

2020年11月12日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学病院  
シーダースサイナイ

## 炎症性腸疾患患者の重篤な血栓症を回避するために 遺伝データを用いて静脈血栓症リスク予測を可能に

### 【研究のポイント】

- 炎症性腸疾患患者を対象に、遺伝データを用いて静脈血栓症リスク予測を行いました。
- 高リスク群では低リスク群と比較して、静脈血栓症の発症リスクが8倍以上になることを明らかにしました。
- 静脈血栓症リスクを層別化することにより、高リスク群に対して予防的抗血栓療法を行うなどの、個別化医療につながることを期待されます。

### 【研究概要】

炎症性腸疾患患者の合併症による死因第一位を占める静脈血栓症の発症リスクは、健常者よりも3倍以上高いとされています。東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野の内藤健夫医師・正宗淳教授らの研究グループは、米国シーダースサイナイの Dermot P, McGovern, MD, PhD らと共同で、炎症性腸疾患患者の静脈血栓症の遺伝的リスクの有病率とその影響の大きさを明らかにしました。本研究では、炎症性腸疾患患者の約15%で遺伝的に静脈血栓症リスクが高く、遺伝的リスクに基づく血栓症リスクの低、中、高リスク層別化では、高リスク群の静脈血栓症発症リスクが低リスク群の8倍以上であることを示しました。本研究によって層別化されたリスクに基づいた予防的抗血栓療法の適応など、個別化医療の実現への貢献が期待されます。本研究成果は *Gastroenterology* 誌(電子版)に掲載されました。

## 【研究内容】

炎症性腸疾患とは、小腸や大腸を中心とした消化管に原因不明の持続的な炎症が起こる疾患です。日本における罹患率は増加の一途をたどっており、現在では患者数は21万人を超えています。炎症性腸疾患患者に発生する合併症の中には時として致命的になる疾患があり、静脈血栓症は、合併症による死因の中で最も頻度が高い疾患です。元々、炎症性腸疾患患者は静脈血栓症発症のリスクが健常者と比較して3倍以上であることが報告されています。さらに、近年承認された炎症性腸疾患に対する治療薬である、ヤヌスキナーゼ阻害薬<sup>注1</sup>の副作用には重篤な血栓症がある事が知られています。以上から、炎症性腸疾患患者に対する静脈血栓症リスクの層別化法の確立が求められてきました。事前に高リスク患者を同定する事ができれば、予防的抗血栓治療を行ったり、ヤヌスキナーゼ阻害薬の使用は避けたりするなど、適切な処置をとる事が可能となります。これまでも、血栓症発症に関わる数個の遺伝子変異を調べる事で、高リスク群の同定が試みられてきました。しかし、血栓症に関わる遺伝子は多数存在するため、正確な遺伝的リスクの同定は困難でした(図1)。

今回、東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野の内藤健夫(ないとう たけお)医師、正宗淳(まさむね あつし)教授と、米国シーダースサイナイの Dr. McGovernらの国際共同研究グループは、約800人の炎症性腸疾患患者の遺伝データを用いて、静脈血栓症に対する遺伝的リスクの頻度と影響の大きさを世界で初めて報告しました。同研究では、全エクソームシーケンシング<sup>注2</sup>と全ゲノムジェノタイプニング<sup>注3</sup>の網羅的解析を行い、頻度は低い影響が大きい遺伝子変異(レアバリエント)と一つ一つの影響は小さいが、頻度が高い遺伝子変異(コモンバリエント)の情報を統合して解析したところ、約15%の炎症性腸疾患患者が遺伝的に静脈血栓症リスクが高い状態にあり、この患者群は、遺伝リスクが無い患者群と比較して、約2.5倍静脈血栓症発症リスクが高い事を発見しました。また、遺伝的リスクを有する患者群では、複数の部位に静脈血栓症を発症する傾向があることも示しました。さらに、対象患者群を遺伝的リスクが無い患者群(低リスク群)、レアバリエントかコモンバリエントリスクのどちらか一方のみを有する群(中リスク群)、どちらも有する群(高リスク)に層別化したところ、高リスク群では低リスク群と比較して8倍以上の静脈血栓症発症リスクがある事を示しました(図2)。これらの遺伝リスクが与える影響は、その他の血栓症発症に関わる因子(疾患の活動性や疾患に対する治療薬)の影響とは無関係でした。

本研究により、時として重篤になりうる静脈血栓症のリスクを従来の方法よりも正確に同定する方法が明らかになりました。近年、全エクソームシーケンシングを始めとした遺伝データを得るためのコストは劇的に低下しており、本研究のような遺伝データに基づいた個別化医療の本格的な臨床応用が期待されます。

本研究は、今野海外留学奨励賞、National Institutes of Health、National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases、The Leona M and Harry B Helmsley Charitable Trustの支援を受けて行われました。

