

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07113

研究課題名（和文）チオプリン製剤服用妊婦より産まれた児の副作用とNUDT15遺伝子多型の影響の調査

研究課題名（英文）The impact of the NUDT15 variant in adverse effects occurring in infants born to pregnant women taking thiopurine

研究代表者

中村 志郎（Nakamura, Shiro）

大阪医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：50271185

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：妊婦がチオプリン（IM）を服用した際、NUDT15遺伝子多型によっては、胎児が骨髄抑制等の危険な状態に陥る可能性があり、IM服用妊婦より産まれた児における副作用を調査した。前向き研究に参加した11名は、出産時もIM服用継続していたが、出生児においてNUDT15 genotypeに関わらず、白血球減少症等の副作用はなかった。6-TGN値の検討では出生児においては、母の約1/3の値で移行はしているものの少量であった。後ろ向き研究では12名を検討し、患者の転院等により、出生後の詳細が不明な例が多いが、調査範囲では児に大きな副作用は認められなかった。今後、大規模調査による詳細な検討が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NUDT15遺伝子多型検査が保険適用となりチオプリン製剤をより安全に使える時代となった。しかしながら炎症性腸疾患のような若年者に多く、妊娠可能年齢で発症する疾患では、母が比較的安全に服用可能なgenotypeを保有していても、児が副作用の多いgenotypeを保有し、重篤な副作用をもち出生してくることはありうる。胎児やパートナー男性のgenotypeを調べる検査は保険適用でなく、その中でどのように妊娠中の母の原疾患を良好な状態で維持していくか担当医は注意を払う必要がある。今後NUDT15のように副作用回避に有用なゲノムバイオマーカーが見つかった際にも本研究は参考になると思われる。

研究成果の概要（英文）：When pregnant women take thiopurine (IM), depending on the NUDT15 gene variant, the fetus may suffer from dangerous conditions such as myelosuppression, and the adverse effects in infants born to pregnant women taking IM were investigated. Eleven participants in the prospective study were still taking IM at birth, and no adverse effects such as leukaemia were observed in the newborns, regardless of the NUDT15 genotype. 6-TGN levels were found to be low in the newborns, although they were transferred at about 1/3 of the mother's level. In the retrospective study, 12 patients were examined, and although many of the postnatal details were unknown due to patient transfers, etc., no major adverse effects were observed in the children as far as the study was concerned. Further studies with larger scale surveys are required in the future.

研究分野：炎症性腸疾患

キーワード：NUDT15 チオプリン 遺伝子多型検査 潰瘍性大腸炎 クローン病 炎症性腸疾患 遺伝薬理学 ファーマコゲノミクス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患や自己免疫疾患では、免疫調節剤としてチオプリン製剤が用いられている。チオプリン誘発性の重篤な副作用と NUDT15 遺伝子多型の相関性が報告され 2019 年に NUDT15 遺伝子多型検査が保険適用となった。また 2018 年に妊婦でのチオプリン製剤使用が禁忌から外れたものの、胎児が T/T リスクホモであれば、汎血球減少症の危険があり、担当医は妊婦での使用に戸惑いを感じていた。チオプリン服用妊婦より生まれた児が、汎血球減少から重症感染症となり死亡した報告があるが、genotype は不明で、胎児が T/T リスクホモでそれが起こったという報告はなく、エビデンスを確立する必要があった。妊婦が服用した薬剤の副作用による新生児の死亡となれば重大な問題であり、本研究の立ち上げに至った。またチオプリン服用妊婦におけるこのような問題を回避するには、挙児希望の女性患者にチオプリン投与を回避するのが一番簡単であるが、その次に使うのはチオプリンよりかなり高額な生物学的製剤であり、本研究により妊婦でもチオプリンを安全に用いることができる体制およびエビデンスの構築で医療経済的にも役に立つと考えられた。NUDT15 遺伝子多型は、高い感度・特異度を持つ副作用予測のマーカーであるが、妊婦で服用可能な薬剤でこのような遺伝子マーカーは稀有である。薬を服用している患者だけでなくその児に何がおこるのかも予測でき、児の副作用回避にも利用できる可能性があり本研究では妊婦がより安全にチオプリン服用を継続できるエビデンスの確立を目標とした。

2. 研究の目的

チオプリン製剤服用妊婦より生まれた児の副作用と NUDT15 遺伝子多型の相関性を後ろ向き、前向きに研究し、妊婦がより安全にチオプリン服用を継続できるエビデンスの確立を目標とした。

3. 研究の方法

本研究は、チオプリンを服用し過去に出産した、或いは今後出産する女性患者、パートナーの男性、出生児の 3 者を対象とした A. 後ろ向き研究と B. 前向き研究を行った。

A. 後ろ向き研究

当院の約 3000 人の IBD 患者、および IBD 以外の疾患でも妊娠・出産例の中から新生児の副作用を後ろ向きに調査する。特に、新生児に副作用が認められた症例に関しては妊婦の妊娠期間中の状態についてもできるだけ情報を集める。この後ろ向き研究では生まれた児の NUDT15 genotyping が一番重要であるが母親がどの genotype かで薬物代謝も異なり、胎児への影響も異なるため母親の genotyping も行う。父親の genotyping は次の妊娠時に胎児がどの genotype となり得るか推定でき、必須ではないが希望があれば行う。DNA 抽出や NUDT15 genotyping は当科にて Taqman 法か Sanger 法で行う。

B. 前向き研究

当院で妊娠期間中も follow される妊婦においては、NUDT15 genotype を確定し、またチオプリン代謝産物 6-TGN の血中濃度を可能な限り測定し、チオプリンが過剰になっていないかチェックし、また同時に妊婦の妊娠期間中の原疾患のコントロールをタイトに行い、産婦人科医と共同で、胎児・新生児の副作用を予防するように務める。希望があればパートナーの男性の genotyping を行う。また児が生まれた際に臍帯血より採血をし、副作用および血中 6-TGN が過剰になっていないかチェックを行い、児の NUDT15 genotyping も行う。

4. 研究成果

後ろ向き研究では過去にチオプリンを服用し妊娠出産した患者 12 名 (炎症性腸疾患 8 例、腎移植後 3 例、自己免疫疾患 1 例) の診療データを分析した。当院に通院継続中の母親 2 名とその児 2 名より採血をし、NUDT15 genotype を確定し、いずれも母 C/C、児 C/C であった。後ろ向き研究にて臍帯血での白血球数や 6-TGN 値は検査不可能であるが、これまで母子ともに大きな副作用は確認されていない。出生時に血液検査で児の CBC や生化学を測定している例は少なかったが、測定している例で白血球減少症など重篤な副作用は見られなかった。

前向き研究では計 12 例の女性患者の同意を得ることができた。12 例のうち、9 例が妊娠出産に至り、3 例は挙児希望で当研究に参加されたが妊娠出産には至らなかった。妊娠出産に至った母 9 例は全て C/C 通常型の genotype であった。出生児が C/T ヘテロの genotype であったのは 2 例

で、いずれも出生時に白血球減少症や感染症等副作用は認められなかった。出産時の臍帯血中の6-TGN値を測定し、児の6-TGN値は母親の約1/3の値に減少していた。恐らく検出感度以下となり測定不可の結果となった児もあった。母親が服用したチオプリンは、胎盤を通過し胎児血中に入るものの量は少なくなっていることが確認された。本研究で解析できた妊娠出産症例数は限られており、多施設共同研究による大規模調査が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 高川 哲也, 角田 洋一, 小島 健太郎, 小柴 良司, 藤本 晃士, 佐藤 寿行, 河合 幹夫, 上小鶴 孝二, 横山 陽子, 宮崎 孝子, 樋田 信幸, 渡辺 憲治, 中村 志郎 |
| 2. 発表標題 妊娠中チオプリン服用を継続した炎症性腸疾患患者より生まれた児における副作用の検討 |
| 3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔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 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 佐藤 寿行 (Sato Toshiyuki) (20836225) | 兵庫医科大学・医学部・助教 (34519) | |
| 研究分担者 | 渡辺 憲治 (Watanabe Kenji) (70382041) | 兵庫医科大学・医学部・非常勤講師 (34519) | |

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 |
|---------|---------|