

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10605

研究課題名(和文)胸部レントゲン撮影と小児炎症性腸疾患の関連解明のための分子疫学研究

研究課題名(英文)Molecular epidemiological study to examine the associations between chest X-ray and risk of pediatric inflammatory bowel disease

研究代表者

内山 浩志(Uchiyama, Koji)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00711318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児炎症性腸疾患(小児クローン病と小児潰瘍性大腸炎)患児と対照(小児ボランティアおよび学生)との症例対照研究により、小児炎症性腸疾患発症前のレントゲン撮影、CT撮影経験との関連について検討を行った。その結果、胸部レントゲン撮影の経験がある児の数は、対照に対して小児クローン病の患児、小児潰瘍性大腸炎の患児が多かった。胸部レントゲンの撮影経験と小児炎症性腸疾患発症との関連の時間性においては、小児潰瘍性大腸炎患児1名で両方とも同じ年との回答で判断が難しい状況にあったが、その他の全例において発症前に胸部レントゲン撮影が行われていた。遺伝子多型の解析や交互作用についての解析が現在進行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児炎症性腸疾患は完治することは難しく、再燃を繰り返す難病である。様々な遺伝要因や環境要因の候補が報告されている。発症前に感染症などの理由により胸部レントゲン撮影が行われる小児において、もし撮影後の小児炎症性腸疾患の発症リスクが上昇する等の有意な関連があることが明らかになれば、どのような感染症等が関連するのか、あるいはどのような環境要因や遺伝要因が関連しやすいのかをより精度よく突き止めることが出来るようになる。また、サロゲートマーカーとしての利用等、将来の小児炎症性腸疾患発症予防に貢献できる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：A case-control study of pediatric inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis) was conducted to examine the association between roentgen photography or X-ray computed tomography scan experience and the onset of pediatric inflammatory bowel diseases. The results showed that the number of children with a history of chest roentgen photography was higher in pediatric Crohn's disease or pediatric ulcerative colitis than in controls. Regarding the time association between chest roentgen photography experience and the onset of pediatric inflammatory bowel diseases, one pediatric ulcerative colitis child had a chest roentgen photography in the same year, but all other cases had a chest roentgen photography taken before the onset of the disease. Analysis of single nucleotide variation in susceptible genes of inflammatory bowel diseases and its interactions with chest roentgen photography is currently underway.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：小児炎症性腸疾患 遺伝-環境交互作用 一塩基多型 医療被ばく

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児炎症性腸疾患(小児クローン病と小児潰瘍性大腸炎)は、現在のところ完治することは難しく、再燃を繰り返すことが多い。小児クローン病においては例えば小腸病変による栄養摂取障害、小児潰瘍性大腸炎においてはステロイド治療の副作用などが、それぞれ患児にとって非常に深刻な問題となっている。小児炎症性腸疾患の新規発症患者数は確実に増加しており、発症予防対策につながる疫学研究が求められている。しかし、従来の日本人における小児発症の炎症性腸疾患の疫学研究は、その症例数の少なさから、その多くが難病登録や包括医療費支払制度の登録データを使用した記述疫学的研究であり、分子疫学的研究はほとんど行われていない。また、母子の要因を同時に解析する分子疫学研究は我が国においてはもちろん、海外においてもほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、小児炎症性腸疾患分子疫学研究として、胸部レントゲン撮影経験と小児炎症性腸疾患の関連を、遺伝-環境交互作用の面から明らかにする。

3. 研究の方法

日本小児 IBD 研究会の指定研究として進行中の、獨協医科大学を含む全国 7 施設の共同研究「小児炎症性腸疾患 (IBD) の発症関連要因・予防要因の解明；母児の生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究」で得られている、母親への妊娠中と出産後の児の生活習慣アンケート調査結果及び児の唾液検体を使用した。初めに児の唾液検体より DNA を抽出し、小児潰瘍性大腸炎で性別が不明(無回答)の児 1 名について、amelogenin 遺伝子(X 染色体)とその相同遺伝子(Y 染色体)を使用した PCR 検査にて性別を同定した。次に、生活習慣アンケート調査結果の中で、レントゲン撮影や X 線 CT (Computed Tomography) 撮影の経験について「おさまは炎症性腸疾患発症前にレントゲンや CT を撮影されたことはありますか」の質問に「はい」と回答したもののうち、撮影部位と撮影した時の児の年齢をレントゲン撮影、X 線 CT 撮影のそれぞれについて分けて集計し、検討を行った。また、ビタミン D 受容体及び TP53 遺伝子の一塩基多型について、PCR-RFLP(Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism)法を用いた解析を行った。

4. 研究成果

(1) 小児潰瘍性大腸炎 64 名のうち、性別不明(無回答)の児 1 名の性別は女兒であった。

(2) 小児クローン病患者 30 名、小児潰瘍性大腸炎患者 64 名、対照(小児ボランティアおよび学生) 158 名について、レントゲン検査、CT 検査の経験があると回答した児の数は、撮影部位ごとにまとめるとそれぞれ表 1、表 2、表 3 の通りであった。

