

7. 非特異性多発性小腸潰瘍症における小腸粘膜 SLC02A1 免疫染色の診断上の有用性
○久松理一¹、島村克好¹、細江直樹²、緒方晴彦²、金井隆典¹
1) 慶應義塾大学医学部消化器内科 2) 慶應義塾大学医学部内視鏡センター
8. SLC02A1 の機能解析の現状 (進捗報告)
○久松理一¹、島村克好¹、金井隆典¹、細江直樹²、緒方晴彦²、杉浦悠毅³、末松 誠³
1) 慶應義塾大学医学部消化器内科 2) 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 3) 慶應義塾大学医学部医化学教室
9. 小腸炎症性疾患の消化管粘膜における栄養吸収構造の解析
○中村正直、渡辺 修、山村健史、後藤秀実
名古屋大学大学院医学系研究科・消化器内科学
10. 抗 CD3 抗体誘発小腸炎モデルを用いた新規難治性小腸潰瘍治療法の探索
高後 裕¹、○藤谷幹浩¹、上野伸展¹、嘉島 伸¹、堂腰達矢¹、坂谷 慧¹、田中一之¹、野村好紀¹、笹島順平¹、
盛一健太郎¹、安藤勝祥²、田邊裕貴²、蘆田知史^{3,4}
1) 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 2) 国際医療福祉大学病院消化器内科 3) 旭川医
科大学消化管再生修復医学講座 4) 札幌徳州会病院 IBD センター
11. プロスタグランジン組織内代謝解析による遺伝性小腸潰瘍症病態解明
○ 杉浦悠毅¹、島村克好²、久松理一²、金井隆典²、末松 誠¹
1) 慶應義塾大学医学部医化学教室 2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

III. 事務連絡

IV. 閉会挨拶

研究代表者：松本主之

平成26年度厚生労働科学研究委託業務
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業))
難治性疾患実用化研究・診療の質を高める研究

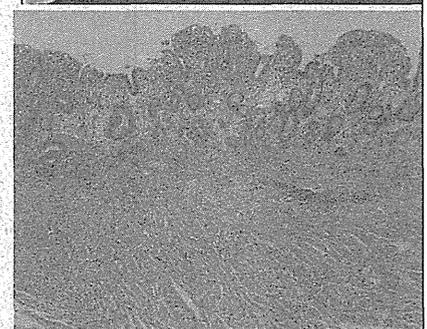
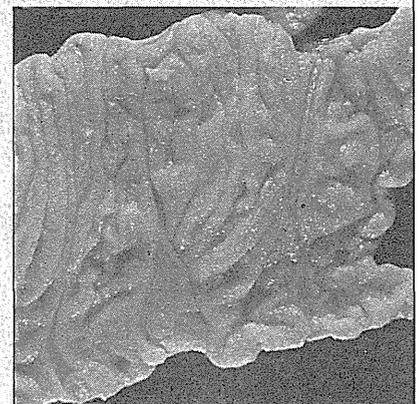
難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に 基づいた治療法探索 (H26-委託 (難) -一般-066)

研究代表者
松本主之
(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野)

非特異性多発性小腸潰瘍症 (CNSU)

- 慢性持続性の鉄欠乏性貧血と便潜血を臨床的特徴とする。
- 全身性炎症反応はないか、あってもごく軽度。
- 回腸に境界明瞭で周囲の反応を伴わない浅い潰瘍が多発。
- 組織学的に潰瘍は粘膜下層にとどまり炎症細胞浸潤は軽度。
- 生涯を通して慢性再発性に経過する。

(Matsumoto T, Iida M, Yao T, Okabe H, et al: J Clin Pathol, 2004)



本研究の研究組織

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 研究班

岩手医科大学消化器内科消化管分野
研究代表者 松本主之

研究統括

機能解析・診断法確立部門

- 家系内発症小腸潰瘍症の解析
組織における発現解析
- 遺伝子機能解析
- モデルマウスの作成
慶應義塾大学医学部消化器内科
研究分担者 久松理一
研究協力者 松岡克善
研究協力者 島村克好

- 患者検体(血液, 尿, 組織)のプロスタグランジン濃度測定法の確立
慶應義塾大学医学医化学
研究分担者 末松 誠

ゲノム解析部門

- 難治性小腸潰瘍症ゲノム解析
岩手医科大学消化器内科消化管分野
研究代表者 松本主之

九州大学医学部病態機能内科学
研究分担者 江崎幹宏
研究協力者 梅野淳嗣

全国調査・情報発信部門

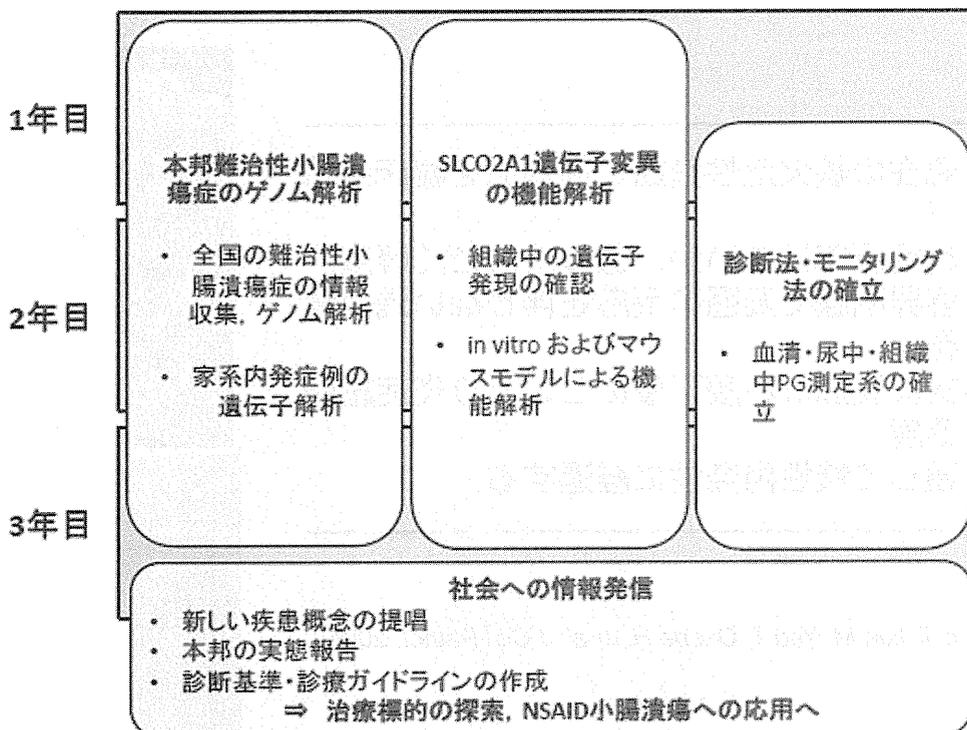
- 全国の症例調査・情報収集
福岡大学筑紫病院消化器内科
研究分担者 松井敏幸
研究協力者 平井郁仁

- 内視鏡画像アトラス作成
慶應義塾大学医学部内視鏡センター
研究分担者 緒方晴彦
研究協力者 細江直樹

福岡大学筑紫病院消化器内科
研究分担者 松井敏幸
研究協力者 平井郁仁

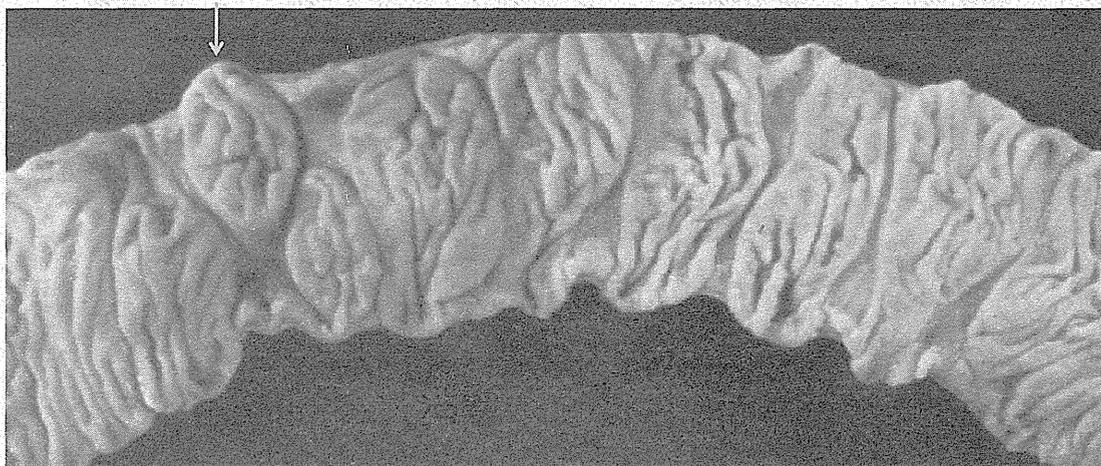
- 旧厚生省研究班(日比班)のネットワークを活かした情報発信
- 市民公開講座
北里大学北里研究所病院
炎症性腸疾患先進医療センター
研究分担者 日比紀文
研究協力者 小林 拓

