

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

炎症性腸疾患病態における MEFV 遺伝子変異の意義

研究協力者 本澤 有介 京都大学医学部附属病院 消化器内科 医員

研究要旨：クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患 (IBD) は原因不明の難治性疾患である。近年、Mediterranean fever (MEFV) 遺伝子変異を有する IBD 患者の報告がなされ、MEFV 遺伝子の IBD の病態への関与が示唆されている。しかしながら、本邦における IBD 患者を対象とした同遺伝子変異に関する報告はない。そこで IBD 症例の MEFV 遺伝子変異の有無及びその臨床的特徴についての検討を立案した。

共同研究者

仲瀬 裕志 (京都大学医学部附属病院 消化器内科)
松浦 稔 (京都大学医学部附属病院 消化器内科)
豊永 貴彦 (北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター)
小林 拓 (北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター)
国崎 玲子 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター)
江崎 幹宏 (九州大学病院 消化器内科)
石黒 陽 (国立病院機構 弘前病院 消化器・血液内科)
竹内 健 (東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科)
松本 主之 (岩手医科大学 消化器内科消化管分野)
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科)
日比 紀文 (北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター)

A. 研究目的

Mediterranean fever (以下 MEFV) 遺伝子は家族性地中海熱と呼ばれる遺伝性周期性発熱症候群の原因遺伝子である。本疾患は周期性発熱と漿膜炎に伴う腹痛を高頻度に認め

るが、腸管病変を伴う事は稀であるとされてきた。近年、我々は MEFV 遺伝子変異を有する患者に炎症性腸疾患 (以下 IBD) 類似腸管病変が合併する事を報告した。しかしながら、IBD 患者における MEFV 遺伝子変異の役割は明らかとなっていない。そこで、本研究では MEFV 遺伝子変異を有する IBD の臨床的特徴を検討する。

B. 研究方法

クローン病 (以下 CD)、潰瘍性大腸炎 (以下 UC)、inflammatory bowel disease-unclassified (以下 IBD-U) 患者及び健常者の血液中リンパ球より DNA を抽出し、MEFV 遺伝子の全 Exon 領域 (Exon1-10) を次世代シーケンサ で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は多施設共同研究であり、京都大学医の倫理委員会及び各施設の倫理委員会の承認を得た上で研究を行った。また、研究対象者には本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C. 研究結果

135 名 (CD 77 名、UC 15 名、IBD-U 21 名、

健常者 22 名)での MEFV 遺伝子解析が可能であった。MEFV 変異陽性率は CD では 66.2%(51/77 名)、UC では 53.3%(8/15 名)、IBD-U では 57.1%(12/21 名)、健常者で 59.1%(13/22 名)であり、健常者含め MEFV 遺伝子変異を有する症例が多いという結果であった。また、家族性地中海熱の典型例において多いとされる Exon10 の変異はほとんど認めなかった。

各疾患における患者背景(年齢、性別、手術歴の有無、腸管病変の部位、腸管外合併症の有無、腸管病変の形態など)について検討を行った。その結果、腸管に瘻孔や狭窄を認める CD 症例において有意に MEFV 遺伝子変異が認められた。

D. 考察

今回の解析結果から、CD において MEFV 遺伝子変異が加わることがその病態に影響する可能性が示唆された。今後、さらなる症例数を増やすことや in vitro assay 系を用いた変異を有する症例と有しない症例の間のサイトカイン産生の違いなどの基礎的検討が必要となると思われる。

E. 結論

日本人 CD における MEFV 遺伝子変異は disease modifying gene である可能性が示唆された。さらに症例を蓄積することで MEFV 遺伝子解析の重要性を発信していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and

long-term data from a retrospective observational study. *BMJ Open Gastroenterol*, 20: e000021; 2015

2. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. *PLoS One*, 10: e0135552; 2015
3. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H. Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single-Center Experience. *Intest Res*, 13: 266-273; 2015
4. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H. Efficacy and Safety of Long-Term Thiopurine Maintenance Treatment in Japanese Patients With Ulcerative Colitis. *Intest Res*, 13: 250-258; 2015

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H. Factors associated with therapeutic outcome of ulcerative colitis patients undergoing tacrolimus induction therapy. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis. Beijing, 2015, June.
2. Koshikawa Y, Nakase H, Minami N, Yamada S, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M,

- Chiba T. The characteristics and clinical outcomes of ulcerative colitis patients with concomitant cytomegalovirus infection. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June.
3. Minami N, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H. T cell derived osteopontin regulates acute graft-versus-host disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis. Beijing, 2015, June.
4. Koshikawa Y, Nakase H, Minami N, Yamada S, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Chiba T. The characteristics and clinical outcomes of ulcerative colitis patients with concomitant cytomegalovirus infection. Digest Disease Week 2015, Washington, 2015, May.

2) 国内学会

1. 本澤 有介、越川 頼光、仲瀬 裕志. MEFV 遺伝子変異を有する炎症性腸疾患における内視鏡所見の検討. 第 95 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会. 大阪. 2015 年 11 月.
2. 本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志. 寛解期潰瘍性大腸炎における定量的内視鏡下炎症粘膜評価法の開発. 名古屋. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. 2015 年 5 月.
3. 本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志. 小腸病変を有するクローン病における MEFV 遺伝子の臨床的意義. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015 年 4 月.
4. 本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志. IL-17A によって誘導される HSP47 はクロ

ーン病腸管線維化に關与する. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015 年 4 月.

5. 横出 正隆、本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志、千葉 勉. 炎症性腸疾患における MEFV 遺伝子変異の臨床的意義. 第 112 回日本内科学会総会. 京都. 2015 年 4 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし