

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 筑波大学医学医療系 小児科 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 講師
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 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Notchシグナルの異常に起因する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、その他にも腎臓や血管など様々な臓器にも病変を伴う。先行の厚生労働省研究班において明らかとなった生命予後に影響を与えるこれらの肝外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実施した。Alagille症候群における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を構築した。

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および診療ガイドラインの作成を目標とした。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、肝臓だけでなく様々な臓器の合併症も含む医学的管理が必要であり、特に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 症候群の肝外合併症の状況について調査を行い、将来のガイドライン作成に役立てることを目標とした。

B. 研究方法

全国から遺伝子解析の依頼を筑波大学小児科と名古屋市立大学小児科で受け、Alagille 症候群の疾患原因遺伝子である

JAG1 遺伝子、NOTCH2 遺伝子の変異解析を行う。

縦断的な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によるレジストリーシステム「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリー研究（CIRCLe：Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease）、事務局：東京大学薬学部 林久允助教」を構築する。

診療ガイドライン作成に向けて関係学会の支援を得ることに加え、クリニカルクエスト策定のためのアンケート調査を行う。

C. 研究結果

疾患レジストリーCIRCLeが2021年2月から全国運用開始された。Alagille 症候群などの遺伝性胆汁うっ滞症のエントリーが開始され、遺伝子解析データや全身の臓器合併症に関わる情報の収集が始まった。

Alagille 症候群の診療ガイドライン作成にあたり、2020年10月の日本小児栄養消化器肝臓学会学術（肝臓）委員会（委員長：近藤宏樹・近畿大学奈良病院准教授）の支援を得て準備を進めた。2021年7月には本研究班メンバーを含めたコアメンバーによるキックオフミーティングを開催した。新型コロナウイルス感染症流行に伴い、集合形式のミーティングが行えない状況ではあったが、2-3年以内にガイドライン策定することを目標とした。

全身臓器の合併症や移行期医療などのクリニカルクエストを見出すため、

Alagille 症候群を診療している施設宛てに一次アンケートを実施し、200例程度の診療数を把握した。

D. 結論

疾患レジストリーが開始され、臓器横断的かつ時系列に沿った縦断的な臨床情報や検体の収集が可能になった。全国アンケート調査の内容をもとにしたクリニカルクエストも取り入れ、小児期・移行期を含む包括的対応ができる診療ガイドライン作成を目指す。

E. 研究発表

1. 論文発表

Ito S, Togawa T, Imagawa K, Ito K, Endo T, Sugiura T, Saitoh S. Real-life progression of the use of a genetic panel in to diagnose neonatal cholestasis. JPGN Rep. 2022 Jan 26. in press.

Imagawa K, Morita A, Fukushima H, Tagawa M, Takada H. A novel BMPR1A mutation affects mRNA splicing in juvenile polyposis syndrome. Pediatr Int. 2021 Oct 26. Online ahead of print.

Morita A, Imagawa K, Ishiodori T, Tagawa M, Takada H. Kawasaki disease with dilatation of the common bile duct: A case report and review of literature. Int J Rheum Dis. 2021 Oct;24(10):1325-1330.

今川 和生. 膵と胆道の先天性形成異常～発生から臨床まで～アラジール症候群.

胆と脾. 第 42 卷 10 号, 603-607 頁, 2021 年 10 月

Yuhara Y, Kido T, **Imagawa K**, Yano Y, Nozaki Y, Ishiodori T, Ishikawa N, Kato H, Kato Y, Takahashi - Igari M, Murakami T, Horigome H, Takada H. Abdominal aortic thrombus formation in a neonate with an interrupted aortic arch. Clin Case Rep, Early View. First published: 10 February 2021

Tagawa M, Morita A, **Imagawa K**, Mizokami Y. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound in children. Dig Endosc. 2021 Jan 10. Online ahead of print.

Shimohata H, **Imagawa K**, Yamashita M, Ohgi K, Maruyama H, Takayasu M, Hirayama K, Kobayashi M. An Adult Patient with Alagille Syndrome Showing Mainly Renal Failure and Vascular Abnormality without Liver Manifestation. Intern Med. 2020 Nov 15;59(22):2907-2910.

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.

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.

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

今川和生、伊藤彰悟、**戸川貴夫**、伊藤孝一、齋藤伸治、**林久允**. 東南アジア地域における原因不明胆汁うっ滞小児に対するゲノム解析. 第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会ワークショップ 2 「原因不明の胆汁うっ滞症の診断」. 2021.10.1 松本（ワークショップ口演）

今川和生、森田篤志、**田川学**. 肝臓を含む多臓器の先天異常を伴う疾患における移行期医療. 第 57 回日本肝臓学会総会ワークショップ 6 「肝疾患移行期医療の現状と問題点」 札幌 2021.6.17-18 web（ワークショップ口演）

今川和生、**戸川貴夫**、伊藤彰悟、伊藤孝一、水野忠快、**林久允**、高田英俊、齋藤伸治. 胆汁うっ滞を伴う早産児・低出生体重児における遺伝学的解析. 第 124 回日本小児科学会学術集会. 2021.4.16-18 京都

（口演）

03-06, 2020 (誌上発表)

今川 和生, 田川 学, 森田 篤志, 須磨崎 亮, シトリン欠損症の 7 例 成人発症型シトルリン血症 2 型発症前の小児期診療, 第 43 回日本肝臓学会東部会, 2020 年 12 月 3 日～5 日, 国内, web

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)

今川 和生、森田篤志、田川学、須磨崎亮. Alagille症候群における肝外合併症. 第24回日本肝臓学会大会. 2020.11.5-8 神戸 (誌上発表)

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)

今川 和生, 森田 篤志, 田川 学. 肝疾患における移行期医療 Alagille症候群など遺伝性胆汁うっ滞疾患における進学時期と移行期医療. 第56回日本肝臓学会総会 2020.8.28-29 大阪 (誌上発表)

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)

Morita A, Imagawa K, Tagawa M, Takada H: Congenital biliary dilatation in an infant with citrin deficiency. The 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen, Denmark, June 03-06, 2020 (誌上発表)

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)

Sakai A, Noguchi E, Imagawa K, Suzuki H, Morii W, Fukushima H, Mizokami M, Sumazaki R. The role of HLA-DP polymorphisms associated with immune response to hepatitis B surface antigen. The 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen, Denmark, June

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)

F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし