

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

IBD 新規バイオマーカーとしてのLRGの実用化

研究協力者 飯島 英樹 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師

研究要旨: 炎症性腸疾患の診断および治療効果予測のため、バイオマーカーの開発が急務である。我々は、網羅的蛋白解析により見出した Leucin-rich $\alpha 2$ glycoprotein (LRG) の炎症性腸疾患における汎用検査法としての有用性を検討し、PMDA の薬事戦略相談と並行しつつ慶應義塾大学及び大阪大学において臨床性能試験を進めている。臨床試験拠点病院である大阪大学では、得られたデータを臨床的視点から評価し、臨床試験への移行を目指して検討を加えながら、実用化を最終目標として進めている。

共同研究者

新崎信一郎、辻井正彦、竹原徹郎（大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学）、松岡克善、武下達矢、金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）、世良田 聡、仲哲治（医薬基盤研究所・免疫シグナルプロジェクト）

による治療効果と相関していた。LRG の免疫染色により、炎症腸管局所での LRG 産生が亢進していることが確認された。LRG は IL-6 に依存しない炎症を捉えるマーカーであり、CRP に反映されない IBD の重症度・疾患活動性を反映する新規マーカーとして有望である

A. 研究目的

IBD のバイオマーカーには CRP などの有用性が報告されているが、内視鏡検査などに変わる感度・特異度は十分ではない。LRG の炎症性腸疾患 (IBD) の診断・治療効果予測のバイオマーカーとしての有用性を確立する。

B. 研究方法

IBD 患者、健常者および IBD 以外の腸炎患者の血清を収集し、血清 LRG 値および大腸粘膜での LRG 発現およびその発現メカニズムを解析した。

（倫理面への配慮）

大阪大学倫理委員会での審査の上、血液採取は少量にとどめるなどの配慮を行い、個人情報匿名化の上、試料収集を行った。

C. 研究結果

血清 LRG 濃度は IBD 患者で高値であった。LRG 値は疾患活動性と相関するとともに、生物学的製剤

D. 考察

LRG は炎症性腸疾患の活動性を反映し、生物学的製剤の治療効果を予測しうる新たなバイオマーカーとなることが確認された。汎用的臨床検査法としての収載を目指し、検討を進めている。

E. 結論

IBD のバイオマーカーとして CRP とは異なる発現機序を有する LRG は、臨床的に幅広く活用できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Mukai A, Iijima H, Hiyama S, Fujii H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Hayashi Y, Kondo J, Mizushima T,

- Kanto T, Egawa S, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Regulation of anergy-related ubiquitin E3 ligase, GRAIL, in murine models of colitis and patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 49:1524-35, 2014.
2. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Kato M, Hayashi Y, Nishida T, Fujii H, Mukai A, Shibata N, Sato S, Kiyono H, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Tsujii M, Takehara T. Peyer's patches play a protective role in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *Inflamm Bowel Dis* 20:790-9, 2014.
 3. Inoue T, Iijima H, Arimitsu J, Hagihara K, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Mukai A, Shinzaki S, Nishida T, Ogata A, Tsujii M, Takehara T. Amelioration of small bowel injury by switching from nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs to celecoxib in rheumatoid arthritis patients: a pilot study. *Digestion* 89:124-32, 2014.
 4. Sakurai T, Kashida H, Watanabe T, Hagiwara S, Mizushima T, Iijima H, Nishida N, Higashitsuji H, Fujita J, Kudo M. Stress response protein Cirp links inflammation and tumorigenesis in colitis-associated cancer. *Cancer Res* in press.
- 2.学会発表
1. Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Araki M, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. The usefulness of intestinal real time virtual sonography in patients with inflammatory bowel disease, ECCO, Copenhagen, Denmark, February 20-22, 2014.
 2. Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Araki M, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. The Effectiveness of Intestinal Real Time Virtual Sonography in Patients With Inflammatory Bowel Disease, DDW, Chicago, May 3-5, 2014.
 3. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Observation of Peyer's Patches Using Narrow Band Imaging With Magnifying Endoscopy Is Useful in Predicting the Recurrence of Ulcerative Colitis, DDW, Chicago, USA, May 3-5, 2014
 4. Iijima H, Shiraishi E, Shinzaki S, Inoue T, Hiyama S, Kawai S, Araki M, Nakajima S, Hayashi Y, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Vitamin K-deficiency deteriorates murine dextran sodium salt-induced colitis. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s & Colitis, Seoul, Korea, June 19-21, 2014.
 5. Shinzaki S, Iijima H, Fujii H, Kawai S, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Watabe K, Tsujii M, Miyoshi E, Takehara T. N-acetylglucosaminyltransferase V (GNT-V) exacerbates murine experimental colitis with macrophage dysfunction and enhances colitis-associated tumorigenesis. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s & Colitis, Seoul, Korea, June 19-21,2014.
 6. 荒木学、澁川 成弘、飯島 英樹、川井 翔一郎、白石 衣里、日山 智史、井上 隆弘、新崎 信一郎、西田勉、井上 敦雄、辻井 正彦、竹原 徹郎 炎症性腸疾患患者に対する抗TNF- 抗体製剤投与中の肝機能障害の特徴について,第100回消化器病学会総会. 4/25, 2014.
 7. 新崎信一郎, 飯島英樹, 松岡克善, 武下達

矢，世良田聡，辻井正彦，金井隆典，竹原徹郎，仲哲治．炎症性腸疾患バイオマーカーとしての Leucin-rich alpha-2 glycoprotein (LRG)の可能性，In 第51回消化器免疫学会，京都，7/10-11,2014.

8. 日山智史，飯島英樹，荒木学，川井翔一郎，白石衣里，新崎信一郎，辻井正彦，竹原徹郎．腸管狭窄合併クローン病患者に対する生物学的製剤治療の検討．JDDW（内視鏡学会），神戸．10/26，2014.
9. Shinzaki S, Iijima H, Hiyama S, Nishimura J, Mizushima T, Tsujii M, Takehara T. Importance of early endoscopic surveillance for postoperative Crohn's disease patients, JDDW(88回日本消化器内視鏡学会総会) 神戸．10/24,2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他