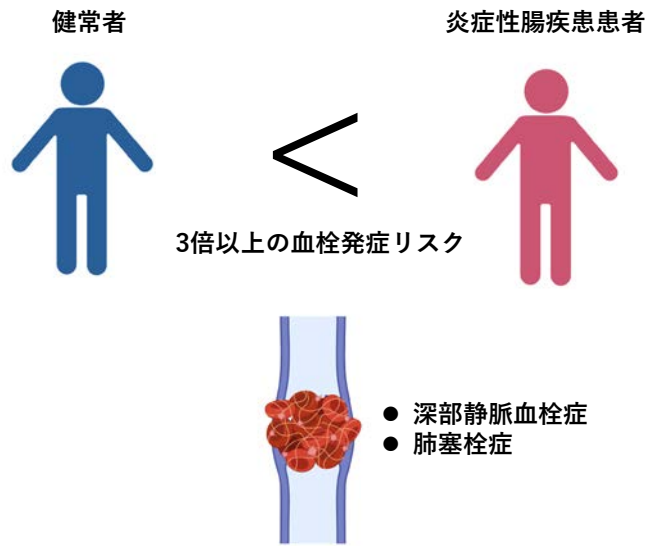
その他の共同研究施設:

Broad Institute of MIT and Harvard

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

**【用語説明】**

- 注1. **ヤヌスキナーゼ阻害薬**: 炎症を引き起こすシグナル伝達経路を阻害する治療薬。もともと関節リウマチの治療薬だったが、近年、潰瘍性大腸炎にも適用されるようになった。
- 注2. **全エクソームシーケンシング**: ヒトゲノムのうちタンパク質をコードする領域(エクソーム)の塩基配列情報を網羅的に解析する方法。
- 注3. **全ゲノムジェノタイピング**: マイクロアレイを用いてヒトゲノム全体の塩基配列の概要を解析する方法。



後遺症を残したり致命的になりうる

数個の遺伝子変異のみによってリスクを正確に予測することは困難

図 1. 炎症性腸疾患患者の静脈血栓症発症リスク

炎症性腸疾患患者は時として致命的になる静脈血栓症発症のリスクが高く、高リスク群を予測する方法が求められていた。

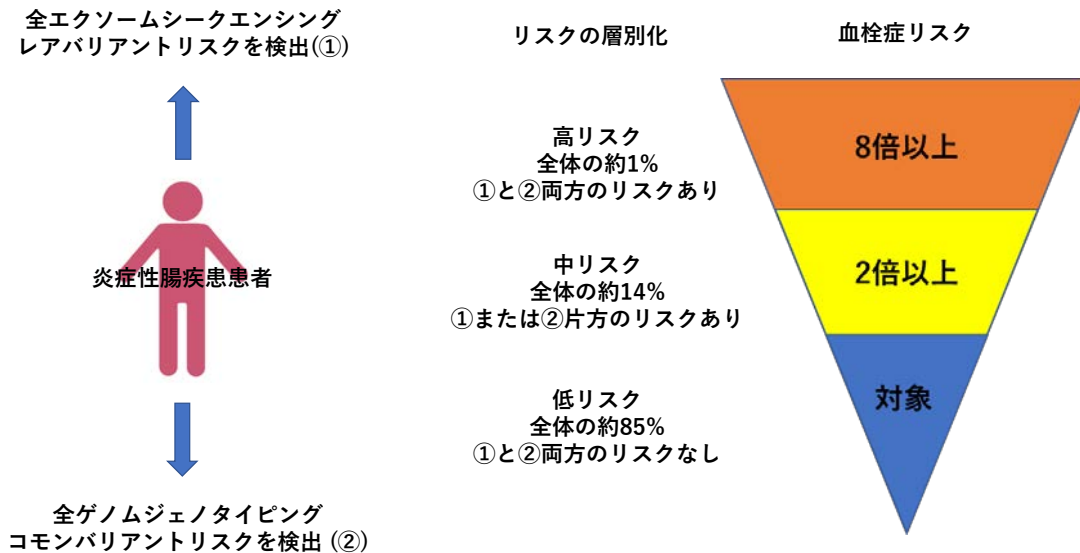


図 2. 遺伝データを用いて血栓症発症のリスクを予測

頻度は低いに影響が大きいレアバリエントリスクと、一つ一つの影響は小さいが、頻度が高いコモンバリエントリスクを統合することで、血栓症の遺伝的リスクが低～高に分類される。高リスクでは低リスクの 8 倍以上の血栓リスクがある。

**【論文題目】**

Title: Prevalence and Effect of Genetic Risk of Thrombo-embolic Disease in Inflammatory Bowel Disease

Authors: Takeo Naito, Gregory J. Botwin, Talin Haritunians, Dalin Li, Shaohong Yang, Michelle Khrom, Jonathan Braun, NIDDK IBD Genetics Consortium, Lisa Abbou, Emebet Mengesha, Christine Stevens, Atsushi Masamune, Mark Daly, Dermot P.B. McGovern

タイトル:炎症性腸疾患患者における血栓症に対する遺伝的リスクの有病率と効果についての検討

著者名:内藤 健夫, 正宗 淳,ほか

掲載誌名:Gastroenterology

DOI:10.1053/j.gastro.2020.10.019

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

医師 内藤 健夫

電話番号: 022-717-7171

Eメール: [takeo.naito24@gmail.com](mailto:takeo.naito24@gmail.com)

教授 正宗 淳

電話番号: 022-717-7171

Eメール: [amasamune@med.tohoku.ac.jp](mailto:amasamune@med.tohoku.ac.jp)

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187