

(別紙1)

総 括 研 究 報 告 書

課題番号：2019A-3

課 題 名：超早期発症型炎症性腸疾患に対するシームレスな診断・治療・研究体制の構築

主任研究者：国立成育医療研究センター 器官病態系内科部消化器科 診療部長
新井 勝大

(研究成果の要約) 単一遺伝子異常に伴う炎症性腸疾患 (monogenic inflammatory bowel disease: M-IBD) の診断と新規候補遺伝子・バリエーションの検出をすすめるための研究体制が整い、小児 IBD 診療 14 施設による多施設共同研究が始まった。結果、全ゲノム解析 (WGS)、RNA 解析 (RNAseq) までの実施が可能となり、難治性の M-IBD 疑い患者の検体収集が始まっている。これまでに行われた IBD パネルや全エクソーム解析 (WES) の結果も見直され、複数の新規候補遺伝子・バリエーションについての機能解析が検討・計画され、既にノックアウトマウスを用いた研究が始まったものもある。

また、日本免疫不全・自己炎症学会との共同研究としての難病プラットフォームを用いた臨床情報・遺伝情報の共有・解析プロジェクトの準備が整った。

今後、解析症例数を増やし、新規候補遺伝子・バリエーションについての検討を継続していく。機能解析への導出が妥当と思われる遺伝子・バリエーションについては、実施可能性についても検討していく。

1. 研究目的

本研究では、国内そしてグローバルなネットワークをもとに、VEO-IBD を中心とした monogenic IBD (M-IBD) 疑い患者の遺伝子診断体制を整備するとともに、臨床データと遺伝子解析データを統合したデータベースを作成し、新規の病的バリエーションを同定することを目的とする。

更には、収集した病歴、内視鏡・病理組織所見、候補遺伝子の機能解析等から得られた所見などから、診断基準の作成と、革新的な医薬品開発のためのシーズの創出も目指す。

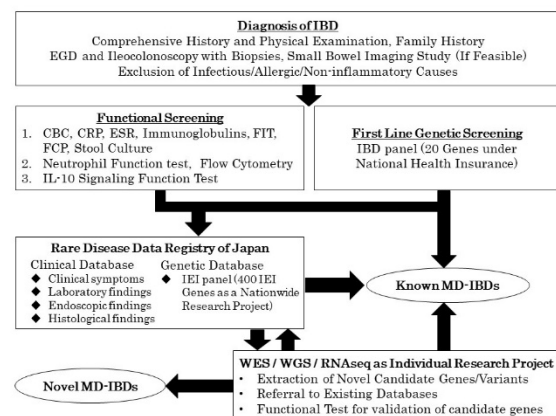
2. 研究組織

研究者	所属施設
新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器
清水 俊明	順天堂大学医学部小児科
岡崎 康司	順天堂大学医学部難治性 疾患診断・治療学
石毛 崇	群馬大学大学院小児科
秦 健一郎	国立成育医療研究センター 周産期病態研究部 (一行分あける)

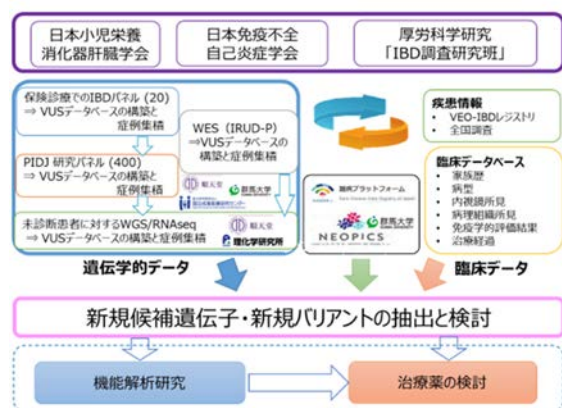
3. 研究成果

【VEO-IBD/Monogenic IBD の診断基準の作成と診断体制の構築】

- 1) 厚労科学研究班における活動を通して、成人を含む IBD 診療医に対して、VEO-IBD、M-IBD についての啓蒙が進んだ。小児 IBD 関連の学会や研究会においても、VEO-IBD、M-IBD が広く取り上げられ、診断アルゴリズムが作成され (下図)、IBD パネルをはじめとする遺伝子検査の重要性と実施についての理解が進んだ。これまでに M-IBD 疑い患者 100 例以上で IBD パネルが実施され、数名で XIAP 欠損症などの診断にいたった。



