

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究

研究分担者（順不同）

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 准教授

虫明 聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授

林 久允 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 准教授

研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）における診療ガイドラインのSCOPEを作成した。また、小児胆汁うっ滞性疾患レジストリの運用を継続し参加施設を順調に伸ばしている。PFIC2の疫学調査の論文化を行った。厚労省難病対策課より指定難病のアップデートにつき希望調査があり、新たに認定された遺伝子異常を追加し、PFICの情報を更新した。AMED研究との連携を行い、新たなエビデンスの創出が期待されている。

A. 研究目的

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。特徴としては、直接ビリルビン、血清胆汁酸およびAST・ALTの高値を呈するが、 γ GTP値は正常もしくは軽度高値のみである。Byler病が疾患の基礎概念になったが、その後分子生物学の発展により原因遺伝子の異なる3つの型に分類された。いずれも慢性肝内胆汁うっ滞を呈して進行性・致死性の経過をとる。1969年に米国ユダヤ人家系の家族性肝内胆汁うっ滞症が報告された。その家系の名前をとってByler病とよばれたが、これがPFICの臨床概念のもとになった。乳児期に発症し、直接ビリルビン高値、小腸吸収障害、成長障害、致死性胆汁うっ滞を呈する。

PFIC 1型(PFIC1; Byler病)は18q21.31に存在するATP8B1遺伝子にエンコードされたアミノリン脂質の輸送にかかわるFIC1の異常によって発症

する。PFIC 2型(PFIC2)は染色体2q31.1に位置するABCB11遺伝子にエンコードされた胆汁酸トランスポーターであるBSEP(bile salt export pump)の異常によって発症する。PFIC 3型(PFIC3)は染色体7q21.12に位置するABCB4遺伝子にエンコードされたMDR3(multidrug resistance 3)の異常によって発症する。PFIC 4型(PFIC4)は染色体9q21.11に位置するTJP2遺伝子にエンコードされたタイトジャンクション蛋白TJP2の異常により毛細胆管の構造異常によって発症する。PFIC 5型(PFIC5)は染色体12q23.1に位置するNR1H4遺伝子にエンコードされた核内受容体FXRの異常により発症する。近年、新たなPFIC疾患候補遺伝子が続々と報告されている。Myosin 5B (MYO5B)は腸管において小胞体封入症の表現型をもたらすが肝臓においてもBSEPの適切な局在やリサイクリングに関与し胆汁うっ滞の表現型を示すことがあることが報告された。他にもタイトジャンクション関連分子であるUbiquitin Specific Peptidase 53 (USP53)やLipolysis stimulated lipoprotein receptor

(LSR)、細胞内輸送関連分子である Vacuolar protein sorting-associated protein 33B (VPS33B) や Kinesin-like protein KIF12 (KIF12) の欠損症も報告されている。しかし、エビデンスがわずかであり、これらの欠損症については自然歴や病態生理に関して、さらなる検討が必要である。PFIC 病型の名称については、PFIC1 は FIC1 欠損症、PFIC2 は BSEP 欠損症のように呼んだ方が良いとの意見も存在する。

PFIC は肝細胞から胆汁中への胆汁酸トランスポートの異常のため、乳児期から慢性の肝内胆汁うっ滞とそれに伴う成長障害、睡眠障害を伴う著明な搔痒感、脂溶性ビタミン欠乏症を呈し、肝硬変・肝不全へと進行性の経過をとる。PFIC1 では、さらに *ATP8B1* 遺伝子が複数臓器に発現するために膵炎、難聴、下痢などの多彩な症状を呈する。生存率は 5 歳で 50%、20 歳で 10%程度と見積もられている。現状では根本的な治療は存在しない。その一方で、肝細胞における BSEP の機能低下が PFIC1 の胆汁うっ滞に関与することが観察されている。

これまでの研究で、われわれは尿素サイクル異常症(UCD)治療薬として日本では 2012 年に薬価収載されたフェニル酪酸ナトリウム(4PB)が、ラットにおいて毛細胆管膜上における BSEP 発現量を顕著に増加させ、肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄の促進作用を有することを示した(Hayashi et al. *Hepatology*, 2007)。また、肝内胆汁うっ滞の動物モデルにおいて、4PB を投与した場合には、BSEP の発現量低下が抑制され、胆汁流が回復すること、すなわち肝内胆汁うっ滞が軽減することも明らかとした。従って、4PB がヒトに対しても BSEP の発現量を増加させ、肝内胆汁うっ滞を改善する可能性が期待された。そこでわれわれは先行研究として、PFIC2 型患者 1 例、PFIC1 型患者 3 例に対して 4PB の投与を行った。PFIC2 型患者では、6 か月間の投与において肝機能、胆汁うっ滞の著明な改善が認められ、生化学検査値は正常化し、肝組織病理像も観察された(Hayashi et al. *J Pediatr*. 2014)。一方、PFIC1 型患者では、肝機能、

