

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) ゲノム医療実用化推進研究事業
(英語) Program for Promoting Practical Applications of Genomic Medicine

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Framework development for genomic medicine in inflammatory bowel disease based on the NUDT15 R139C genotyping kit to find the patients intolerant to thiopurines.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東北大学 東北大学病院 助教 角田 洋一

所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Hospital, Assistant Professor, Yoichi Kakuta

実施期間： 平成28年9月15日 ～ 平成30年 3月31日

分担研究 (日本語) NUDT15 遺伝子多型検査の有用性に関する多施設共同研究 (臨床研究プロジェクト)

開発課題名： (英語) A multicenter study on the evaluation of NUDT15 polymorphism genotyping for predicting thiopurines-induced leukopenia and hair loss.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 東北大学病院 助教 角田 洋一

所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Hospital, Assistant Professor, Yoichi Kakuta

分担研究 (日本語) NUDT15 R139C 遺伝子多型検査キットの開発

開発課題名： (英語) Development of NUDT15 genotyping kit for clinical applications

研究開発分担者 (日本語) 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

所属 役職 氏名： (英語) Medical & Biological Laboratories Co., Ltd. Genetic Reagent
Development Unit, Research and Development Division, Unit Leader,
Yukiko Abe

- 分担研究 (日本語) 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
- 開発課題名: (英語) Genome-wide association studies (GWAS) for novel pharmacogenetic markers, DNA banking of Japanese IBD
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 講師 河合 洋介
- 所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University, Tohoku Medical Megabank Organization, Senior Lecturer, Yosuke Kawai
-
- 分担研究 (日本語) 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 (橋渡しプロジェクト)
- 開発課題名: (英語) Practical application of novel pharmacogenetic marker
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 高度教養教育・学生支援機構 教授 木内 喜孝
- 所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University, Center for the Advancement of Higher Education, Professor, Yoshitaka Kinouchi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発は、以下の 4 人の分担者による研究を軸として進められている。分担研究者ごとの成果は以下のとおりである。

1. **角田洋一: NUDT15 遺伝子多型検査の有用性に関する多施設共同研究(臨床研究プロジェクト)**
研究代表者である角田洋一助教(東北大学病院)は、全体の統括のほか、主に 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)について、厚労省の炎症性腸疾患研究班に関連する全国 37 施設の専門医と協力体制を作り、順調に症例の集積を行った。
2. **阿部 由紀子: NUDT15 R139C 遺伝子多型検査キットの開発**
阿部由紀子ユニット長(株式会社医学生物学研究所)は、本検査のプロトタイプキットの設計をすすめ、ほぼ計画通りのスケジュールでの開発を行った。
3. **河合 洋介: ◇ 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(ゲノム解析) ◇ DNA バンク化**
河合洋介講師(東北メディカル・メガバンク機構)は DNA バンク化プロジェクトとして、MENDEL Study で集積される全国の炎症性腸疾患患者 DNA を保存・管理する体制をバイオバンク部門と協力し整備し、保管を開始した。また、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を進めるため、バンクの DNA 検体の一部について、ジャポニカアレイによるジェノタイプングを行い、次年度以降の解析の準備を進めた。いずれも計画通りに進行した。
4. **木内 喜孝: 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(橋渡しプロジェクト)**
木内喜孝教授(東北大学)は、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として、いくつかの候補遺伝子を過去の報告から抽出、リスト化を行い、次年度以降のゲノム解析プロジェクトの結果を活用した臨床応用への検討作業を行う準備を行った。

以上を踏まえ、研究開発全体の概要およびプロジェクトの詳細をまとめると成果は以下の通りとなる。

チオプリン製剤は、炎症性腸疾患の重要な治療薬の一つであり、安価で長い歴史に基づく有効性・危険性に関する知見が蓄積されている。現在の炎症性腸疾患の治療薬は、他の免疫疾患と同様、高額な生物学的製剤が多用されているが、必ずしも全例に必要なわけではなく、多くの症例は既存治療を有効に行うことで寛解維持を行うことができる。チオプリンは、そのような寛解維持に非常に有用な薬剤であり、内服薬であること、安価であることなどから重要な治療選択肢である。しかしながら、特にアジア人においては、チオプリン製剤の服用により、高度の脱毛を伴う重篤な白血球減少症をみとめることが稀にあること、また、欧米よりも高頻度に白血球減少を認めることが報告され、多くの臨床医はそのような症例を実際に経験していることから、チオプリンの使用に対して、抵抗を感じる人が多い。本開発では、このような重篤かつQOLを著しく害する「高度白血球減少」と「全脱毛」の副作用をほぼ確実に予測できる遺伝子検査の臨床応用（体外診断薬の開発）と、それ以外の新規遺伝子マーカーの探索と臨床応用、患者ゲノムのバイオバンク化を行っている。本研究は大きく以下の5つのプロジェクトから構成されており、それぞれの今年度の成果は以下のとおりである。

