

# 海外共同研究報告書

(WEB サイト公開用)

2023 年 12 月 25 日

氏 名	直江翔吾
所 属	医学部医学科 5 年
研 究 先	トリエステ大学
期 間	9/4-11/20
研 究 課 題	iPSC 由来膵外分泌細胞を用いたチオプリン誘発性膵炎のメカニズムの解明

## 内 容

私は今回、トリエステ大学での3か月の留学でチオプリン誘発性膵炎（TIP）の機序を解明するプロジェクトに参加させていただきました。

チオプリン製剤は、クローン病(CD)や潰瘍性大腸炎(UC)などの炎症性腸疾患(IBD)では、主に寛解導入やステロイド中止後の寛解維持のために使用されます。ガイドライン<sup>1)</sup>には、寛解期にある UC の再燃予防や CD の寛解維持におけるチオプリン製剤の有用性が明記されており、チオプリン製剤の投与は重要な治療選択肢です。一方でチオプリン製剤には消化器症状、骨髄抑制、膵炎、肝機能障害などの副作用があります。膵炎に関しては、アザチオプリンおよび 6-メルカプトプリンで治療された患者の 1.3~3.3%で認められ、用量に非依存的に 3~4 週間以内に生じます<sup>2)</sup>。一般に薬剤性膵炎は予後良好<sup>3)</sup>とされていますが死亡率は 9-15%<sup>4)5)</sup>という報告もあります。一度膵炎を発症するとチオプリン製剤の投与を直ちに中止する必要があります<sup>6)</sup>、IBD の治療遂行上も不利益を被ります。以上のような臨床上の問題にもかかわらず現在 TIP の発症機序は不明であり、臨床応用されているバイオマーカーや遺伝学的な情報はありません。

トリエステ大学の Stocco 教授は、チオプリン誘発性膵炎（TIP）のメカニズムを調べるために、患者特異的 iPSC と iPSC 由来の膵外分泌二次元モデルを用いた研究モデルを提案しています<sup>7)</sup>。私たちは、チオプリン治療後に TIP を発症した患者 5 例（症例, TIP）、TIP を発症しなかった 5 例（対照, no-TIP）の計 10 名の小児 IBD 患者を登録し、前述の研究モデルを用いて実験を行いました。

実験を行ったグループはトリエステ大学の PhD 過程の学生 2 人と私たち日本人 2 人、セルビアからの留学生 3 人の計 7 名であり、大人数で上述の実験を行いました。それぞれに細胞ラインが与えられ、解凍、培養、パッセージ、分化誘導、凍結などのサンプルの準備は個人で行い、実験は分担するという形をとりました。

留学前に 5 月から組織発生学教室で培養や分化誘導の基本的な手技をトレーニングしてい

ただいたことや8月に実験のトレーニングをしていただいたことで、トリエステ大学での手技は1週間ほどで獲得することができました。また現地での実験プロトコルは監督者の方針で配布されることは無く、口頭での説明を受け、それを書き取って自分で作成するというものであったため、信州大学での事前のトレーニングで用いたプロトコルがとても有用でした。また、実験の結果は同プロジェクトの学生と行い、議論し、深めることができました。特に、今回事前の RNAseq データの解析で膵炎との関連性が指摘されていた Catechol-O-methyltransferase (COMT) に関する実験結果はドーパミンが膵炎に対して保護的に働くということが示唆され、非情に興味深いものでした。

イタリアでの生活は、住居や食事、交流の仕方などすべてが新鮮でした。日本での当たり前が通用しない場所で自分の習慣や考え方を現地で生活できる程度に変えつつ、順応していくといのは大変でしたが同時にとても楽しかったです。ラボのメンバーとは毎日ランチの時間に、お互いのキャリアのことや文化、言語のことなど様々な話をすることができました。お互いに外国語である英語を使うため、相手の話をより丁寧に聞こうとしたり、分かりやすく話そうとしたりと工夫することで英語力の不足を補い、意思疎通をしました。異なる言語背景の他者との会話を通じて、日本人同士の日本語での会話ではあまり意識することのないコミュニケーションの楽しさをあらためて感じる事ができて、国際交流の本質的な楽しさを垣間見た気がしました。

この経験が医師としての将来の仕事に生きるように今後も実習を通じてさらに成長していきたいです。

最後に支援していただいたバイオメディカル研究所の皆さま、プログラムを企画し、常にご助言下さった田中直樹先生、実験手技をご享受くださった岳先生、森先生、藤井先生、中畠先生に感謝いたします。

#### 【写真】





#### 【参考資料】

- 1) 日本消化器病学会, 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020 (改訂第 2 版), Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Inflammatory Bowel Disease (IBD) 2020 (2nd Edition)
- 2) 仲瀬裕志. 炎症性腸疾患治療における免疫調節薬の位置づけと使用の実際. 日消誌 2020 ; 117 : 208-213
- 3) Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. Gut. 1995 Oct;37(4):565-7. doi: 10.1136/gut.37.4.565. PMID: 7489946; PMCID: PMC1382911.
- 4) Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. Eur J Clin Pharmacol. 2001 Sep;57(6-7):517-21. doi: 10.1007/s002280100346. PMID: 11699619.
- 5) Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. Am J Gastroenterol. 1999 Sep;94(9):2417-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01367.x. PMID: 10484002.
- 6) 厚生労働省, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性膵炎 (薬剤性膵炎), 平成 21 年 5 月
- 7) Stocco G, Lanzi G, Yue F, Giliani S, Sasaki K, Tommasini A, Pelin M, Martellosi S, Ventura A, Decorti G. Patients' Induced Pluripotent Stem Cells to Model Drug Induced Adverse Events: A Role in Predicting Thiopurine Induced Pancreatitis? Curr Drug Metab. 2015;17(1):91-8. doi: 10.2174/1389200216666151103120220. PMID: 26526832.