胆汁うっ滞の改善は得られなかったが、搔痒感の著明な改善を得て、皮膚所見の改善および夜間の睡眠の中断が消失し熟睡を得ることができた

(Hasegawa et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2014)。

PFIC の診療に関するガイドラインは存在せず、PFIC の日本における症例数、発生頻度、自然歴などの疫学調査の必要性から、まず、日本小児栄養消化器肝臓学会会員が所属する大学病院、病院、診療所 207 施設において現在および以前に通院していた PFIC 患者（疑い含む）の実数調査を実施した。回答があったのは 100 施設(48.3%)で、症例を有していたのは 20 施設であった。結果の内訳は、PFIC1 24 名、PFIC2 26 名、PFIC3 4 名、分類不明・疑い症例 15 名であった。次に、成人における調査として、平成 30 年度の厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業『小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究（仁尾班）』において帝京大学・田中篤教授に依頼し、2017 年 8 月に一次調査として日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設、以上国内 636 施設に一次調査票を送付した。さらに、二次アンケートとして症例を有すると回答した 20 施設に現在通院している、もしくは以前通院していた PFIC 患者につきカルテ調査を各施設の倫理委員会にはかり承認が得られた施設から順次カルテ調査を実施した。そして、18 歳以上症例における PFIC 症例数は PFIC1 3 人・PFIC2 0 人・不明 1 人という結果だった。この結果を踏まえ、PFIC の診断水準の向上、研究基盤の構築のために、小児期発症の肝内胆汁うっ滞性疾患を対象としたレジストリ研究を 2021 年 2 月より開始した。また、PFIC の疾患概要・診断基準・重症度分類を作成し、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得たのち、厚生労働省の審査を経て令和 3 年 7 月に PFIC を難病医療助成制度（指定難病）に追加していただくことが出来た。

本研究では、移行期を意識した高レベルの研究と診療の体制整備を目指す。さらにレジストリ構

築・強化や AMED 研究との連携を進めて、国内外の診断・治療・治療法開発状況を調査し、かつ、これらの情報を適切に発信する普及啓発活動を行いつつ、診療ガイドラインの作成を目指す。

B. 研究方法

小児期発症の肝内胆汁うっ滞性疾患を対象としたレジストリ研究を継続する (<https://www.circle-registry.org/>)。40 都道府県・91 医療機関（2024 年 3 月）が参加している。

国内の小児胆汁うっ滞性肝疾患の診断に際しては、通常の検査の他に、以下の必須の特殊検査が実施されている。

- ・遺伝子診断：名古屋市立大学、筑波大学
- ・病理診断：久留米大学
- ・胆汁酸分析：順伸クリニック

本研究ではこれらの検査に先立ち、患者基礎情報を登録する構成である。登録後は、初回の追跡調査を半年後、以降は一年毎に追跡調査を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究は、各施設における倫理委員会の審査受け、承認を得られた上で実施している。

C. 研究結果

ガイドライン作成に向けて日本小児栄養消化器肝臓学会・学術委員会（肝臓）およびガイドライン委員会を中心にガイドライン作成委員会を組織した。作業はアラジール症候群と平行して行うこととし、日本小児栄養消化器肝臓学会から承認を得た。本研究班の最終年度の完成を目標に、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成する事とした。本年は、SCOPE を作成し、最終年度にシステムティック・レビューを実施、ガイドラインの完成をめざしている。ガイドラインの基礎データとなる主治医および患者家族を対象としたアンケート調査を準備しており、これは、PFIC の患者会発足に向けての準備を兼ねている。

また、昨年に厚労省難病対策課より指定難病のアップデートにつき希望調査があり、OMIM において新たに PFIC に認定された遺伝子異常を追加し、

PFIC1 から PFIC12 までの情報として疾患概要の情報を更新した。

次に、2021 年 2 月より開始した『小児期発症の肝内胆汁うっ滞性疾患を対象としたレジストリ研究（CIRCLE）』であるが、順調に参加施設を増やしてきており、2024 年 3 月現在、40 都道府県・91 医療機関が参加している。本レジストリシステムは、疾患の診断水準の向上、研究基盤の構築に不可欠と考えている。

