

## 希少疾患プロジェクト

研究分担者 松本主之 岩手医科大学消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：希少疾患プロジェクトでは、家族性地中海熱、非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）、腸管ベーチェット病、クロンクハイト・カナダ症候群に関して診断基準、遺伝子解析を含めた診断法、治療法の確立に向けた研究を開始した。CEAS に関しては、本邦症例登録研究により *SLC02A1* 遺伝子変異と肥厚性皮膚骨膜炎の臨床徴候の有無を中心に解析を行った。その結果、ホモないし接合ヘテロの *SLC02A1* 変異陽性例 41 例が集積され、アミノ酸変化を伴う 11 の変異が同定された。さらに、皮膚・骨格系異常として、ばち状指が 21%、骨膜炎が 29%、皮膚肥厚が 17%、尋常性ざ瘡が 15%に認められた。一方、免疫組織化学法による *SLC02A1* 蛋白発現消失が CEAS 3 例中 2 例に認められ、Crohn 病との鑑別法の一つとなり得ると考えられた。

### 共同研究者

久松理一（杏林大学第三内科）  
仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科）  
穂苅量太（防衛医科大学校消化器内科）  
渡辺憲治（兵庫医科大学腸管病態解析学）

### （倫理面への配慮）

本研究は九州大学病態機能内科、および岩手医科大学の倫理審査を受けたものであり、遺伝子解析に関する倫理指針に準拠して行ったものである。

### A. 研究目的

希少疾患プロジェクトは、狭義の IBD と鑑別すべき希少疾患を対象とし、診断基準、診療ガイドライン、治療法の確立を目指している。研究分担者がそれぞれ家族性地中海熱の腸病変、非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）、腸管ベーチェット病、クロンクハイト・カナダ症候群を担当とし、病態・遺伝子診断や治療法を解明中である。本項では CEAS に関する研究の進捗状況を報告する。

### B. 研究方法

2014 年から 2016 年の 3 年間に小腸潰瘍症研究班として、2017 年からは鈴木班において CEAS 疑診症例を全国から集積し、臨床徴候、免疫組織化学法による *SLC02A1* 蛋白発現、および *SLC02A1* 遺伝子の解析を行った。

### C. 研究結果

全国から CEAS 疑い症例が集積された。それらのうち、41 例で *SLC02A1* 変異陽性が確認された。男性 10 例、女性 31 例であり、発症時年齢と診断時年齢の中央値はそれぞれ 17 歳および 40 歳であった。また、両親の血族結婚が 12 例（29%）で確認された。41 例中 40 例で鉄欠乏性貧血が認められ、腹痛が 16 例に、浮腫が 10 例にみられた。

表 1 に *SLC02A1* 変異を示す。11 種類の遺伝子変異が確認され、いずれも蛋白変化を伴うものであった。このうち、c.940+1G>A が最も頻度が高く（54%）、次いで c.1807C>T が 22%であった。

表1. 登録症例におけるSLC02A1変異

No	遺伝子変異	蛋白変化	頻度
1	c.940+1G>A	SS (R288Gfs*7)	50/92 (54.3%)
2	c.1807C>T	R603X	20/92 (21.7%)
3	c.664G>A	G222R	6/92 (6.5%)
4	c.830dupT	F276Lfs*18	6/92 (6.5%)
5	c.421G>T	E141X	2/92 (2.2%)
6	c.1372G>T	V458F	2/92 (2.2%)
7	c.1461+1G>C	SS (I488Lfs*11)	2/92 (2.2%)
8	c.547G>A	G183R	1/92 (1.1%)
9	c.830delT	F276S*7	1/92 (1.1%)
10	c.770G>A	W257X	1/92 (1.1%)
11	c.97G>C	V33L	1/92 (1.1%)

SS: splice site

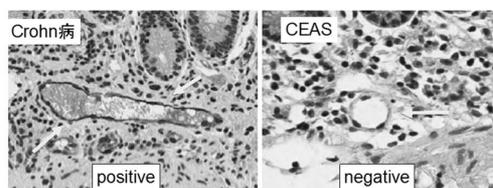
表2に皮膚骨膜徴候の頻度を示す。ばち状指が21%、骨膜症が29%、皮膚肥厚が17%、尋常性ざ瘡が15%に認められ、すべて男性であった。

表2. SLC02A1変異陽性例の消化管外徴候

骨格系異常		
ばち指	9例	(21%)
骨膜症 (X線評価)	10/35例	(29%)
先端骨融解症 (X線評価)	1/35例	(3%)
大関節痛	7例	(17%)
膝関節液貯留	4例	(10%)
皮膚異常		
多汗症	4例	(10%)
皮膚肥厚	7例	(17%)
脂漏性皮膚炎	3例	(7%)
尋常性ざ瘡	6例	(15%)
顔面紅潮	4例	(10%)
発達異常		
動脈管閉存	1例	(2%)
頭蓋骨縫合遅延	0例	(0%)

少数例ではあるが、CEAS および Crohn 病、腸管ベーチェット病の切除標本を用いて、SLC02A1 蛋白の免疫染色を施行した。Crohn 病と腸管ベーチェット病では血管内皮に一致して SLC02A1 蛋白の発現が確認されたが、CEAS 3 例中 2 例では、その発現が消失していた(図1)。

図1. 消化管における SLC02A1 蛋白発現



#### D. 考察

CEAS の全国調査により、SLC02A1 変異が確認される症例が全国に存在することが明らかとなった。特筆すべきは、診断時年齢が高いことであり、このことから本症が他の消化管疾患として取り扱われてきた可能性が示唆さ

れた。既報のように、女性が優位であること、貧血、低蛋白血症を特徴とすることも再確認された。

SLC02A1 は皮膚骨膜硬化症 (PDP) の原因遺伝子でもある。そこで、皮膚骨膜徴候を検討したところ、PDP の三徴であるばち状指、骨膜肥厚、皮膚肥厚が 15~30%に認められた。既報のように男性優位の徴候であり、CEAS の診断基準に明記すべき臨床症状と考えられる。

一方、今回検討した SLC02A1 免疫染色法を用いることで、約 60%の CEAS の診断が可能と考えられた。すなわち、遺伝子解析前のスクリーニング法として本診断法の有用性が期待される。

#### E. 結論

希少疾患のなかでも、最近概念の確立された CEAS の臨床徴候、遺伝子変異、SLC02A1 蛋白発現を検討した。これらの項目を本症の診断基準に組み入れる必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Umeno J, et al. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS): a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol (E-pub)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし