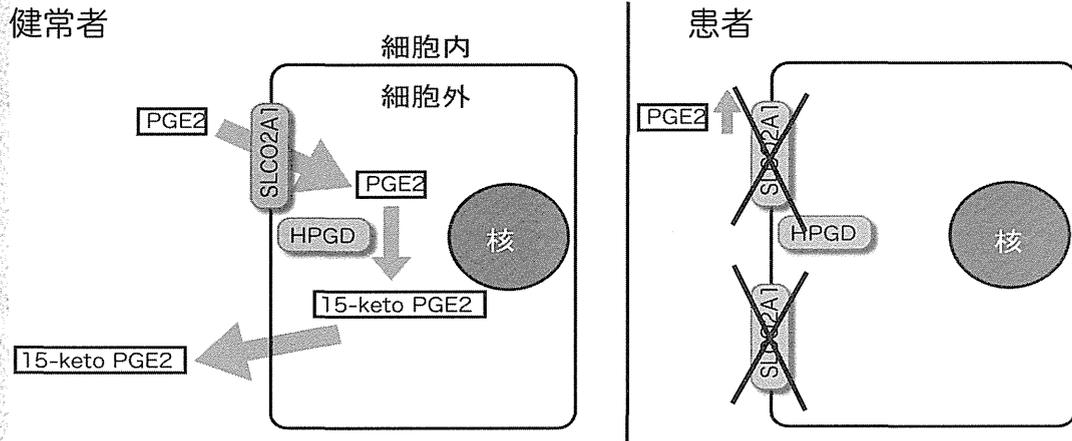


非特異性多発性小腸潰瘍症の発症機序（仮説）



血管内皮へのPGE2の取り込み障害

↓
粘膜上皮のPGE2欠乏？

↓
潰瘍形成？

プロスタグランジン関連腸症の概念

1. NSAID起因性腸症
2. (遺伝性) プロスタグランジン合成障害性腸症
 - *Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis*
≥ cPLA2a deficiency
 - *Other diseases?*
3. (遺伝性) プロスタグランジン輸送障害性腸症
 - *Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine*
≥ SLC02A1 deficiency
 - *Other diseases?*

本研究（難治性小腸潰瘍研究班）の 次年度研究目標

1. 実態調査
 - a. プロジェクト総合推進
 - b. 小腸潰瘍症検討会実施・アトラス作成
 - c. 診療ガイドライン作成
 - d. 情報発信
2. 遺伝子解析
遺伝子解析法に関わる研究開発
3. SLCO2A1遺伝子の機能解析
 - a. SLCO2A1の機能解析
 - b. プロスタグランジン測定による診断法開発

平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班
(難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究)
成果報告会

難病制圧に 向けて

ーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望ー

日時

2015年3月13日(金)
10:00～17:30(開場9:30)

場所

東京コンベンションホール
(JR東京駅より徒歩5分)

<http://tokyo.conventionhall.jp/access.html>
東京都中央区京橋三丁目1-1 東京スクエアガーデン 5F

定員500名
参加無料
事前申込み必要

参加申込

URL

<http://www.tri-kobe.org>

FAX 06-6229-2556

(公財)先端医療振興財団 臨床研究情報センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目5番地4 TEL.078-303-9103 HP: <http://www.tri-kobe.org>