また、本研究は AMED 研究との連携による新たな治療法開発にも着手している（課題管理番号:22ek0109580）。具体的には、基礎研究から見出した PFIC1 の肝保護作用を有する化合物について非臨床試験を完了し、治験の実施に向け、次年度上半期に PMDA 事前面談（RS 戦略相談）を予定している。

D. 考察

全世界的な疫学としては、2009 年の Orphanet Journal of Rare Diseases では 5 万から 10 万出生に 1 名の患者発生率が推測されている。また 2010 年の Journal of Hepatology 誌に掲載された報告によれば全世界における調査で、生存率は 5 歳で 50%、20 歳で 10%程度と見積もられている。一方で本邦では全国の医療施設における栄養消化器肝臓分野を専門とする医師において知られている疾患にも関わらず、これまで本邦においては正確な患者数、病歴、予後などの疫学データも存在しなかった。

これまでの仁尾班から支援を受けた調査から、およその PFIC 小児および成人患者数を把握できたが、今回、さらに診断確定がされていない国内胆汁うっ滞症例についても遺伝子診断を進め、新たな PFIC を同定できた。今後、疫学調査のデータをまとめ論文化する予定である。

また、小児期発症の肝内胆汁うっ滞性疾患を対象としたレジストリ研究の運用を開始することができた。

新たな診療ガイドラインの作成に向けては、ガイドライン等の問題点把握し、かつ小慢・指定難病登録症例の実態把握と重症度分類改訂もリンクさせ

るよう求められている。これまでの調査結果を解析し、ガイドラインに資するエビデンスを構築しつつ、前向きレジストリ研究を推進する。PFIC2 に対する医師主導治験の結果、フェニル酪酸ナトリウム（ブフェニール[®]）が承認されれば世界初の新規治療法として記載することができる。また、新たな検査法として単球由来マクロファージを用いた PFIC1 検査、胆汁うっ滞パネル、IRUD 遺伝子検査など疾患特異的検査をガイドラインに盛り込むべく、新たな原因遺伝子の探索「小児胆汁うっ滞性疾患の病態進展機構の理解、予後予測因子の探索に関する研究（後方視的研究）」を進行中である。

以上のデータを集約して PFIC 診療ガイドラインの作成を開始した。

PFIC が指定難病となったことにより、罹患患者の医療費が公費負担となり、PFIC 患者の負担軽減が図られることとなった。また、従来、PFIC の様な希少難病の新規治療法の開発研究は、1) マーケットが小さいこと（治療薬の対象となる患者さんが少なく、開発のメリットが少ないということ）、2) 病因が不明であるために治療薬の開発が難しいこと、などの理由から製薬会社からは敬遠されてきた傾向が否めなかったが、指定難病に追加されたことにより脚光を浴びることにより、病因・病態研究や新規治療法の開発が大きく加速することが期待でき、大きな前進と考える。

E. 結論

PFIC 診療ガイドラインの作成を開始した。また、小児胆汁うっ滞性疾患レジストリの運用を継続し参加施設を順調に伸ばしている。また、AMED 研究との連携を行い、新たなエビデンスの創出が期待されている。

F. 研究発表

①論文発表

1) ○Kondou H, Nakano S, Mizuno T, Bessho K, Hasegawa Y, Nakazawa A, Tanikawa K, Azuma Y, Okamoto T, Inui A, Imagawa K, Kasahara M, Zen Y, Suzuki M, ○Hayashi

H. Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2.

Orphanet J Rare Dis. 2024 Feb 10;19(1):57.

- 2) Wakasa K, Tamura R, Osaka S, Takei H, Asai A, Nittono H, Kusahara H, ○Hayashi H. Rapid in vivo evaluation system for cholestasis-related genes in mice with humanized bile acid profiles. Hepatol Commun. 2024 Mar 22;8(4): e0382.
- 3) Kimura A, Mori J, Pham AN, Thi KB, Takei H, Murai T, ○Hayashi H, Nittono H. Healthy Patients With AKR1D1 Mutation Not Requiring Primary Bile Acid Therapy: A Case Series. JPN Rep. 2023 Oct 9;4(4): e372.
- 4) Tamura R, Sabu Y, Mizuno T, Mizuno S, Nakano S, Suzuki M, Abukawa D, Kaji S, Azuma Y, Inui A, Okamoto T, Shimizu S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Takahashi S, Kusahara H, Zen Y, Ando T, ○Hayashi H. Intestinal Atp8b1 dysfunction causes hepatic choline deficiency and steatohepatitis. Nat Commun. 2023 Nov 21;14(1):6763.
- 5) Muto Y, Suzuki M, Takei H, Saito N, Mori J, Sugimoto S, Imagawa K, Nambu R, Oguri S, Itonaga T, Ihara K, ○Hayashi H, Murayama K, Kakiyama G, Nittono H, Shimizu T. Dried blood spot-based newborn screening for bile acid synthesis disorders, Zellweger spectrum disorder, and Niemann-Pick type C1 by detection of bile acid metabolites. Mol Genet Metab. 2023 Sep-Oct;140(1-2):107703.
- 6) Kato K, Umetsu S, Togawa T, Ito K, Kawabata T, Arinaga-Hino T, Tsumura N,