本研究の研究組織とロードマップ

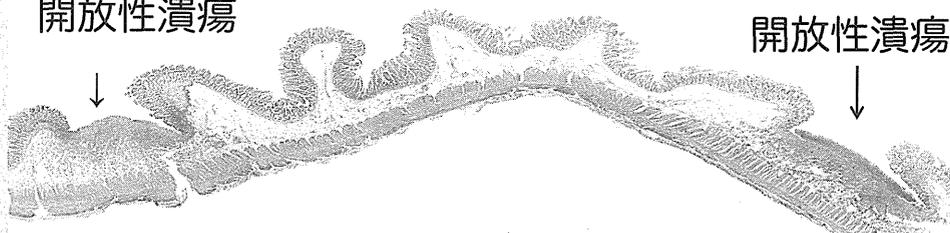


非特異性多発性小腸潰瘍症の肉眼所見

島状正常粘膜領域



開放性潰瘍



開放性潰瘍

非特異性多発性小腸潰瘍症の病理所見

1. 潰瘍の顕微鏡的所見
 - ①非特異性炎症
 - ②UI I～II (狭窄著しい2症例、5病変のみUIⅢ)
 - ③炎症性ポリープなし
2. 潰瘍の形態
 - ①Curved ulcer (70%)
 - simple curved ulcer
 - fused curved ulcer
 - ②Irregular ulcer (30%)
 - irregular ulcer (>10mm)
 - small ulcer(<10mm)
3. 島状正常粘膜領域
4. 潰瘍間距離 5 cm以内
5. TPN症例における癒痕化と線維化

非特異性多発性小腸潰瘍症の見直し

症例	血族結婚	小腸潰瘍の家族歴	悪性腫瘍
1	あり(3親等)	なし	
2	なし	なし	膵癌
3	不明	不明	
4	なし	なし	肝癌
5	あり(3親等)	同胞	
6	あり(5親等)	なし	甲状腺髄様癌
7	あり(5親等)	なし	
8	あり(3親等)	なし	
9	不明	不明	
10	あり(3親等)	同胞	
11	不明	なし	
12	なし	なし	
13	あり(3親等)	同胞	

Matsumoto T, et al. J Crohns Colitis 2012

非特異性多発性小腸潰瘍症の有病者数

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. 非特異性多発性小腸潰瘍症症例数： | 63例 |
| 2. 血族結婚が確認された症例数： | 15例 |
| 3. クローン病症例数： | 13,519例 |



個人調査表によるクローン病患者数から、本邦の非特異性多発性小腸潰瘍症の患者数は160例程度と推測される。

本邦非特異性多発性小腸潰瘍症では両親の血族結婚の頻度が高い。

診断基準 (案)

主要所見

A. 臨床的事項

- 1) 複数回の便潜血陽性
- 2) 長期にわたる小球性低色素性貧血と低蛋白血症

B. X線・内視鏡所見

- 1) 近接、多発する非対称性狭窄、変形 (X線所見)
- 2) 近接多発し、境界鮮鋭で浅く斜走、横走する地匁状、テープ状潰瘍 (内視鏡所見)

C. 切除標本上の特徴的所見

- 1) 回腸に近接多発する境界鮮鋭で平坦な潰瘍またはその瘢痕
- 2) 潰瘍は地匁状ないしテープ状で、横走、斜走する
- 3) すべてUL-IIまでにとどまる非特異性潰瘍