A) NUDT15 遺伝子型検査の臨床研究（臨床研究プロジェクト, MENDEL Study）

NUDT15 遺伝子多型に関する多施設共同研究（MENDEL Study）は、2016年初めより開始され NUDT15 遺伝子とチオプリンの副作用との相関性についての詳細な解析を継続し、事業開始に伴い1000例を超える多数の症例が登録された。

B) NUDT15 R139C 検査キット開発 プロトタイプキットの作成・評価

R139C 多型と、重篤な副作用との関係性は、中国、日本、韓国、インドなどの多くの地域で報告され、予測できる副作用が重篤であること、特異度が非常に高いことなどから、臨床応用が急務である。これまでに、R139C 多型のタイピングを行う体外診断薬の開発を進め、現在プロトタイプキットが完成している。

C) 新規遺伝子マーカーの探索研究（ゲノム研究プロジェクト）

MENDEL study で収集されたゲノム DNA について、副作用症例を中心にジャポニカアレイによる多型解析を行った。今後、さらなる解析症例を追加する予定である。

D) 新規遺伝子マーカーの臨床応用（橋渡しプロジェクト）

ゲノム研究プロジェクトで新規提案された検査案件のほか、過去に報告のある薬剤関連遺伝子多型検査についてシーズを発掘し、臨床応用に必要なデータを臨床研究プロジェクトと連携し収集、検査キット開発プロジェクトと連携し開発を進める。現在のところ、(C)は解析途中でありまだ新規の候補領域は確認されていない。しかし、過去の報告から、薬剤関連候補遺伝子の抽出作業を進めリスト化を行っている。これらのうち、候補となる領域については (C) のプロジェクトのデータに含まれるものについては、その相関の再現性の有無を確認する予定である。

E) DNA バイオバンク化 受け入れ整備と DNA 検体の蓄積・管理

MENDEL スタディで収集された検体の管理を行う。本研究開発の開始と同時に、東北メディカル・メガバンク機構のバイオバンク部門のシステム改修を依頼し、本研究からの検体の預け入れ準備を進めた。2016年12月に体制が整備されたことから、それまでに届いていたDNA検体から順に預け入れを開始した。

Thiopurines are an important class of drugs for inflammatory bowel disease (IBD) treatment, and several evidences have demonstrated their efficacy and associated risks. Recently, many patients with IBD were treated with biologics. Biologics are considerably more expensive than conventional drugs, including thiopurines. Some patients with IBD maintain remission without using biologics. Thiopurines, except for their side effects, are still good and inexpensive treatment options for IBD. However, they cause severe side effects, such as alopecia and severe leucopenia, especially in Asian population, including Japanese, compared with Western population. Although these side effects are not so frequent, considering the risk–benefits, these are not negligible. Avoiding these side effects will enable the use of thiopurines for treatment of IBD. Hence, our study developed a new method for the prediction of thiopurine-related side effects in IBD patients.

A) MENDEL Study (Project Leader: Yoichi Kakuta)

A total of over 1000 IBD cases have been genotyped by March 31, 2017 in the study “Multicenter Evaluation of NUDT15-R139C genotyping efficiency to DEtect thiopurine-induced hair Loss and leukopenia” (MENDEL study) that was initiated in 2016.

B) Development of NUDT15 genotyping kit for clinical applications (Project Leader: Yukiko Abe)

NUDT15-R139C polymorphism was reported to be associated with thiopurine-induced severe leukopenia and alopecia in Korea, China, Japan, and India. We are now developing the kit to detect R139C polymorphism for clinical applications.

C) Genome-wide association studies (GWAS) for novel pharmacogenetic markers (Project Leader: Yosuke Kawai)

DNA samples from the MENDEL study were analyzed using Japonica array, a population-optimized array for single nucleotide polymorphism genotyping. Additional samples will also be analyzed and imputed, and GWAS will be performed to find novel pharmacogenetic markers of IBD-drug toxicity.

D) Practical application of novel pharmacogenetic markers (Project Leader: Yoshitaka Kinouchi)

Some candidate markers were listed by reviewing the published studies. The efficacy of candidate markers will be evaluated by combining the results from GWAS.

E) IBD-DNA Bank in Japan (Project Leader: Yosuke Kawai)

The Group of Biobank in Tohoku “Medical Mega Bank, (ToMMo)” has agreed to manage the DNA samples from MENDEL study for a secure storage.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
平成 28 年度はなし。成果が確定次第、取り組む予定である。

(4) 特許出願
公開情報はなし