

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10622

研究課題名(和文) SNPから迫る日本における潰瘍性大腸炎術後回腸; 炎の機序

研究課題名(英文) The relationship between SNPs and pouchitis after pouch operation in patients with ulcerative colitis

研究代表者

畑 啓介 (Hata, Keisuke)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：60526755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：潰瘍性大腸炎(UC)患者においてUC関連大腸癌(UCAC)と術後の回腸嚢炎の発症は臨床的な課題である。日本人UC患者におけるUCAC/High grade dysplasia(HGD)と術後の回腸嚢炎発症のリスク因子となる一塩基多型(SNP)を明らかにすることを目的とした。91例中全回腸嚢炎は22例(24.2%)、慢性回腸嚢炎は13例(14.3%)に発症した。UCAC/HGDは23例(25.3%)だった。IL-1(rs1143627) TT genotype とEIMは、回腸嚢炎発症の有意なリスク因子であった。一方、今回解析を行ったSNPとUCAN発症との関連はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内科的治療抵抗性の潰瘍性大腸炎や大腸がん合併潰瘍性大腸炎症例に対する治療として大腸全摘が行われます。その際の再建方法として回腸をJ字型に形成し、肛門と吻合する回腸嚢手術を行うことで、永久人工肛門が回避できますが、術後に回腸嚢の中に炎症がおこる回腸嚢炎が問題になります。本研究では、IL1 のDNAのわずかな違いである一塩基多型が、術後の回腸嚢炎の発症と関係していることが明らかになりました。回腸嚢炎が起こるメカニズムとIL1 との関わりが示唆されますので、今後、さらにこのメカニズムを調べることにより、回腸嚢炎の治療に役立つ可能性が期待されます。

研究成果の概要(英文)：Major complications in patients with UC include ulcerative colitis (UC)-associated cancer (UCAC) and postoperative pouchitis. We aimed to identify SNPs associated with UCAC/ high-grade dysplasia (HGD) and pouchitis. The IL1B (rs1143627) TT genotype and preoperative EIM were statistically significant predictors of pouchitis development after IPAA in patients with UC. None of the selected SNPs were significantly associated with UCAC/HGD in our cohort.

研究分野：大腸外科、炎症性疾患

キーワード：回腸嚢炎 一塩基多型

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎 (UC) 患者において UC 関連大腸癌 (UCAC) と術後の回腸嚢炎の発症は臨床的な課題である。

2. 研究の目的

日本人 UC 患者における UCAC/High grade dysplasia(HGD) と術後の回腸嚢炎発症のリスク因子となる一塩基多型 (SNP) を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1989 年から 2016 年までに当科において回腸嚢造設を行い 2 年以上のフォローアップをした 91 例の UC 症例を対象とし、臨床病理学的因子と、既報から選出した UCAC 発症と日本人炎症性腸疾患発症に関連した一塩基多型 (SNP) を解析した。解析対象 SNP は ELF1 (rs7329174), FCGR2A, (rs1801274), IL-1 (rs1143627), ITLN1 (rs2274910), MHC (rs7765379), TNF (rs1799964), TNFSF15 (rs3810936), UHMK1 (rs768910) とした。

4. 研究成果

91 例中全回腸嚢炎は 22 例 (24.2%)、慢性回腸嚢炎は 13 例 (14.3%) に発症した。

腸管外合併症(EIM)の有無および IL-1 (rs1143627)SNP で階層化した全回腸嚢炎の累積発生率を図 1 に慢性回腸嚢炎の累積発生率を図 2 に示す。

図 1 全回腸嚢炎発生率 (参考文献 1 より転載)

