

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索
2. 研究開発代表者：松本主之（岩手医科大学）
3. 研究開発の成果

非特異性多発性小腸潰瘍症は本邦でその疾患概念が提唱された小腸潰瘍症であるが、稀少疾患であるため病態解明は遅れていた。研究開発代表者は本症の実態把握と病態解明を推進し、診断法の確立と治療法探索を目的とした研究グループを組織した。平成 27 年度は下記の研究成果を得た。

岩手医科大学、九州大学、および慶應義塾大学の 3 グループが共同して本症の原因遺伝子を公表することに成功した。家族歴の明らかな非特異性多発性小腸潰瘍症と同胞非発症者のゲノムをエクソーム解析で分析したところ、発症者でホモ変異、非発症者でヘテロ変異を示す遺伝子として、特定の遺伝子が同定された。一方、両親に血族結婚のない姉妹家系において、同胞男性が劣性遺伝性疾患である肥厚性皮膚骨膜炎に罹患していた。以上のルートから同定された候補遺伝子は、第 3 染色体に存在する SLC02A1 であった。SLC02A1 は全身諸臓器の細胞に発現する膜蛋白であり、主に PGE2 を細胞内に輸送するトランスポーターである。近年、太鼓ばち状指、長管骨の骨膜炎性肥厚、脳回転状頭皮を含む皮膚肥厚症を 3 主徴とする肥厚性皮膚骨膜炎の原因としても注目される遺伝子である。

非特異性多発性小腸潰瘍症患者、健常者、Crohn 病患者の SLC02A1 を解析したところ、非特異性多発性小腸潰瘍症患者では全てのアレルにアミノ酸変化を伴う変異がみられたが、健常者ではヘテロ変異が 1/500 の頻度で認められるのみであった。また、Crohn 病 603 例中 2 例ではホモ変異ないし接合ヘテロ変異が確認された。以上の事実から、非特異性多発性小腸潰瘍症患者が SLC02A1 のホモ変異ないし接合ヘテロ変異で発症すること、およびその主たる病態が PG の輸送障害による細胞内プロスタグランジン欠乏である可能性が示唆された。すなわち、非特異性多発性小腸潰瘍症はプロスタグランジンに PG に関連した小腸潰瘍症と考えられた。以上のことから、非特異性多発性小腸潰瘍症をより明快な疾患単位として取り扱うために、chronic enteropathy associated with SLC02A1 (CEAS) の名称を提唱した。

福岡大学筑紫病院および九州大学のグループは CEAS 症例を集積し、男性患者では肥厚性皮膚骨膜炎の 3 主徴を CEAS の診断基準に含めるべきであること、およびこれらの症状が重症度の指針となり得ることを見いだした。慶應義塾大学および杏林大学の研究グループは、in situ hybridization 法および抗ヒト SLC02A1 抗体を用いた免疫染色の結果から、SLC02A1 蛋白は小腸粘膜血管内皮細胞に発現していることを明らかにし、この抗体が CEAS で最も頻度の高い c. 940+1G>A 変異の検出に有用であることを報告した。さらに同研究グループは、病態解明と将来の治療法開発を目的とし、血管内皮特異的 SLC02A1 欠損マウスの作成を試みている。現時点では、ES 細胞からキメラマウスを作製し、ヘテロマウスを取得、flp 系統との交配で薬剤耐性遺伝子を除去して loxP 系統を得ている。さらに、慶應義塾大学では、CEAS の潰瘍病変形成のメカニズムを明らかにするために、質量分析法を用いた小腸粘膜プロスタグランジン代謝の解析に着手した。その結果、インドメタシン誘発小腸潰瘍マウスモデルにおける測定系の確立に成功した。

さらに、平成 27 年度は研究班の班会議を開催し、全国多施設の CEAS 症例を集積した。その後、コアメンバーが参集し、小腸内視鏡所見を中心とした本性の画像診断アトラスを作成した。このデータを慶應義塾大学および北里大学研究所病院のメンバーが中心となり解析を加え、CEAS の診断基準、診断のポイント、および約 30 例の画像所見を 31 頁のアトラスを作成・製本した。本書は全国の消化管疾患専門施設に配布されている。