鑑別疾患

- 1) 腸結核 (疑診例を含む)
- 2) クロウン病
- 3) 腸管ベーチェット病 / 単純性潰瘍
- 4) 薬剤性腸炎

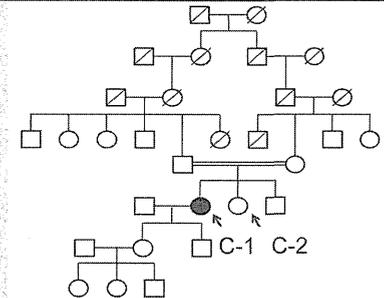
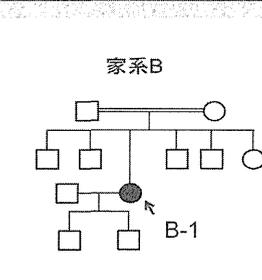
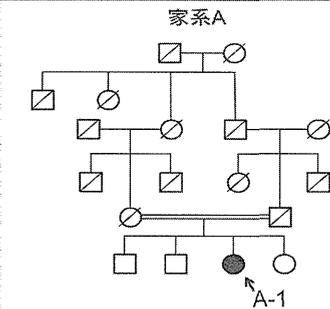
確診例：

1. 主要所見のAに加え、Bの1) あるいは2) またはCが認められるもの。
2. 十分に検索された標本上Cを満足するもの。

疑診例：主要所見Aが認められるが、BまたはCの所見が明確でないもの。

注) 確診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。

非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝子解析



変異がみられた遺伝子数

	A-1			B-1			C-1			C-2		
	homo	hetero	ALL									
NS/SS	2797	3253	5346	2775	3023	5152	2731	3227	5207	2754	2921	5016
Not in dbSNP135	25	265	287	29	257	283	27	286	309	22	159	178

NS, nonsynonymous; SS, splice-site mutation



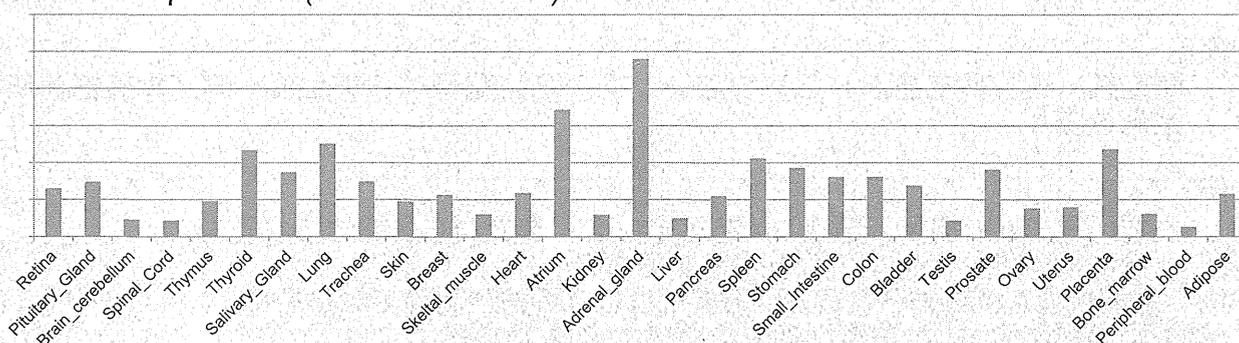
共通するのは9遺伝子

共通するのは1遺伝子：SLCO2A1のみ

SLCO2A1

Gene: *Solute carrier organic anion transporter family, member 2A1*
Prostaglandin transporter (PGT)
 Position: chr3:133651540-133748920 (GRCh37)
 mRNA: 4234 bp 3 splice variants
 Protein: 764AA 84,505Da
 Function: prostaglandin transporter, mediating the uptake and clearance of prostaglandins in numerous tissues

Gene expression (LSBM database)



非特異性多発性小腸潰瘍症におけるSLCO2A1変異

Case no	Parental consanguinity	Allele 1		Allele 2	
1	-	133,672,567 C→T Ex05 Gly→Arg	hetero	133,654,625 G→A Ex13 Arg→end	hetero
2	-	133,672,567 C→T Ex05 Gly→Arg	hetero	133,654,625 G→A Ex13 Arg→end	hetero
3	-	133,674,014 C→A Ex04 Glu→end	hetero	133,654,625 G→A Ex13 Arg→end	hetero
4	-	133,667,736 C→T Ex07 SS	hetero	133,654,625 G→A Ex13 Arg→end	hetero
5	+	133,664,028 C→A Ex10 Val→Phe	homo		
6	+	133,667,736 C→T Ex07 SS	homo		
7	-	133,672,567 C→T Ex05 Gly→Arg	homo		
8	-	133,667,736 C→T Ex07 SS	homo		
9	-	133,667,736 C→T Ex07 SS	homo		
10	+	133,667,736 C→T Ex07 SS	homo		

