

## 新規クローン病バイオマーカー ACP353 の成人及び小児腸疾患での測定

研究協力者 光山慶一

久留米大学内科学講座消化器内科部門炎症性腸疾患センター 教授

研究要旨：我々は phage display 法によりクローン病(CD)患者に特異的な抗原ペプチド(TCP353)を血中より分離し、その抗体価(ACP353)の測定が CD に特異的なバイオマーカーとなることを報告してきた。しかし、Inflammatory bowel disease unclassified (IBD-U) や IBD 以外の急性・慢性腸疾患での ACP353 血中濃度の検討はまだ不十分であった。今回、九州 3 専門施設での共同研究により、CD・UC に加えて各種腸疾患患者の ACP353 血中濃度を測定し、ACP353 の CD での特異性を確認した。

### 共同研究者

吉岡 慎一郎（久留米大学内科学講座  
消化器内科部門 炎症性腸疾患センター）

平井 郁仁（福岡大学筑紫病院消化器内科  
炎症性腸疾患センター）

江崎 幹宏（佐賀大学光学医療診療部）

水落 建輝（久留米大学小児科学講座）

鈴木 康夫（東邦大学佐倉病院内科学講座）

### A. 研究目的

我々は、ファージディスプレイ法にて、CD 患者の抗体と反応するペプチド TCP353 と、その抗体である ACP353 を同定した。さらに TCP353 ペプチドを固相した ELISA 法の試薬を開発し、その試薬を用いて CD や UC 等の患者血清を測定したところ、ACP353 がクローン病患者に特異的に認められる抗体であることを報告した。さらに多施設共同研究により、ACP353 が、クローン病に特異的な抗体であり、従来有用と言われていた、血清マーカーである、ASCA より診断効率が高いことを報告した。

今回、他施設共同研究を行い各種腸疾患を検体として、血清中の ACP353 を測定することにより、クローン病の診断補助に有用であるかど

うかを、臨床で使用される場面を想定し、その場面により近い状況で確認する。特に、従来の検査（内視鏡検査、X 線検査）では診断が困難な症例（発症初期の患者、IBD-U 患者等）における診断の有用性を確認する。

### B. 研究方法

成人及び小児 IBD 専門の多施設共同研究により、CD と UC に加えて IBD-U、Behçet 病、XIAP を含む各種腸疾患で、いずれも ELISA (MBL) を用いて ACP353-IgG 血中濃度を測定し、比較のため ASCA-IgG も同時に測定した。

対象は後述の通りである。成人：2016 年 12 月～2017 年 9 月に久留米大学病院、福岡大学筑紫病院、九州大学病院の 3 施設を受診した計 348 例(CD 114, UC 94, IBD-U 23, その他腸疾患 34, 健常人 83)。小児：2016 年 11 月～2018 年 2 月に、全国 12 の小児 IBD 専門施設を受診した 16 歳以下の小児計 366 例(CD 121, UC 148, その他 IBD 20, その他腸疾患 34, 健常児 43)。(倫理面への配慮)

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本研究を実施する。本研究は久留米大学病院倫理委員会の承認と、各

参加施設の倫理委員会の承認を得て実施された。参加者は研究内容を口頭で詳しく説明し、本研究内容を十分理解した上で、自主的に同意している。また症例登録の際に対応表を用いた連結可能匿名化を行い、久留米大学医学部消化器内科部門の管理者によって厳重に保管される。

## C. 研究結果

### (成人)

ACP353-IgG の平均値 (U/mL) は、CD  $54.7 \pm 34.8$ , UC  $1.6 \pm 0.15$ , IBD-U  $1.41 \pm 0.12$ , その他腸疾患  $1.19 \pm 0.1$ , 健常人  $2.14 \pm 0.06$ , であり、ACP353 の CD での特異性が確認された。ACP353 の感度/特異度  $34.3\%/97.8\%$  であり、ASCA の  $15.7\%/96.5\%$  と比較し良好であった。背景因子について ACP353 は年齢に有意な相関が見られたが、ほとんどの項目で相関はみられなかった。

### (小児)

ACP353 の平均値は、CD  $72.9 \pm 217.9$ , UC  $3.4 \pm 26.0$ , その他 IBD  $9.4 \pm 11.9$ , その他腸疾患  $1.4 \pm 1.1$ , 健常児  $1.1 \pm 0.5$  で、CD は UC・その他腸疾患・健常に比べ有意に上昇していた。ACP353 の感度/特異度は  $43\%/97\%$  で、ASCA の  $20\%/96\%$  より優れていた。

## D. 考察

今回の結果は、CD 患者の血清 ACP レベルは他の腸疾患と比較して明らかに上昇していることが判明した。これは我々が以前報告した結果と一致したものである。ASCA は本研究においても特異性が低く、日本人における CD 診断マーカーとしての有用性は低いと考えられる。小児 CD 患者においても他の腸疾患と比較し有意に上昇しており、今後 VEO-IBD など診断困難な症例に対しての有用性が期待される。IBD-U について

は、ACP353 の有意な上昇は認めなかった。今後全国規模でさらに症例数を増やし、CD における ACP353 の特異度を検討したいと考える。現在、CD の病態との関連を検討するため、ACP353 の対応抗原の検索を進めている。

## E. 結論

ACP353 が CD に特異的な血中バイオマーカーであることが確認された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- ・吉岡慎一郎ほか、各種腸疾患における ACP353 (Anti-Crohn's disease Peptide #353) の血中濃度測定：多施設共同研究。第 9 回炎症性腸疾患学会。京都。H30.11 月
- ・水落建輝ほか、新規血清マーカー ACP353 の小児クローン病診断に対する有用性：前方視的多施設研究。第 9 回炎症性腸疾患学会。京都。H30.11 月
- ・吉岡慎一郎ほか、クローン病新規バイオマーカー ACP353 はインフリキシマブ治療と腸管切除に関連する。第 26 回 JDDW2018。神戸。H30.11 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