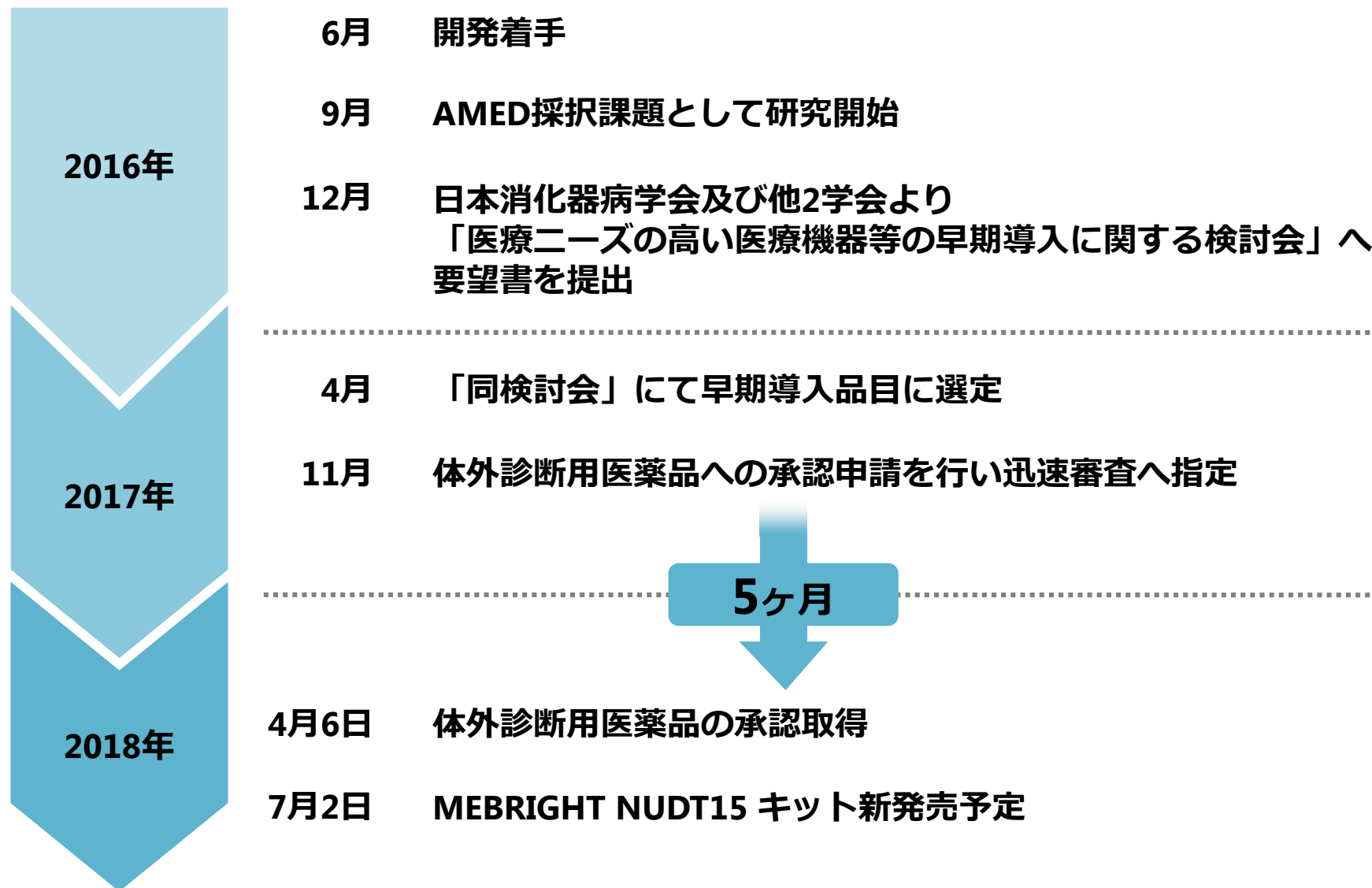
チオプリン製剤と*NUDT15*遺伝子多型

東北大学病院 消化器内科 助教 角田洋一

MEBRIGHT *NUDT15* キットの概要

株式会社医学生物学研究所 研究開発本部
遺伝子試薬開発ユニット ユニット長 阿部由紀子

キットの開発と体外診断用医薬品化



NUDT15 コドン139の遺伝子多型

本キットは、酵素活性の低下（チオプリンの副作用）と関係の強い
NUDT15 exon3 コドン139の遺伝子多型を検出するための試薬です



	塩基配列			アミノ酸
	c.415	c.416	c.417	
遺伝子多型	C	G	T	Arg : アルギニン
	T	G	T	Cys : システイン
	C	A	T	His : ヒスチジン

MEBRIGHT NUDT15 キットの概要

一般的名称 : Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型キット

販売名 : MEBRIGHT NUDT15 キット

使用目的 : 全血から抽出したゲノムDNA中のNudix hydrolase 15 (NUDT15)
遺伝子多型の検出 (NUDT15活性低下症例における治療選択の補助)