プログラム

講演会場①: 大ホール

10:00-11:00	【全体会議・ご挨拶】	
	1 (公財) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター長	福島 雅典
	2 厚生労働省 健康局疾病対策課長	田原 克志
	3 (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 理事長	近藤 達也
	4 慶応義塾大学 医学部長	末松 誠
	5 (一社) 日本難病・疾病団体協議会 (JPA) 代表理事	伊藤たてお
11:00-12:00	【プレナリーセッション】 Petra Kaufmann Clinical Innovation Director, National Center for Advancing Translational Research (NCATS) “Challenges and Opportunities in Rare Disease Research - NIH Perspective”	
12:00-13:00	休憩	
13:00-14:00	【難治性疾患実用化研究/免疫性神経疾患・神経変性疾患】	
	国立病院機構宇多野病院 田原 将行	視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する 第2/3相多施設共同プラセボ対照無作為化試験
	聖マリアノ医科大学 山野 嘉久	HAMに対するヒト化抗CCR4抗体の医師主導治験
	東京大学医学部附属病院 辻 省次	多系統萎縮症の治療法開発研究
	東北大学大学院 青木 正志	HGFを用いた筋萎縮性側索硬化症に対する治療法の開発
	国立病院機構新潟病院 中島 孝	希少性神経・筋疾患治療のためのHAL-HN01医師主導医療機器治験の実施研究
	ディスカッション	
14:00-15:00	【難治性疾患実用化研究/結節性疾患、筋疾患・ミトコンドリア異常症】	
	新潟大学歯学総合病院 中田 光	リンパ脈管筋腫症に対するシロリムス長期投与の多施設共同医師主導治験・臨床研究
	大阪大学大学院 金田 眞理	結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化
	東北大学大学院 青木 正志	線取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおけるN-アセチルノイラミン酸の補充療法
	川崎医科大学 砂田 芳秀	ミトコンドリア病MELASに対するタウリン補充療法
	久留米大学 古賀 靖敏	ビルビン酸ナトリウムによるミトコンドリア病に合併した高乳酸血症治療薬の開発
	ディスカッション	
15:00-15:15	休憩	
15:15-16:15	【難治性疾患実用化研究/循環器疾患】	
	大阪大学大学院 平野 賢一	中性脂肪蓄積心筋血管症-この難病を1日でも早く克服する-
	大阪大学大学院 澤 芳樹	小児重症拡張型心筋症へのbridge-to-transplantation/recoveryを 目指した骨格筋芽細胞シートの開発と実践
	大阪大学大学院 宮川 繁	重症拡張型心筋症患者の生命予後改善・人工心臓離脱を目指した新規オキシム 誘導体徐放性製剤による体内誘導型再生治療法の開発と実践
	九州大学大学院 江頭 健輔	重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するためのナノ医療製剤(希少疾病用 医薬品)の実用化臨床試験
	豊邦大学医療センター 佐倉病院 武城 英明	家族性LCAT欠損症患者を対象とした欠損遺伝子導入前脂肪細胞医薬品の 実用化に向けた非臨床試験
	ディスカッション	
16:15-17:15	【難治性疾患実用化研究/自己免疫疾患】	
	埼玉医科大学 宮川 義隆	血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験
	東北大学大学院 石井 智徳	強皮症難治性皮膚潰瘍に対する低出力衝撃波療法の有効性安全性検証試験
	東京医科歯科大学大学院 上阪 等	多発性筋炎・皮膚筋炎への分岐鎖アミノ酸製剤の薬事承認に向けた研究
	慶應義塾大学 金井 隆典	糖脂質アルファ・ガラクトシルセラミドを標的としたクローン病に対する 新規治療の開発
	国立精神・神経医療研究センター 神楽坂研究所 山村 隆	多発性硬化症に対する新規経口薬の医師主導治験
	ディスカッション	
17:15-17:30	【総括・閉会の辞】	

