

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型に対する新規医薬品開発に向け
確定診断法の確立
(英語) Establishment of diagnosis method for progressive familial
intrahepatic cholestasis type 1

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 助教 林 久允
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Assistant professor, Hisamitsu Hayashi

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 患者の検体、診療情報の提供によるPFIC1確定診断法確立の支援
開発課題名： (英語) Provision of medical information and specimens of PFIC1 patients

研究開発分担者 (日本語) 近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師 近藤 宏樹

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 講師 別所 一彦

順天堂大学大学院医学研究科 小児科・思春期科 助教 鈴木 光幸

済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長 乾 あやの

所属 役職 氏名: (英 語)

Kindai University Nara Hospital, Department of pediatrics, Associate professor, Hiroki Koudou
Osaka University, Graduate school of medicine, Department of pediatrics, Associate professor,
Kazuhiko Bessho

Juntendo University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Assistant professor,
Mitsuyoshi Suzuki

Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology,
General manager, Ayano Inui

II. 成果の概要（総括研究報告）

① PFIC1診断マーカーの同定

研究開発代表者は、マクロファージの表現型を利用した PFIC1 確定診断法を確立している。本手法に比して、より簡便な PFIC1 診断マーカーの開発に向けた研究を実施した。具体的には、PFIC1 の原因遺伝子である *ATP8B1* の遺伝子欠損マウスから得た知見に基づき、各種内因性物質の血中濃度を PFIC1 患者で測定した。その結果、PFIC1 患者と類似疾患患者で、有意に差が認められる化合物を複数同定することに成功した。今後、例数を重ねることにより、本化合物の診断マーカーとしての有用性を評価する。

② PFIC1 の疫学調査

・国内症例数の把握、疾患自然歴の調査

上記マクロファージの表現型を用いた PFIC1 確定診断法に基づき、全国アンケート調査で把握した国内 PFIC1 疑い症例の確定診断を行った。また、PFIC1 の疾患自然歴を調査すべく、研究開発分担者である長谷川泰浩助教（大阪大学 大学院医学系研究科 小児科学）、別所一彦講師（大阪大学 大学院医学系研究科 小児科学）、近藤宏樹講師（近畿大学医学部奈良病院 小児科）、鈴木光幸助教（順天堂大学大学院医学研究科 小児科・思春期科）、乾あやの部長（済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科）の協力のもと、当該患者の診療情報を収集するとともに、継続的なフォローを開始した。

・レジストリの構築

新規発症の PFIC1 疑い症例を漏れなく把握すべく、レジストリ構築に向けた活動を開始した。具体的には、新規患者の登録窓口として、日本小児栄養消化器肝臓学会が監修する「乳児黄疸ネット」内に、原因不明の乳児黄疸の確定診断を支援する「診断相談ページ」を開設した。現在、別所一彦講師（大阪大学大学院医学系研究科 小児科学）、今川和生助教（筑波大学 小児内科）、長谷川泰浩助教（大阪大学大学院医学系研究科 小児科学）らとともに、登録症例で収集すべき患者情報について、臨床、基礎の両面から議論を進めている。

① Identification of diagnostic markers for PFIC1

We established method to identify PFIC1 patients using phenotypic and morphological analysis of macrophages. To develop diagnostic technique better than this method, we started new research to find diagnostic markers for PFIC1. Based on findings in PFIC1 model mice, various endogenous compounds in peripheral blood were analyzed in PFIC1 patients and other cholestatic patients who present with clinical symptom similar to those of PFIC1. A couple of compounds that could be diagnostic markers for PFIC1 have been identified. To validate this

finding, we are going to enroll more PFIC1 patients in this analysis.

② Epidemiological study of PFIC1

The number of PFIC1 patients in Japan was investigated by the analysis of macrophages from patients with suspected PFIC1 who were collected from a questionnaire survey. To explore natural history of PFIC1, medical information of patients with PFIC1 was collected retrospectively in collaboration with pediatric clinicians. Prospective data collection and establishment of registry system have been also started to store detailed information about PFIC1.

III.成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 0件)

ありません

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小児難治性希少肝疾患(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症)の診断法、治療法の開発、口頭、林久允、第11回トランスポーター研究会 (京都大学 宇治キャンパスきはだホール・京都・宇治市)、2016/7/2、国内
2. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)の診断法、治療法について、口頭、林久允、第151回お茶の水木曜会 (順天堂大学・東京・文京区)、2016/7/14、国内
3. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた診断法・治療法の開発、口頭、林久允、第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 (つくば国際会議場・茨城・つくば市)、2016/9/17、国内
4. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた病態解明と診断・治療法の開発、口頭、林久允、第38回胆汁酸研究会 (久留米シティプラザ・福岡・久留米)、2016/11/26、国内
5. ドラッグリポジショニングによる小児難治性肝疾患の医薬品開発、口頭、林久允、第37回日本臨床薬理学会学術総会 (米子コンベンションセンター・鳥取・米子)、2016/12/2、国内
6. ドラッグ・リポジショニングによる難治性小児肝疾患の医薬品開発、口頭、林久允、「医師主導治験・臨床研究を通じた医療イノベーション実現に向けて」 「効率的な治験の実施に資するGCPの運用等に関する研究」班シンポジウム (東京医科歯科大学 M&D タワー 鈴木章夫記念講堂・東京・文京区)、2016/3/21、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

ありません。

(4) 特許出願

ありません。

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (難治性疾患実用化研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型に対する新規医薬品開発に向け
確定診断法の確立
(英語) Establishment of diagnosis method for progressive familial
intrahepatic cholestasis type 1

補助事業担当者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 助教 林 久允
所属 役職 氏名 : (英語) The University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Assistant professor, Hisamitsu Hayashi

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成28年 3月31日

分担研究 (日本語) PFIC1 診断マーカー探索のためのリポドミクス
分担課題名 : (英語) Lipidomics analysis for screening diagnostic marker of PFIC1

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官 齊藤 公亮
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Medical Safety
Science, Principal Investigator, Kosuke Saito

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者： 東京大学 大学院薬学系研究科 林久允 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし
- (4) 特許出願
該当なし