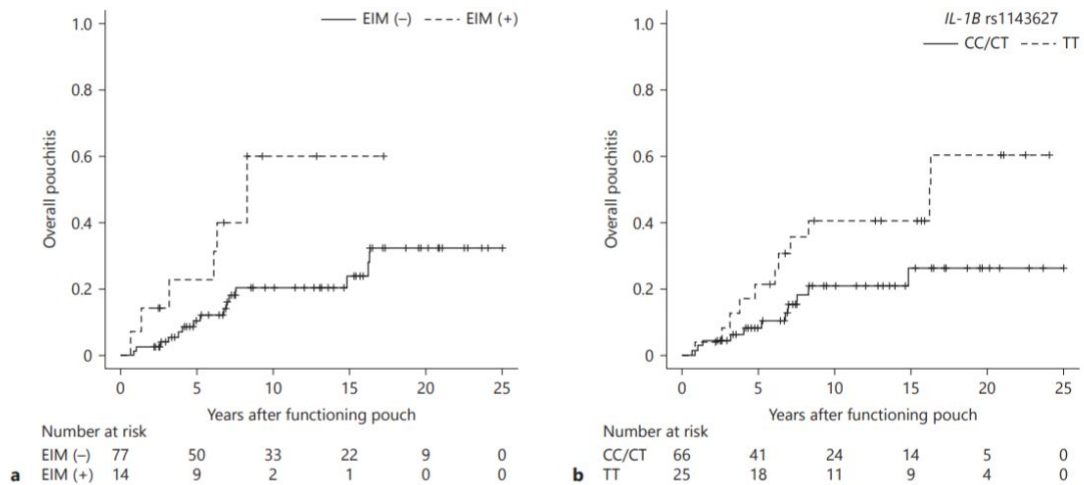
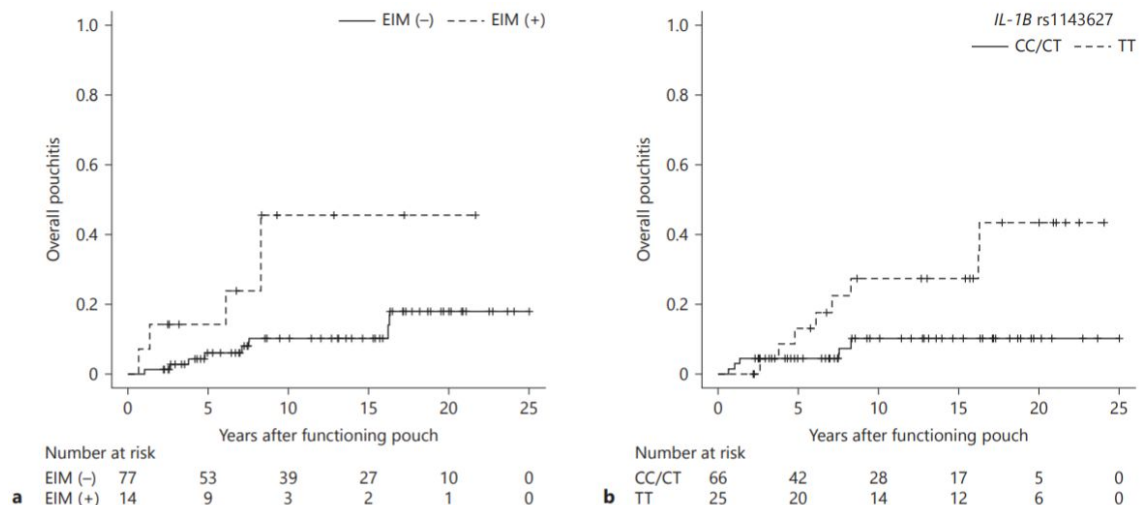


図 2 慢性回腸嚢炎発生率 (参考文献 1 より転載)



多変量解析では、IL-1B (rs1143627) TT genotype [HR 2.425, 95% CI 1.049-5.61]とEIM [HR 3.313, 95% CI 1.325-8.289]が、独立した全回腸嚢炎発症のリスク因子だった。また、慢性回腸嚢炎に関してもEIM [HR 4.231, 95% CI 1.376-13.01, p = 0.01186]およびIL-1B(rs1143627) TT genotype [HR 3.554, 95% CI 1.161-10.88, p = 0.02636]が独立したリスク因子であった。一方、UCAC/HGDは23例(25.3%)であり、今回解析を行ったSNPとUCAN発症との関連はみられなかった。結論としてIL-1 (rs1143627) TT genotype とEIMは、回腸嚢炎発症の有意なリスク因子であることが判明した。

参考文献1: S., Okada; K., Hata; T., Shinagawa; T., Noguchi; T., Tanaka; K., Kawai; et al. (2019): Supplementary Material for: A Polymorphism in Interleukin-1 Gene Is Associated with the Development of Pouchitis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. Karger Publishers. Dataset. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.10095872.v1>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okada S, Hata K, Shinagawa T, Noguchi T, Tanaka T, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S.	4. 巻 In press
2. 論文標題 A Polymorphism in Interleukin-1 Gene Is Associated with the Development of Pouchitis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000503283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田聡、畑啓介、秀野泰隆、西川武司、佐々木和人、金子学、江本成伸、室野浩司、石井博章、園田洋史、田中敏明、川合一茂、野澤宏彰、石原聡一郎
2. 発表標題 日本人の回腸囊炎発症とUC関連大腸癌のリスク因子の検討
3. 学会等名 第10回日本炎症性腸疾患学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	清松 知充 (Kiyomatsu Tomonichi) (00625303)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	川合 一茂 (Kawai Kazushige) (80571942)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	
研究分担者	野澤 宏彰 (Nozawa Hiroaki) (80529173)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	渡邊 聡明 (Watanabe Toshiaki) (80210920)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	
研究 分 担 者	石原 聡一郎 (Ishihara Soichiro) (00376443)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	