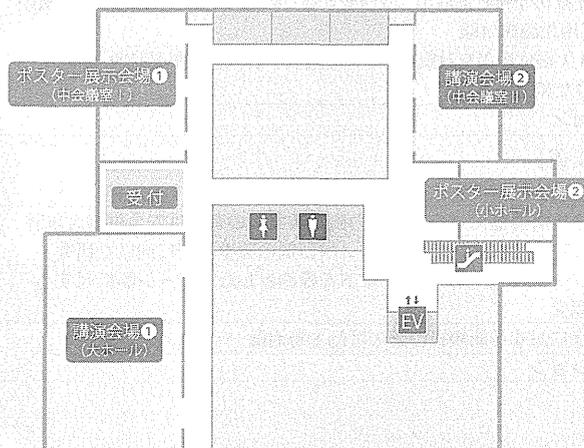
プログラム

講演会場②: 中会議室Ⅱ

13:00-14:00	【腎疾患実用化研究/腎疾患の進展防止と新バイオマーカー】	
岡山大学大学院	和田 淳	糖尿病性腎症の糖鎖プロファイリングによる新規バイオマーカーの同定
東京医科歯科大学	内田 信一	WNKシグナル阻害薬のケミカルライブラリースクリーニング
福島県立医科大学	渡辺 毅	特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病(CKD)地域連携システムの制度設計
金沢大学	和田 隆志	糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究
順天堂大学	鈴木 祐介	IgA腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーミングの試み
ディスカッション		
14:00-15:00	【慢性の痛み解明研究/慢性痛の評価と診断】	
講師	自然科学研究機構 生理学研究所 柿木 隆介	「ヒトにおける痛覚の脳内認知機構」
九州大学病院	細井 昌子	慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ —精神心理学的・神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発—
東京慈恵会医科大学	加藤 総夫	痛みの慢性化脳機構に関するトランスレーショナル研究
東京医科大学	松本美富士	線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究
ディスカッション		
15:00-15:15	休憩	
15:15-16:15	【難治性疾患実用化研究/遺伝子検査全国ネットワークの構築】	
東京大学医学部附属病院	辻 省次	神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究
国立精神・神経医療研究センター	西野 一三	遺伝性ミオパチーの次世代型統合的診断拠点形成
国立成育医療研究センター	松原 洋一	小児科・産科領域疾患における遺伝子・エピゲノム解析ネットワークの整備
横浜市立大学	松本 直通	遺伝性難治疾患の網羅的遺伝子解析拠点研究
大阪大学大学院	高島 成二	創薬開発に向けた循環器病ゲノム解析
京都大学大学院	松田 文彦	日本人の稀少難治性疾患の統合オミックス解析
名古屋大学大学院	祖父江 元	孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究
国立病院機構東京医療センター	岩田 岳	遺伝性網脈絡膜疾患の生体試料の収集と病態解明
ディスカッション		

プログラムの内容は予告なく変更される場合があります。

会場のご案内



ポスター展示 10:00~17:00

ポスター展示会場① 中会議室Ⅰ

- ◆感染症
- ◆消化器
- ◆免疫
- ◆循環器
- ◆腎臓
- ◆筋・骨格
- ◆皮膚
- ◆血液
- ◆精神・神経
- ◆疼痛
- ◆呼吸器
- ◆眼
- ◆産科系疾患
- ◆代謝・内分泌

ポスター展示会場② 小ホール

- ◆精神・神経

平成26年度厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患実用化研究事業 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

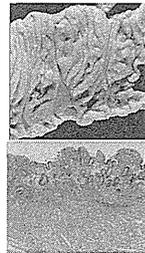
研究代表者： 松本主之(岩手医科大学)

研究分担者： 緒方晴彦(慶應義塾大学医学部)
日比紀文(北里大学北里研究所病院)
久松理一(慶應義塾大学医学部)

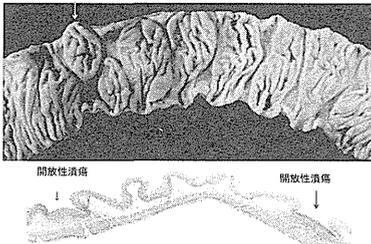
松井敏幸(福岡大学筑紫病院)
江崎幹宏(九州大学大学院)
末松 誠(慶應義塾大学医学部)

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。
- 生涯を通じて慢性再発性に経過する。



島状正常粘膜領域 CNSUの肉眼所見



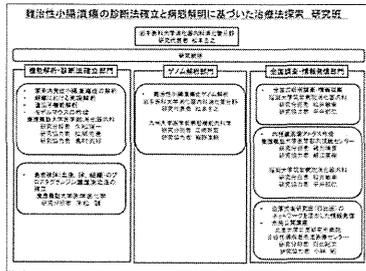
SLCO2A1変異アレルの特徴と頻度

エクソン	塩基	アミノ酸置換	アレル頻度			
			CNSU (n=16)	対照 (n=747)	CD (n=603)	
1	4	c.421G>T	E141X	1/32	1/858	1/1194
2	4	c.547G>A	G163R†	0/32	0	1/1194
3	5	c.664G>A	G222R†	4/32	0	1/858
4	7	c.940+1G>A	splice	19/32	3/1494	3/1330
5	10	c.1372G>T	V458F†	2/32	0	0
6	10	c.1481+1G>C	splice	2/32	0	0
7	13	c.1807C>T	R603X	4/32	0	0

*HGVD: Human genetic variation database in Japan.
†: Deleterious missense mutation on SIFT, PolyPhen-2 and PROVEAN.

