

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく重症度判定の策定に
関する研究」

分担研究報告書

非特異性多発性小腸潰瘍症の病態解明と診断基準の作成

研究分担者 久松理一 杏林大学医学部第三内科学 教授

研究協力者 江崎幹宏 九州大学大学院病態機能内科学 講師

研究要旨：非特異性多発性小腸潰瘍症は日本で確立された疾患概念で慢性の貧血、低アルブミン血症を呈する難治性の小腸潰瘍症である。血族結婚家系に多いことなどから遺伝因子の関与が疑われていたが、集積した症例のエクソーム解析および家系内発症例のゲノム解析から *SLCO2A1* 遺伝子変異を原因とした常染色体劣性遺伝病であることが判明した。これにより新たな疾患概念 chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* (CEAS) が提唱された。*SLCO2A1* 遺伝子はプロスタグランジン輸送蛋白をコードし、肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子としても報告されている。事実、CEAS 患者の中に肥厚性皮膚骨膜炎を合併する例が存在した。今回、CEAS の診断基準案、カラーアトラスが作成され、肥厚性皮膚骨膜炎との関係性の解明に役立つと考えられる。

A . 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準を作成し一般医家への啓もうと症例集積を行うとともに、肥厚性皮膚骨膜炎との関係性を明らかにする。

B . 研究方法

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症患者における *SLCO2A1* 変異の同定：患者およびその家系のエピゲノム解析および姉妹発症例での *SLCO2A1* 遺伝子のダイレクトシーケンスにより解析した。小腸粘膜における同蛋白の発現は生検検体を用いた免疫染色法によって解析した。変異型 *SLCO2A1* 蛋白の機能解析は HEK 細胞への強制発現系を用いて放射性同位元素でラベルしたプロスタグランジンの取り込み能で解析した。

2) 非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成：日本医療研究開発機構委託研究開発費 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」(班長：松本主之 岩手医科大学消化器内科消化管分野 教授) と協力のもと作成された。

(倫理面への配慮)

ゲノム検査を含めた解析は九州大学、慶應義塾大学における倫理審査の承認を得たうえで行われ、患者個人情報 は 厳重に管理され公開されない。

3) 疾患啓蒙活動に必要なカラーアトラスの作成
松本班の作業の一部として特徴的な内視鏡写真をまとめたカラーアトラスを作成した。

C . 研究結果

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症患者およびその家系のエピゲノム解析、ならびに姉妹発症例のゲノム解析の結果から非特異性多発性小腸潰瘍症がプロスタグランジン輸送蛋白をコードする *SLCO2A1* 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝であることが明らかとなった。*SLCO2A1* 蛋白は主に小腸粘膜の血管内皮細胞に発現しており、最も頻度の高いエクソン 7 以下の欠損型変異では同部位での正常蛋白の発現は失われていた。さらに細胞株を用いた各変異型の機能解析の結果、患者に同定された変異型ではプロスタグランジン輸送能が低下していた (PLoS Genetics 2015 Nov 5;11(11):e1005581)。

2) 非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準案および重症度基準案が作成され web 公開された (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4315>)

3) 松本班を中心に全国からの集められた症例をもとに遺伝子診断が行われ CEAS の確定診断がついた症例に限定したカラーアトラスが作成された。

D . 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症は慢性貧血と低アルブ

ミン血症を呈する難治性小腸潰瘍症であり、日本には推定200人の患者が存在すると指定される希少難治疾患である。SLCO2A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝と考えられ、新たな疾患概念 chronic enteropathy associated with SLCO2A1(CEAS)が提唱された。同遺伝子は日本人肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子としても報告されており、事実非特異性多発性小腸潰瘍症患者に肥厚性皮膚骨膜炎を合併する例(多くは男性患者)が認められた。しかし、一般に非特異性多発性小腸潰瘍症は女性に多く、肥厚性皮膚骨膜炎は男性に多いことから SLCO2A1 遺伝子以外の因子がそれぞれの表現型の発症に関与している可能性が示唆される。今回、非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準が作成されたことにより患者が集積され、肥厚性皮膚骨膜炎との合併率や疫学的相違が明らかになるとと思われる。

E. 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症が SLCO2A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患であることが明らかになり新たな疾患概念 CEAS の定義と診断基準案が作成され web 公開された。同遺伝子は肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子でもあり両疾患の併存例も確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2018 Jan 8. doi: 10.1007/s00535-017-1426-y.
- 2) Hosoe N, Ohmiya N, Hirai F, Umeno J, Esaki M, Yamagami H, Onodera K, Bamba S, Imaeda H, Yanai S, Hisamatsu T, Ogata H, Matsumoto T; CEAS atlas group. Chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene (CEAS) - Characterization of an enteric disorder to be

considered in the differential diagnosis of Crohn's disease.

J Crohns Colitis. 2017 Oct 1;11(10):1277-1281. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx068.

3) 8. 久松理一, 關 里和

『非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS-遺伝子異常と類縁疾患』

主題研究1. SLCO2A1 の機能とその異常

胃と腸 2017 52 巻 第11号 p1453-1457 医学書院

2. 学会発表

1) Hisamatsu T, Umeno J, Matsumoto T.

Identification of a novel disease entity, chronic enteropathy associated with SLCO2A1 (CEAS). The 10th International Gastrointestinal Consensus Symposium. Feb 17, 2017. Nagoya, Japan

2) 細江直樹、緒方晴彦、長沼 誠、金井隆典、久松理一、大宮直木、安川重義、平井郁仁、田邊 寛、岩下明德、平野敦士、梅野淳嗣、江崎幹宏、松本主之 chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene (CEAS)の胃粘膜病変の内視鏡像と病理学的な特徴の解明 厚生労働科学研究費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」平成29年度第2回総会 2018年1月18-19日 コングレスクエア日本橋

3) 松本主之、久松理一、江崎幹宏、平井郁仁、梅野淳嗣、平野敦士、梁井俊一、川崎啓祐、中村昌太郎、緒方晴彦、細江直樹、大宮直木、渡辺憲治、小林 拓、日比紀文 CEAS の全国集計と遺伝子解析に関する研究 厚生労働科学研究費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」平成29年度第1回総会 2017年7月19-20日 TKP 品川カンファレンスセンター

4) 細江直樹、緒方晴彦、長沼 誠、金井隆典、久松理一、大宮直木、安川重義、平井郁仁、田邊 寛、岩下明德、平野敦士、梅野淳嗣、江崎幹宏、松本主之 chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene (CEAS)の胃粘膜病変の内視鏡像と病理学的な特徴の 解明

厚生労働科学研究費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」平成29年度第1回総会 2017年7月19-20日 TKP 品川カンファレンスセンター

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