

Title	SLE患者におけるアザチオプリンの治療効果・副作用とNUDT15遺伝子変異との関係
Sub Title	Relationship between therapeutic effect/side effect of azathioprine in SLE patients and NUDT15 gene mutation
Author	青森, 達(Aomori, Toru)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>アザチオプリン(AZA)は経口投与されたあと細胞内に取り込まれ、種々のプリン代謝酵素により代謝されて活性の本体である6-thioguanine nucleotides(6-TGNs)へと変換される。この経路に関与する酵素の一つである nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 15(NUDT15)の遺伝子変異を有する患者においてAZAによる副作用頻度の増加が報告されている。一方でこの変異を有する場合には、より少ない投与量で十分な治療効果が得られる可能性があるが、これまでに十分な調査はされていない。</p> <p>本研究の目的は、日本人全身性エリテマトーデス(SLE)患者を対象にNUDT15遺伝子型と疾患活動性および副作用との関連を調べ、この変異がAZAによる薬物治療にどのような影響をあたえるか明らかにすることである。このために本研究は、NUDT15およびAZAの代謝に関与する他の酵素(thiopurine S-methyl-transferase ; TPMT, inosine triphosphatase ; ITPA, glutathione S-transferase ; GST) の遺伝子多型解析、AZAの活性体・中間代謝物の細胞内濃度を網羅的に測定する計画で実施した。</p> <p>本研究は2年の研究期間を予定しており、2017年度はその1年目である。本研究は医学部リウマチ内科と共同で行う臨床研究であるため、医学部研究倫理委員会(承認番号：20170004)、薬学部人を対象とする研究倫理委員会(承認番号：承171208-1)の承認を得た。2018年1月から対象患者のエントリーを開始している。またこれと並行して、HPLCによるAZA代謝物の血球細胞内濃度測定法の検討を行った。これまでに6種類のAZA代謝物を同時に定量するためのHPLC諸条件および前処理法を概ね確立することができ、今後バリデーションをとって完成とする予定である。遺伝子多型解析が手技的に可能であることも確認した。定量法の完成次第、対象者から血液検体を取得し、薬物濃度測定、遺伝子解析、疾患活動性等の診療情報の収集を行う。</p> <p>Azathioprine (AZA) is taken into cells after oral administration, it is metabolized by various purine metabolizing enzymes and converted into 6-thioguanine nucleotides (6-TGNs) which is the main active metabolite. An increase in the frequency of adverse reactions by AZA has been reported in patients with genetic mutations in nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 15 (NUDT 15), one of the enzymes involved in this pathway. On the other hand, in patients with this mutation, there are a possibility that a sufficient therapeutic effect can be obtained with a smaller dosage. However, it is not investigated.</p> <p>The purpose of this study is to investigate the relationship between NUDT 15 genotype and disease activity and side effects in Japanese patients with systemic lupus erythematosus (SLE). For this purpose, this research aims to analyze genetic polymorphism of NUDT15 and other enzymes involved in the metabolism of AZA (thiopurine S-methyl-transferase; TPMT, inosine triphosphatase ; ITPA, glutathione S-transferase ; GST), and to comprehensively measure the intracellular concentration of AZA metabolite.</p> <p>This research is scheduled for two-year research period, and 2017 is the first year. Since this study is a clinical study collaborated with Keio University School of Medicine, it was approved by the Research Ethics Committee of the School of Medicine and the Faculty of Pharmacy. Entry of patient has been started from January 2018. In addition to this, I tried to develop the measurement method of AZA and metabolite in blood cells by HPLC. It is possible to establish roughly the HPLC conditions and pretreatment method for simultaneously quantitating 6 metabolites at the same time, and I plan to complete the validation in the near future. It was also confirmed that genetic analysis could be performed. Upon completion of the quantification method, blood samples and clinical information will be collected.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170188

保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	青森 達	氏名（英語）	Tohru Aomori		
研究課題（日本語）						
SLE 患者におけるアザチオプリンの治療効果・副作用と NUDT15 遺伝子変異との関係						
研究課題（英訳）						
Relationship between therapeutic effect/side effect of azathioprine in SLE patients and NUDT 15 gene mutation						
1. 研究成果実績の概要						
<p>アザチオプリン（AZA）は経口投与されたあと細胞内に取り込まれ、種々のプリン代謝酵素により代謝されて活性の本体である 6-thioguanine nucleotides（6-TGNs）へと変換される。この経路に関与する酵素の一つである nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 15（NUDT15）の遺伝子変異を有する患者において AZA による副作用頻度の増加が報告されている。一方でこの変異を有する場合には、より少ない投与量で十分な治療効果が得られる可能性があるが、これまでに十分な調査はされていない。</p> <p>本研究の目的は、日本人全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象に NUDT15 遺伝子型と疾患活動性および副作用との関連を調べ、この変異が AZA による薬物治療にどのような影響をあたえるか明らかにすることである。このために本研究は、NUDT15 および AZA の代謝に関与する他の酵素（thiopurine S-methyl-transferase; TPMT, inosine triphosphatase; ITPA, glutathione S-transferase; GST）の遺伝子多型解析、AZA の活性体・中間代謝物の細胞内濃度を網羅的に測定する計画で実施した。</p> <p>本研究は2年の研究期間を予定しており、2017年度はその1年目である。本研究は医学部リウマチ内科と共同で行う臨床研究であるため、医学部研究倫理委員会（承認番号：20170004）、薬学部人を対象とする研究倫理委員会（承認番号：承 171208-1）の承認を得た。2018年1月から対象患者のエントリーを開始している。またこれと並行して、HPLC による AZA 代謝物の血球細胞内濃度測定法の検討を行った。これまでに6種類の AZA 代謝物を同時に定量するための HPLC 諸条件および前処理法を概ね確立することができ、今後バリデーションをとって完成とする予定である。遺伝子多型解析が手技的に可能であることも確認した。定量法の完成次第、対象者から血液検体を取得し、薬物濃度測定、遺伝子解析、疾患活動性等の診療情報の収集を行う。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Azathioprine (AZA) is taken into cells after oral administration, it is metabolized by various purine metabolizing enzymes and converted into 6-thioguanine nucleotides (6-TGNs) which is the main active metabolite. An increase in the frequency of adverse reactions by AZA has been reported in patients with genetic mutations in nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 15 (NUDT 15), one of the enzymes involved in this pathway. On the other hand, in patients with this mutation, there are a possibility that a sufficient therapeutic effect can be obtained with a smaller dosage. However, it is not investigated.</p> <p>The purpose of this study is to investigate the relationship between NUDT 15 genotype and disease activity and side effects in Japanese patients with systemic lupus erythematosus (SLE). For this purpose, this research aims to analyze genetic polymorphism of NUDT15 and other enzymes involved in the metabolism of AZA (thiopurine S-methyl-transferase; TPMT, inosine triphosphatase; ITPA, glutathione S-transferase; GST), and to comprehensively measure the intracellular concentration of AZA metabolite.</p> <p>This research is scheduled for two-year research period, and 2017 is the first year. Since this study is a clinical study collaborated with Keio University School of Medicine, it was approved by the Research Ethics Committee of the School of Medicine and the Faculty of Pharmacy. Entry of patient has been started from January 2018. In addition to this, I tried to develop the measurement method of AZA and metabolite in blood cells by HPLC. It is possible to establish roughly the HPLC conditions and pretreatment method for simultaneously quantitating 6 metabolites at the same time, and I plan to complete the validation in the near future. It was also confirmed that genetic analysis could be performed. Upon completion of the quantification method, blood samples and clinical information will be collected.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			