Yasuda R, Mihara Y, Kusano H, Ito S, Imagawa K, Hayashi H, Inui A, Yamashita Y, Mizuochi T. Clinicopathologic Features, Genetics, Treatment, and Long-Term Outcomes in Japanese Children and Young Adults with Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis: A Multicenter Study. J Clin Med. 2023 Sep 15;12(18):5979.

②学会発表

- 1). ○近藤 宏樹(近畿大学奈良病院 小児科), 中野 聡, 水野 忠快, 別所 一彦, 長谷川 泰浩, 中澤 温子, 谷川 健, 東 良紘, 岡本 竜弥, 乾 あやの, 今川 和生, 笠原 群生, 全陽, 鈴木 光幸, ○林 久允
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の自己肝自然歴についての疫学調査
第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 2). ○林久允、小児遺伝性肝疾患の病態機序解明と治療法創出、第 59 回日本肝臓学会総会、2023/6/16
- 3). 中野聡, 入戸野博, 鈴木光幸, 乾あやの, ○林 久允、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) における肝逸脱酵素値による病型鑑別、第 38 回 神奈川県小児肝・消化器疾患研究会、2023/8/26
- 4). ○林久允、小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象としたレジストリ (CIRCLe) ~構築の経緯、運用の現況、今後の活用を見据えた取り組みについて~、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 5). 中野聡, 今川和生, 伊藤彰悟, 戸川貴夫, 三原勇太郎, 草野弘宣, 入戸野博, ○林久允、小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリ CIRCLe 報告 1: 現在までの進捗状況、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 6). 今川和生、鈴木寿人、伊藤彰悟、戸川貴夫、中野聡、小崎健次郎、○林久允、小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリ CIRCLe 報告 2: 遺伝子パネルの改良と未診断症例に対する全エクソーム解析、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 7). 伊藤彰悟、伊藤孝一、谷村知繁、戸川貴夫、今川和生、○林久允、小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリ CIRCLe 報告 3: 全エクソーム解析が診断の一助となったミオチューブラーミオパチー肝紫斑病の 1 例、第 50 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会、2023/10/22
- 8). ○林久允、小児胆汁うっ滞性肝疾患の病態分子基盤の理解に基づく治療法の創出、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 9). 齋藤博大、今川和生、須磨崎亮、伊藤彰悟、戸川貴夫、○林久允、成人期に遺伝子診断された進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型の 1 例、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 10). 今川和生、伊藤彰悟、戸川貴夫、鈴木寿人、東良紘、谷川健、○林久允、未診断の小児期発症胆汁うっ滞性疾患における全エクソーム解析及び RNAseq の有用性、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 11). 伊藤彰悟、伊藤孝一、谷村知繁、戸川貴夫、今川和生、○林久允、MY05B に複合ヘテロ変異を認めた γ GTP 正常胆汁うっ滞の 1 例、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 12). 齊藤寛貴、中野聡、武藤大和、平井沙依子、箕輪圭、谷川健、阪本靖介、福田晃也、笠原群生、林久允、鈴木光幸、清水俊明、生体肝移植後に脂肪肝を来たした PFIC5 の 1 例、第 39 回日本小児肝臓研究会、2023/7/16
- 13). Yutaro Mihara, Hironori Kusano, ○ Hisamitsu Hayashi, Kazuo Imagawa, Satoshi Nakano, Takao Togawa, Hiroshi Nittono, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano. The Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver

disease in Japan (CIRCLE)、第 113 回 日本
病理学会総会、2024/3/29

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願番号：PCT/JP2022/ 44650

発明の名称：脂肪肝炎用医薬

出願日（優先日）：2022 年 12 月 5 日

審査請求：未請求

分類：用途、製剤

発明者：林久允、佐分雄祐、田村隆太郎

出願人（特許権者）：東京大学

出願国：PCT（移行前）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし