

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

## アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞症レジストリー構築のための研究

研究分担者 今川 和生 筑波大学附属病院 小児科 病院講師  
研究分担者 水田 耕一 埼玉県立小児医療センター移植センター センター長  
研究協力者 戸川 貴夫 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 助教  
研究協力者 須磨崎 亮 茨城県立こども病院 小児科 病院長  
研究協力者 田川 学 筑波大学医学医療系 小児科 診療講師  
研究協力者 和田 宏来 国際親善病院 小児科 医長

### 研究要旨

指定難病である Alagille 症候群は胆管発生異常とそれに伴う胆汁うっ滞を乳幼児期に発症する遺伝性肝疾患であるが、全身の血管にも病変を伴う。先行の厚生労働省研究班において、頭部や腹部の血管評価が十分には実施されていないことが明らかとなった。生命予後に影響を与えるこれらの合併症を評価する方法を策定していくため、国内で診療を受けている Alagille 症候群の追加調査を行う方針とした。さらに、これらのような合併症や予後因子を正確に把握するために必要な日本全国を対象にした遺伝性胆汁うっ滞症レジストリー構築に着手した。

### A. 研究目的

本研究では、Alagille 症候群における全身合併症に焦点を当て、成人期診療を含めた診療の手引き改訂を目標とする。また、その過程で現時点では未整備となっている疾患レジストリーシステムの構築を行い、合併症や予後についての縦断的な情報登録体制を作る。

Alagille 症候群は難病指定されている遺伝性肝疾患の一つで、Notch シグナルの異常による胆管形成不全により、肝内胆管減少とそれによる乳児期に胆汁うっ滞性肝障害を呈する。Notch シグナルは全身に発現するシグナル分子であり、その他にも心血管奇形や腎障害、椎骨形成異常、眼異常など多彩な表現型を呈する。これらの症状は乳幼児期だけでなく成人期に

も発症することがあるため、肝臓だけでなくこれらの合併症も含む医学的管理が必要であり、脳血管異常は生命予後に影響することが知られている。近年、脳血管のみならず腹部の血管、特に腎動脈の異常により腎不全や腎性高血圧を起こすことが報告されている。先行研究では、成人期 Alagille 症候群診療において腹部血管の評価機会は限られており、未だ不明な点が多く残されていることが明らかとなった。そこで、本研究では国内における Alagille 症候群の腹部血管評価の状況について調査を行うこととした。

### B. 研究方法

主要な Alagille 症候群診療施設で倫理申請

を行った。全国から遺伝子解析の依頼を受け、JAG1 遺伝子、NOTCH2 遺伝子の変異解析を行った。また、全国的な悉皆性と連続性を併せ持った調査を進めるため、難病プラットフォーム（RADDAR-J）を活用した中央倫理審査とレジストリーシステム構築に着手した。

### C. 研究結果

自治医科大学で生体肝移植された Alagille 症候群 12 例のうち 7 例（58%）で腹部血管に狭窄が認められ、腎動脈狭窄を伴う症例では腎機能障害を認めた。この検討では Alagille 症候群における腹部血管評価が重要であることが示唆された。しかし、先行研究で得られた結果では腹部血管がフォローされていない症例も多いため、国内の複数施設で腹部血管など血管病変の有無について調査することとし、倫理審査手続きを進めた。また、過去の遺伝子解析研究で診断された症例を対象に、血管や腎病変の有無について追加調査を行うこととした。

Alagille 症候群では肝臓のみならず血管や腎臓など全身に様々なが合併症を伴うことから、非典型例では遺伝子解析が診断に有用とされる。本年度より国内の遺伝子解析体制を名古屋市立大学と筑波大学の 2 施設で実施可能となった。Alagille 症候群を含め、遺伝性胆汁うっ滞疾患を次世代高速シーケンサーで解析した。家系内解析を含め、合計 234 検体を受け付けた。そのうち 12 家系で新規に Alagille 症候群と診断された。本年度中の難病対策課からの調査指示に対し、本症における遺伝子解析研究の実施数や診断への寄与について報告した。令和 2 年 4 月の診療報酬改定で Alagille

症候群に対する遺伝学的検査が保険収載された。

これまで Alagille 症候群をはじめ、遺伝性胆汁うっ滞症のレジストリーシステムは未構築であった。本研究のように合併症や予後を調査するうえでレジストリーシステムは特に有用であり、本年度はその立ち上げ準備を行った。日本小児肝臓研究会を通じて参加登録施設を募った。登録票や調査票を作成し、中央倫理審査へ提出した（代表：林 久允、東京大学）

### D. 考察

既報よりも腹部血管の異常を伴う症例の割合が高いことから、その検索方法の標準化が望まれる。血管造影検査や腹部造影 CT 検査では侵襲や被曝量が大きいことから、小児医療の観点からその最適化を図る必要がある。

Alagille 症候群のような希少難病では、レジストリー体制が整備されることで正確な合併症や予後について情報収集しやすくなるため、難病プラットフォームなど国内のシステムを利活用して推進する。

### E. 結論

Alagille 症候群における腹部血管異常の合併率が高いことが分かった。生命予後に影響を与える合併症としてこれら血管病変などの標準的な評価方法や予後追跡方法を策定していくことが求められる。そのために、全国レジストリーシステム構築が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

(1)Sanada Y, Naya I, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Ihara Y, Onishi Y, **Mizuta K**. Visceral artery anomalies in patients with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant*. 2019 Mar;23(2):e13352.

(2)Hoshino Y, Enokizono T, **Imagawa K**, Tanaka R, Suzuki H, Fukushima H, Sakai A, Kajikawa D, Tanaka M, Arai J, **Sumazaki R**, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Schuurs-Hoeijmakers Syndrome in Two Patients from Japan. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2019 Mar;179(3):341-343.

(3)Zen Y, Kondou H, Nakazawa A, Tanikawa K, Hasegawa Y, Bessho K, **Imagawa K**, Ishige T, Inui A, Suzuki M, Kasahara M, Yamamoto K, Yoshioka T, Kage M, Hayashi H. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency. *Hepatol Res*. 2020 Feb 19. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

(1)**今川 和生**：子どもの難病とともに生きる-患者会の取り組み-「乳児黄疸ネット」を活用した希少難治性肝疾患の診断支援と情報発信，第46回日本小児栄養消化器肝臓学会，2019.11.3 奈良（シンポジウム）

(2)**戸川 貴夫**、伊藤 彰悟、伊藤 孝一、杉浦 時雄、**今川 和生**、林 久允、阿久津 英憲、齋藤 伸治：新生児・乳児胆汁うっ滞疾患と遺伝学的検査・診断の最前線。第64回日本人類遺伝学会大会，2019.11.7 長崎（シンポジウム）

(3)**今川 和生**，佐々木 英之，田中 篤：小児肝疾患の移行期医療：現状と問題点 Alagille症候群の成人期診療に関する全国調査。第55回日本肝臓学会総会，2019.5 東京（ワークショップ口演）

(4)**今川 和生**、**戸川 貴夫**、伊藤 孝一、伊藤 彰吾、森田 篤志、**田川 学**、高田英俊：Alagille症候群における染色体検査の有用性。第36回日本小児肝臓研究会，2019.7 京都（口演）

(5)森田 篤志、**田川 学**、**今川 和生**、高田 英俊：非代償性肝硬変のために生体肝移植を検討しているアラジール症候群の成人男性の一例。第36回日本小児肝臓研究会，2019.7 京都（口演）

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 該当なし
3. 実用新案登録  
該当なし
4. その他  
該当なし