

令和 3 年 4 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15740

研究課題名（和文）日本人難治性潰瘍性大腸炎の治療に関与する遺伝因子の同定

研究課題名（英文）Genetic background associated with treatments for Japanese patients with ulcerative colitis

研究代表者

小野寺 基之（Onodera, Motoyuki）

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：90816224

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：潰瘍性大腸炎の病態は多彩で、その治療反応性も患者ごとで大きく異なる。治療への反応性の一部は、遺伝的に決まっている可能性があり、治療選択の上で重要な遺伝情報を探索することは、臨床的にも、そして新規治療の開発においても重要な検討である。本研究では、日本人潰瘍性大腸炎に最も相関が強いHLA領域に存在する遺伝子多型が、疾患にはリスクである一方で、むしろ手術率が低いことを明らかにした。また、治療で最も多く使われるメサラジン製剤に関連する遺伝的背景を明らかにし、副作用と関連する遺伝子多型のほか、副作用を予測するPolygenic Risk Scoreモデルを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、多彩な病態を示す潰瘍性大腸炎の治療戦略において、遺伝的背景を考慮することの重要性を示唆するものであり、将来の個別化医療における遺伝子情報の有用性を明らかにしている。現在、潰瘍性大腸炎の新規治療薬が次々と実用化されてきているが、それぞれの治療有効性は決して高いものではなく、効果がある薬剤を探しながら順に使用している流れであるが、遺伝情報を活用することで、その優先順位などを考慮し、より効率的かつ安全に治療を行うことが可能となる。また、効率的・安全な治療は、不必要な治療を回避することで医療経済的な効果があることから、本研究結果などをもとにあらたな治療モデルの構築につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Phenotypes of ulcerative colitis are varies from patients, and responses to each treatment are also different. Therefore, it is important to investigate the genetic background associated with responses to treatment for ulcerative colitis. In this study, we have identified that the SNPs located in the HLA regions which is associated with the onset of ulcerative colitis in Japanese were also associated with good prognosis. Additionally, the genome-wide association studies and meta-analysis identified one significant association between rs144384547 (upstream of RGS17) and mesalamine-induced fever and diarrhea ($P = 7.21e-09$; odds ratio = 11.2). Furthermore, a polygenic risk score model was built to predict mesalamine allergy ($P = 2.95e-2$). The combined genetic/clinical prediction model yielded a higher area under the curve than did the polygenic risk score or clinical model alone (area under the curve, 0.89; sensitivity, 71.4%; specificity, 90.8%).

研究分野：消化器内科学

キーワード：潰瘍性大腸炎 薬理ゲノム 疾患感受性遺伝子 メサラジン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難治性の潰瘍性大腸炎(UC)にはタクロリムスか抗TNF抗体による治療が行われるが、その反応性は個人間で差が認められるものの、それを予測するすべがないため治療選択は主治医の主観で決定されることが多い。

そのような治療選択において、各薬剤の反応性などと関連する遺伝的背景が注目されている。これまで、申請者らは候補遺伝子解析によってタクロリムスの薬剤代謝に関しては代謝酵素の遺伝子多型が血中濃度(CYP3A5)や治療効果(ABCB1)と関連し、それが個人差の要因の一つとなっていることを報告している。しかし、これまでUCにおけるタクロリムスや抗TNF抗体の治療効果に影響を及ぼすゲノムワイド相関解析(GWAS)は行われていない。そこで、本研究では治療効果と関連する臨床背景や新たな多型をGWASで明らかにし、そこから治療反応性予測モデルを作成する。これによって、より効果が期待できる症例に適切な薬剤を優先して使用可能となり、最終的に医療経済面への効果も期待される。

2. 研究の目的

日本人の難治性潰瘍性大腸炎の治療反応性を規定する遺伝的背景を従来の候補遺伝子解析ではなく仮説なきゲノムワイド相関解析(GWAS)で行い、治療反応性がどのようなメカニズムで生じるかを明らかにする。

3. 研究の方法

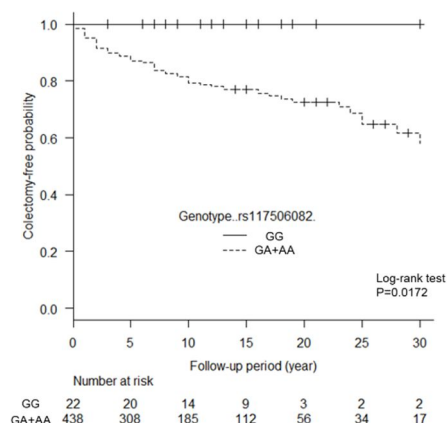
多施設共同研究(MENDEL Study)に参加した全国の炎症性腸疾患専門施設通院中であつた炎症性腸疾患患者 1523 例と、東北大学病院通院中炎症性腸疾患患者 788 例を対象に人種特異的 Genotyping アレイであるジャポニカアレイによる遺伝子多型のジェノタイピングを行った。東京大学が保有する日本人リファレンスパネルを用いた Imputation を行ったうえで、疾患の予後に関連する遺伝子多型について、候補遺伝子として疾患感受性遺伝子を用いた疾患の長期予後(外科手術率)の解析と、治療薬の反応性に関するゲノムワイド相関解析を行った。

治療薬の反応性については、新規治療薬を当初対象と考へていたが、治療薬が次々と発売され、各薬剤での症例が限定的となることから、難治化の原因となる基本治療薬のメサラジンによる不耐症状を対象として検討を行った。