SLCO2A1変異アレルの特徴と頻度

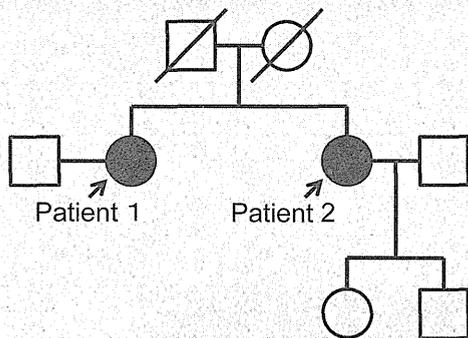
アレル頻度

エクソン	塩基	アミノ酸異常	CNSU (n=16)	対照 (n=747)	HGVD*	CD (n=603)	
1	4	c.421G>T	E141X	1/32		1/858	1/1194
2	4	c.547G>A	G183R†	0/32		0	1/1194
3	5	c.664G>A	G222R†	4/32	0	1/858	0
4	7	c.940+1G>A	splice	19/32	3/1494	3/1330	11/1206
5	10	c.1372G>T	V458F†	2/32		0	0
6	10	c.1461+1G>C	splice	2/32	0	0	0
7	13	c.1807C>T	R603X	4/32	0	0	0

*HGVD: Human genetic variation database in Japanese.

†: Deleterious missense mutation on SIFT, PolyPhen-2 and PROVEAN.