承認年月日 : 平成30年4月6日

承認番号 : 23000EZ00018000

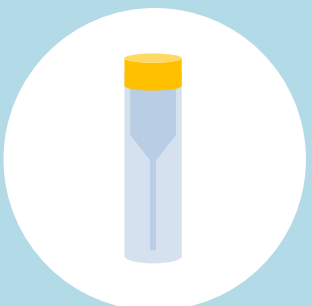
キット構成



マスターミックス
・プライマー
・ Arg/Cys/Hisプローブ



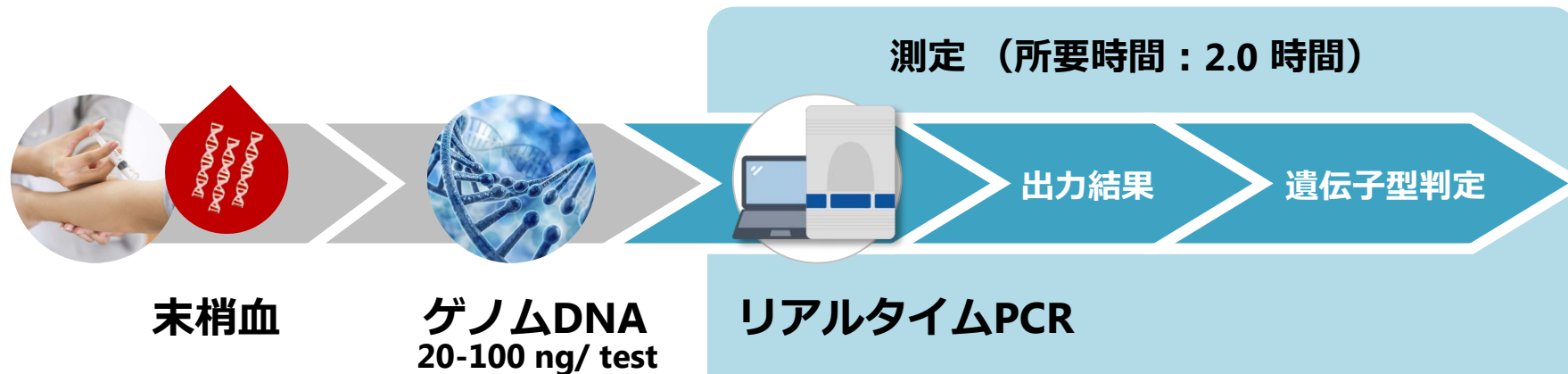
DNA
ポリメラーゼ



コントロール
DNA



MEBRIGHT NUDT15 キットの検査フロー



推奨機器

アプライドバイオシステムズ™ 7500 Fast Dx
(製造販売届出番号: 13B3X10113000001)

判定方法

判定結果	Argプローブ	Cysプローブ	Hisプローブ
Arg/Arg	陽性	－	－
Cys/Cys	－	陽性	－
His/His	－	－	陽性
Arg/Cys	陽性	陽性	－
Arg/His	陽性	－	陽性
Cys/His	－	陽性	陽性
判定不能	陽性	陽性	陽性
	－	－	－

MEBRIGHT NUDT15 キット 臨床性能試験



医療法人社団 綾和会
浜松南病院



東北大学病院



杏林大学医学部附属病院
KYORIN UNIVERSITY HOSPITAL

本キットの判定結果と重篤な副作用の発症率を評価するため、
チオプリン製剤の投与歴があるIBD患者82例で解析を行いました

MEBRIGHT NUDT15 キットの判定結果と チオプリン製剤による重篤な副作用の発症率

重度の白血球減少の発症率

		白血球減少症 (8週未満、Grade3以上)		合計
		あり	なし	
MEBRIGHT NUDT15 キット	Cys/Cys	4	1	5
	Cys/Cys以外	0	77	77
合計		4	78	82

全脱毛の発症率

		脱毛の発症 (8週未満)		合計
		あり	なし	
MEBRIGHT NUDT15 キット	Cys/Cys	5	0	5
	Cys/Cys以外	0	77	77
合計		5	77	82

MEBRIGHT NUDT15 キット臨床性能試験- まとめ

**MEBRIGHT NUDT15 キットは、
重篤な副作用の発症に関連のある
NUDT15遺伝子多型を正確に検出することができました**



**チオプリン製剤の投与に伴う重篤な副作用を
予測する試薬として有用です**

最後に

01 / 本成果は、科学雑誌『Journal of Gastroenterology』のオンライン版に掲載されました（6月19日）

02 / MEBRIGHT NUDT15 キットはAMEDの支援を受けて、東北大学とMBLらによって開発されました

03 / 本キットによって、チオプリン製剤による重篤な副作用の予測が可能となり、チオプリン製剤の適正使用や医療費の適正化に貢献するものと期待されます