4. 研究成果

<UCの予後にかかわる遺伝的背景の検討>

東北大学通院歴のある潰瘍性大腸炎患者 501 例について、長期予後として、大腸切除例の診断から切除までの期間と関連する遺伝的背景の検討を行った。遺伝的背景として、潰瘍性大腸炎の疾患感受性遺伝子解析で同定された感受性領域のうち、唯一有意レベルとなった、HLA 領域に存在する rs117506082 を対象とした。その結果、この SNP が GG 型(疾患発症に対してはリスク)の場合は手術に至る症例がほぼなく、GA+AA 型にくらべて有意に予後がよいことが明らかとなった。



<メサラジン不耐に関する検討>

MENDEL Study 参加 IBD 患者群と、東北大学病院通院 IBD 患者群でそれぞれ不耐群・非不耐群は 127 例・1396 例、31 例・757 例であり、両群とも疾患名と不耐の有無で相関を認め(順に $P=9.27e-5$ 、 $P=6.04e-5$)、不耐群では非不耐群と比較し UC の頻度が高かった。以上から、疾患名も GWAS において共変数として加えることとした。

*Discovery GWAS

各副作用ごとにロジスティック回帰分析による候補関連領域の抽出のための Discovery GWAS を行った。各副作用別のマンハッタンプロットを図 1 の a-d に示す。解析対象の計 7,215,027 SNPs のうち、候補水準($P<5e-5$)を満たした SNP 数は 494~861、それらを Clump したことによる候補領域数は 159~255 であった。

*Replication study

Discovery GWAS で限定された候補領域のうち、一部の代表 SNP は低頻度のため Replication study で多型が確認されなかった。候補領域の代表 SNP のうち、Discovery と Replication で相関の方向が同じでかつメタ解析で $P<5e-7$ を満たしたものは下痢増悪で 2 SNPs、発熱で 4 SNPs、発熱かつ下痢増悪で 3 SNPs であった。メタ解析で $P<5e-8$ を満たしたものは「発熱かつ下痢増悪」

の副作用における 6 番染色体の rs144384547 に代表される 1 領域のみであった ($P=7.32e-9$)。同領域は G 蛋白質シグナル伝達 17 (regulator of G-protein signaling 17; RGS17) の上流に存在し、long non-coding RNA である RP11-306013.1 の近傍に存在していた。同 SNP を保有している症例の 22.0%、保有していない症例の 2.34% の症例で不耐症状の出現を認めていた。

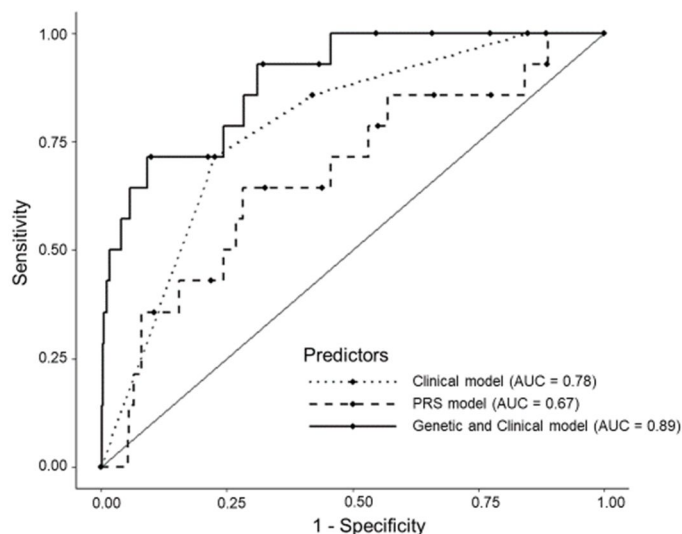
* 遺伝率の推定

MENDEL Study 参加 IBD 患者および東北大学病院通院中 IBD 患者の全データを使用し、メサラジンの副作用のうち頻度の多い下痢増悪、発熱、発熱かつ下痢増悪について、遺伝率の推定を行った。その結果、発熱かつ下痢増悪で遺伝率 24.2% ($p=0.0494$) と遺伝要因の有意な関与が示された

* PRS による副作用予測モデルの構築

$P < 3e-4$ 以下の 610 SNP で構築された PRS が最も強い相関を示し、唯一有意な相関を示した ($pR^2=0.036, P=2.5e-02$)。PRS との比較のための $P < 5e-7$ の 7 SNP を加えた model による pR^2 は 0.0245 であり、PRS がより優れていた。 $P < 3e-4$ の PRS における受診者動作特性 (Receiver Operating Characteristic; ROC) 曲線を図 3 に示す。PRS のカットオフ値を 78.1210 点とした場合の感度は 61.5%、特異度は 71.7% であり、ROC 曲線下面積 (area under the curve; AUC) は 0.67 であった。臨床的因子によるモデルと遺伝的因子によるモデルを組み合わせた複合モデルでは、PRS によるモデル、臨床的因子のみのモデル (AUC=0.78) のいずれよりも高い AUC を示した (AUC=0.89)。また、複合モデルでの感度は 71.4%、特異度は 90.8% と、いずれも PRS 単体よりも優れた予測精度を示した。

図 3 PRS ($P < 3e-4$) での ROC 曲線



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki K, Kakuta Y, ... ,Onodera M, ... , Li D, McGovern DPB, Kinouchi Y, Masamune A;	4. 巻 -
2. 論文標題 Genetic Background of Mesalamine-induced Fever and Diarrhea in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammatory Bowel Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ibd/izab004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	Cedars-Sinai Medical Center		