- 2) 研究体制の構築と研究内容の検討が進み、国内 14 の主要 VEO-IBD 診療施設、理化学研究所生命医学研究センターの共同研究として「遺伝子異常に伴う炎症性腸疾患の病態解明・鑑別診断技術の確立を目指した遺伝学的解析ならびにバイオバンク研究（研究責任者：順天堂大学小児科 清水俊明主任教授）」が承認され、研究が始動した。
- 3) 結果、下図のような研究体制が構築された。



【VEO-IBD データベース展開と病態の検討】

- 1) 免疫不全症データベース (PIDJ) 研究グループの支援を受け、臨床情報と遺伝学的情報をつなぐ難病プラットフォームにおける IBD 用のテンプレート作成が終わり、契約の締結が終了した
- 2) 日本小児 IBD レジストリ研究内での、VEO-IBD の論文化に向けての方針が検討され、国内の約 100 例の VEO-IBD 症例について、参加施設との同意のもと、2020 年度内に解析を終えるべく、入力・集計作業が進んでいる。
- 3) ①オリジナルの病型分類を用いた VEO-IBD におけるインフリキシマブの効果と安全性についての論文、②A20 ハプロ不全症の新規バリエーションについての論文がアクセプトに至った。
- 4) ①本邦の VEO-IBD 患者数の全国調査研究、②VEO-IBD を含む小児 IBD 患者におけるウステキヌマブの使用経験、③インフリキシマブ投与中に BCG 株による結核性化膿性リンパ節炎の症例報告、④骨髄移植で治癒に至った新規バリエーションの高安病合併 XIAP 欠損症の症例報告、⑤重症の肛門病変を合併している A20

ハプロ不全症の症例報告が投稿され、査読を受けている。

- 5) ①M-IBD に対する骨髄移植症例のケースシリーズ、②乳幼児における成分栄養剤使用に伴う栄養素欠乏の調査研究、③ VEO-IBD の病理所見の検討、④成育医療研究センターにおける WES による M-IBD の診断状況についての論文投稿準備が進んでいる。

【新規候補遺伝子・バリエーションの検討と機能解析に関する研究】

- 1) 「遺伝子異常に伴う炎症性腸疾患の病態解明・鑑別診断技術の確立を目指した遺伝学的解析ならびにバイオバンク研究（研究責任者：順天堂大学小児科 清水俊明主任教授）」が承認され、IBD パネルや IELI 関連 400 遺伝子パネル、さらには WES にて診断に至っていない患者に対して、WGS、RNAseq による解析を行う体制が整い、患者の組み入れと検体の収集が始まった。
- 2) 既に実施された WES の解析にて、消化管炎症を主座とするいくつかの新規疾患候補遺伝子・バリエーションが検討されており、そのうちのいくつかは機能解析のための実験が進んでいる。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究対象者（およびその保護者）は、研究担当者より研究説明を受け、その自由意思で参加を決めることができる。研究対象者には、研究に関連する情報収集や、血液検体の提供を依頼することがあるが、その時間的拘束、採血などに伴う患者負担、また得られた結果は、個人を特定できない状態にして学会発表や学術雑誌等で公に発表することがあることを説明し、その上で研究参加の同意取得を得ている。また、研究に参加されない場合にも、患者およびその保護者は不利益を受けないことが確約され、一旦同意した後でも、本研究への参加撤回が可能であること、ただし、解析および公表後の、撤回は、認めることができないことも伝えている。得られた研究データは、連結匿名化を行い、個人情報特定されないよう十分配慮した上で厳重に管理している。