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

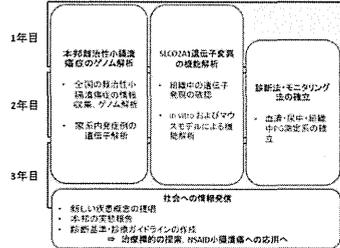
本研究の研究組織



非特異性多発性小腸潰瘍症の病理所見

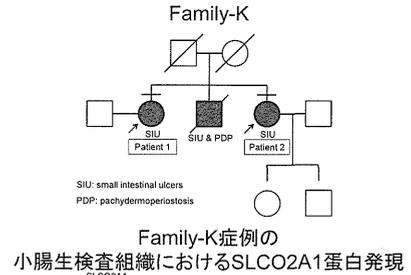
- 潰瘍の顕微鏡的所見
 - ①非特異性炎症
 - ②UI I~II (狭著しい2症例、5病変のみUI III)
 - ③炎症性ポリープなし
- 潰瘍の形態
 - ①輪走、斜走するテープ状潰瘍(37%)
 - ②棘を伴う不整形潰瘍とテープ状潰瘍(38%)
 - ③棘を伴う不整形潰瘍(14%)
 - ④15mm以下の小潰瘍(11%)
- 島状正常粘膜領域
- 潰瘍間距離5cm以内
- TPN症例における瘻管化と線維化

本研究の研究組織とロードマップ

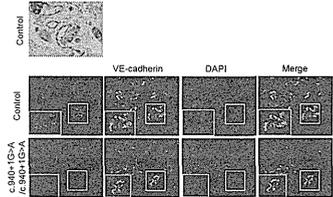


診断基準(案)

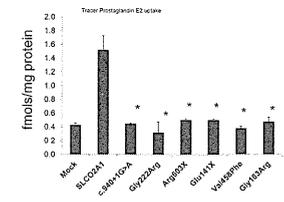
- 主要所見
- A. 臨床的所見
- 1) 複数回の便潜血陽性
 - 2) 長期にわたる小球形低色素性貧血と低蛋白血症
- B. X線・内視鏡所見
- 1) 近接、多発する非対称性狭窄、変形(X線所見)
 - 2) 近接多発し、境界鮮鋭で狭く斜走、横走する地図状、テープ状潰瘍(内視鏡所見)
- C. 切除標本上の特徴的所見
- 1) 回腸に近接多発する境界鮮鋭で平坦な潰瘍またはその瘻管
 - 2) 潰瘍は地図状ないしテープ状で、横走、斜走する
 - 3) すべてUI-IIまでにとどまる非特異性潰瘍
- 鑑別疾患
- 1) 腸結核(疑診例を含む)
 - 2) クロウン病
 - 3) 腸管ペーチェット病/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) 疑診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必要である。



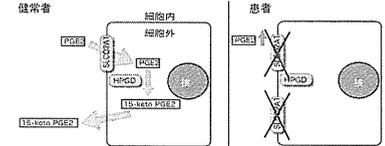
Family-K症例の小腸生検組織におけるSLCO2A1蛋白発現



遺伝子導入HEK細胞におけるPGE2取り込み能



非特異性多発性小腸潰瘍症の発症機序仮説



血管内皮へのPGE2の取り込み障害

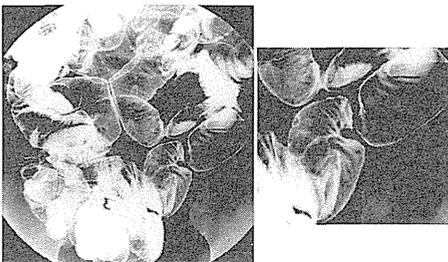
粘膜上皮のPGE2欠乏?

潰瘍形成?

H27年度の事業内容

1. プロスタグランジン関連腸症の確立
 - ・非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準改訂。
 - ・臨床型と遺伝型。
 - ・SLCO2A1抗体を用いた免疫組織化学的診断法。
 - ・重症度分類と難病指定。
2. SLCO2A1の機能解析
 - ・消化管粘膜恒常性維持におけるSLCO2A1の役割
 - ・消化管病変とPDPの発生機序。
 - ・疾患修飾遺伝子としての位置付け。
 - ・SLCO2A1を標的とした治療法開発。

小腸X線検査

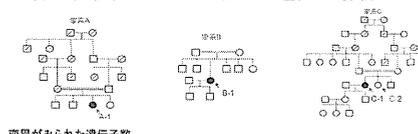


非特異性多発性小腸潰瘍症の全国調査

1. 非特異性多発性小腸潰瘍症症例数:	63例
2. 血族結核が確認された症例数:	15例
3. クロウン病症例数:	13,519例

個人調査によるクロウン病患者数から、本邦の非特異性多発性小腸潰瘍症の患者数は160例程度と推定される。
本邦非特異性多発性小腸潰瘍症では両者の血族結核の頻度が高い。

非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝子解析



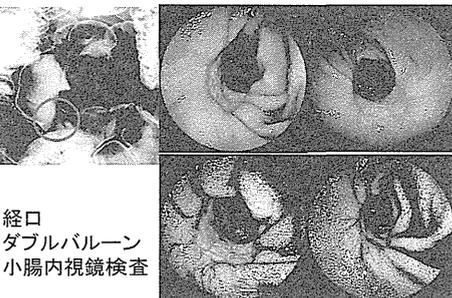
変異がみられた遺伝子数

	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
Net in dbSNP135	25	285	287	29	257	283	27	286	309	22	159	178

NS, non-synonymous; SS, splice-site mutation

○ 共通するのは3遺伝子
○ 共通するのは1遺伝子: SLCO2A1のみ

経口ダブルバルーン小腸内視鏡検査



VIII. 研究成果の別刷り

Toshiyuki Matsui
Takayuki Matsumoto
Kunihiko Aoyagi
Editors

Endoscopy in the Diagnosis of Small Intestine Diseases

 Springer

Toshiyuki Matsui • Takayuki Matsumoto
Kunihiko Aoyagi
Editors

Endoscopy in the Diagnosis of Small Intestine Diseases

 Springer

Editors

Toshiyuki Matsui
Department of Gastroenterology
Fukuoka University Chikushi Hospital
Chikushino, Japan

Takayuki Matsumoto
Department of Medicine and Clinical Science
Graduate School of Medicine
Kyushu University
Fukuoka, Japan

Kunihiko Aoyagi
Department of Gastroenterology and Medicine
Fukuoka University Faculty of Medicine
Fukuoka, Japan

Authorized translation from the Japanese language edition, entitled *Endoscopy in the Diagnosis of Small Intestine Diseases* ISBN: 978-4-260-01446-5 edited by Toshiyuki Matsui/Takayuki Matsumoto/Kunihiko Aoyagi published by IGAKU-SHOIN LTD., TOKYO Copyright © 2012 All Rights Reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from IGAKU-SHOIN LTD. English edition published by Springer Japan KK, Copyright © 2014

ISBN 978-4-431-54351-0 ISBN 978-4-431-54352-7 (eBook)

DOI 10.1007/978-4-431-54352-7

Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London

Library of Congress Control Number: 2013956236

© Springer Japan 2014

This work is subject to copyright. All rights are reserved by the Publisher, whether the whole or part of the material is concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation, broadcasting, reproduction on microfilms or in any other physical way, and transmission or information storage and retrieval, electronic adaptation, computer software, or by similar or dissimilar methodology now known or hereafter developed. Exempted from this legal reservation are brief excerpts in connection with reviews or scholarly analysis or material supplied specifically for the purpose of being entered and executed on a computer system, for exclusive use by the purchaser of the work. Duplication of this publication or parts thereof is permitted only under the provisions of the Copyright Law of the Publisher's location, in its current version, and permission for use must always be obtained from Springer. Permissions for use may be obtained through RightsLink at the Copyright Clearance Center. Violations are liable to prosecution under the respective Copyright Law.

The use of general descriptive names, registered names, trademarks, service marks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

While the advice and information in this book are believed to be true and accurate at the date of publication, neither the authors nor the editors nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

Printed on acid-free paper

Springer is part of Springer Science+Business Media (www.springer.com)