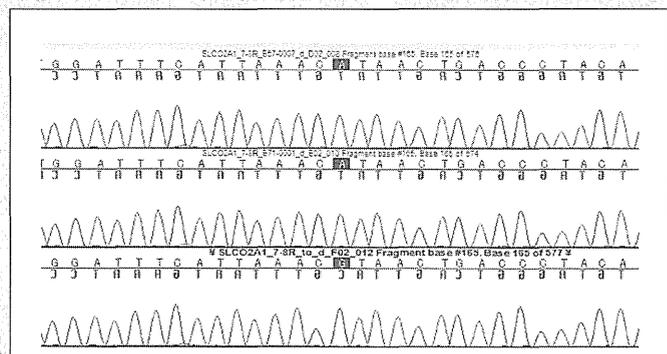
Family-KにおけるSLCO2A1遺伝子解析



Patient 1

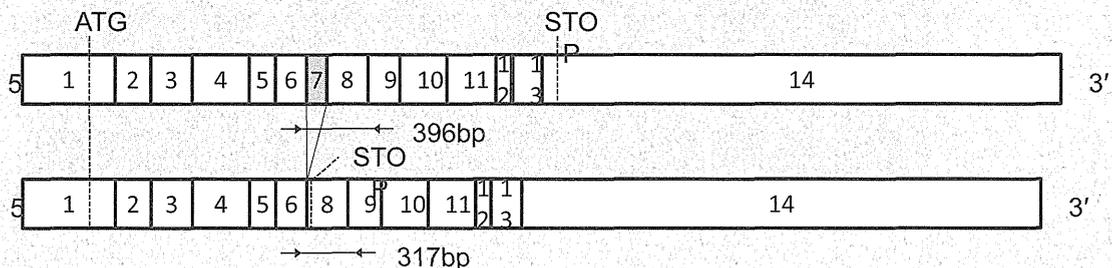
Patient 2

Control

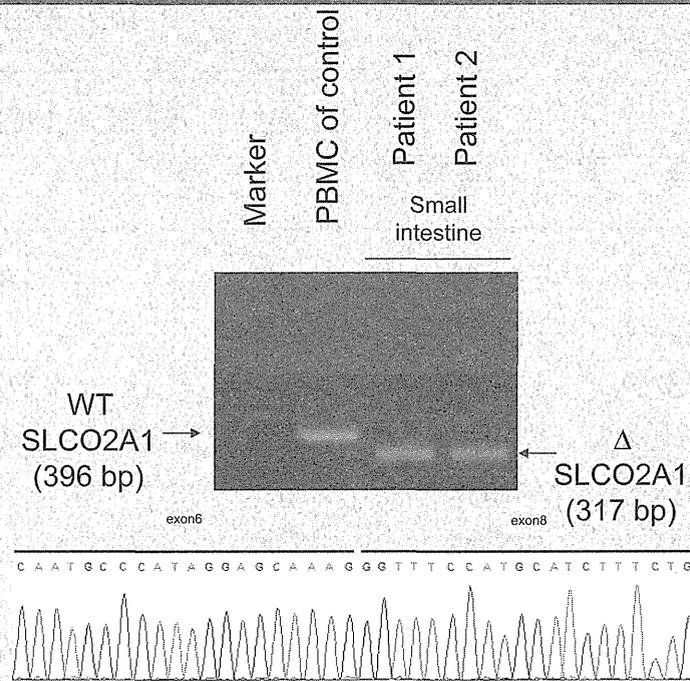


SLCO2A1 inon7

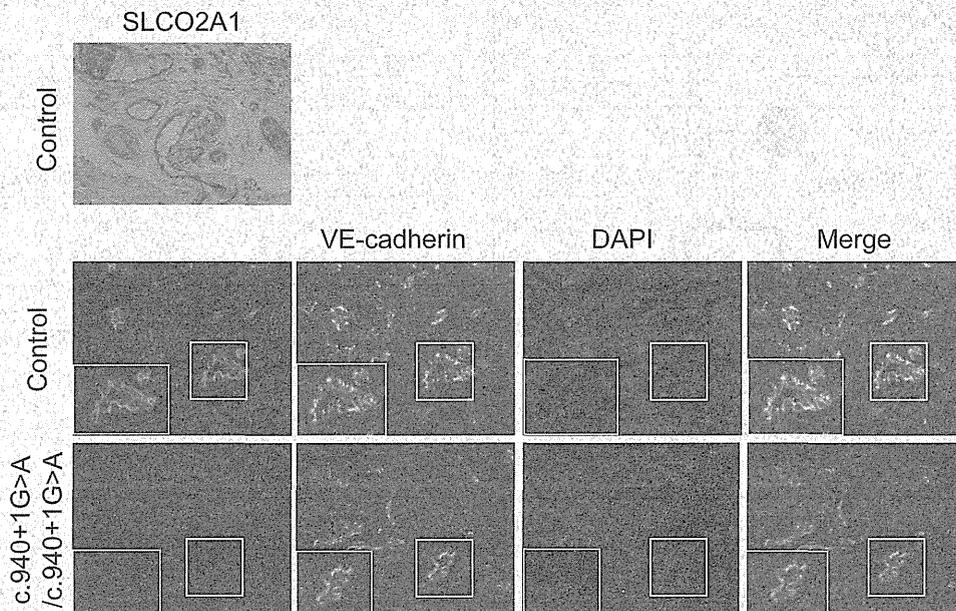
...TTC ATT AAA Cgtaactga... → ... TTC ATT AAA Cataactga...



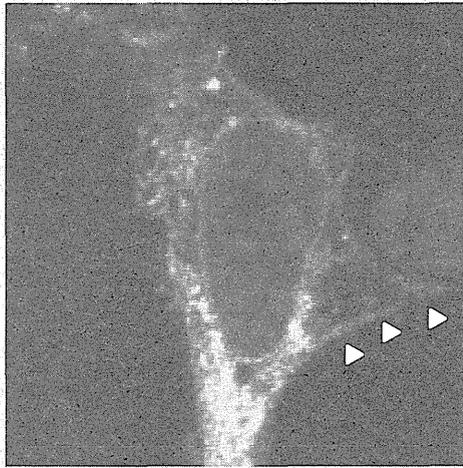
Family-Kの罹患症例 小腸生検組織におけるSLCO2A1 mRNAの発現



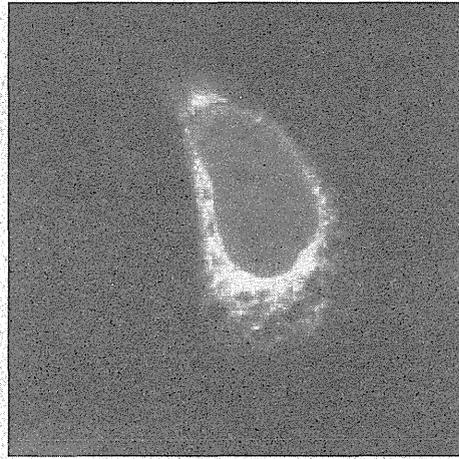
Family-K罹患症例の 小腸生検組織におけるSLCO2A1蛋白発現



遺伝子導入HEK細胞におけるSLCO2A1の蛋白発現



GFP-WT
SLCO2A1



GFP-
ΔSLCO2A1

遺伝子導入HEK細胞におけるPGE2取り込み能