表 1 小児クローン病患者でレントゲン、CT 撮影経験があると回答した数

	全身	歯	頭部 (顔含む)	胸部 (肺含む)	腕 (手肘含む)	腹部	下腹部 (腰含む)	下肢 (膝上)	下肢 (膝・膝下)
レントゲン	1	1	2	7	2	0	1	0	1
CT	1	0	3	1	-	1	0	-	1

表 2 小児潰瘍性大腸炎患者でレントゲン、CT 撮影経験があると回答した数

	全身	歯	頭部 (顔含む)	胸部 (肺含む)	腕 (手肘含む)	腹部	下腹部 (腰含む)	下肢 (膝上)	下肢 (膝・膝下)
レントゲン	1	3	2	11	6	6	0	1	5
CT	0	0	2	1	-	2	0	-	1

表 3 対照(小児ボランティアおよび学生)でレントゲン、CT 撮影経験があると回答した数

	全身	歯	頭部 (顔含む)	胸部 (肺含む)	腕 (手肘含む)	腹部	下腹部 (腰含む)	下肢 (膝上)	下肢 (膝・膝下)
レントゲン	1	3	6	10	7	1	3	4	8
CT	0	1	9	1	-	1	1	-	2

胸部レントゲン撮影の経験がある児の数は、対照 10 人 (6.8%) に対し、小児クローン病患者 7 人 (25.9%)、小児炎症性腸疾患患者 11 人 (19.3%) と多かった。また、腹部レントゲン撮影の経験については、対照 1 人 (0.7%) や小児クローン病患者 0 人 (0%) に対し、小児潰瘍性大腸炎患者 6 人 (10.5%) と多かった。

小児炎症性腸疾患の発症とレントゲン撮影経験との関連の時間性については表 4、表 5 の通りであった。

表 4 胸部レントゲン撮影が小児炎症性腸疾患発症の何年前だったか

	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	発症後
CD	1	1				1				1	3		
UC			2	3	1	1					3	1	

CD:クローン病 (Crohn's Disease) UC:潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis)

表 5 腹部レントゲン撮影が小児炎症性腸疾患発症の何年前だったか

	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	発症後
UC				2								3	1

UC:潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis)

胸部レントゲン撮影については小児炎症性腸疾患発症よりも前に撮影が行われていた。

(3) ビタミン D 受容体の一塩基多型として知られている VDR BsmI (rs1544410)、ApaI (rs7975232)、TaqI (rs731236) と小児炎症性腸疾患発症との関連は表 6~表 11 の通りであった。

表 6 小児クローン病患者と対照の VDR BsmI の結果

	CD (n=30)	対照 (n=150)	P 値
GG	27	112	0.105
GA	3	36	
AA	0	2	

G: グアニン (Guanine) A: アデニン (Adenine) CD:クローン病 (Crohn's disease)

表 7 小児潰瘍性大腸炎患者と対照の VDR BsmI の結果

	UC (n=62)	対照 (n=150)	P 値
GG	53	112	0.236
GA	9	36	
AA	0	2	

G: グアニン (Guanine) A: アデニン (Adenine) UC:潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis)

表 8 小児クローン病患者と対照の VDR ApaI の結果

	CD (n=30)	対照 (n=149)	P 値
GG	16	66	0.601
GT	12	65	
TT	2	18	

G: グアニン (Guanine) T:チミン (Thymine) CD:クローン病 (Crohn's disease)

表 9 小児潰瘍性大腸炎患者と対照の VDR ApaI の結果

	UC (n=60)	対照 (n=149)	P 値
GG	31	66	0.591
GT	24	65	
TT	5	18	

G: グアニン (Guanine) T:チミン (Thymine) UC:潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis)

表 10 小児クローン病患者と対照の VDR TaqI の結果

	CD (n=30)	対照 (n=149)	P 値
TT	28	114	0.114
TC	2	33	
CC	0	2	

T:チミン (Thymine) C:シトシン (Cytosine) CD:クローン病 (Crohn's disease)

表 11 小児潰瘍性大腸炎患者と対照の VDR TaqI の結果

	UC (n=60)	対照 (n=149)	P 値
TT	48	114	0.925
TC	12	33	
CC	0	2	

T:チミン (Thymine) C:シトシン (Cytosine) UC:潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis)

VDR BsmI、ApaI、TaqI の遺伝子多型と小児炎症性腸疾患との関連は見られなかった。

(4) TP53 codon 72 (rs1042522)と小児炎症性腸疾患との関連は表 12、表 13 の通りであった。

表 12 小児クローン病患者と対照の TP53 codon 72 の結果

	CD (n=26)	対照 (n=141)	P 値
Arg/Arg	3	13	0.099
Arg/Pro	16	58	
Pro/Pro	7	70	

Arg: アルギニン (Arginine) Pro: プロリン (Proline) CD:クローン病 (Crohn's disease)

表 13 小児潰瘍性大腸炎患者と対照の TP53 codon 72 の結果

	UC (n=52)	対照 (n=141)	P 値
Arg/Arg	7	13	0.652
Arg/Pro	22	58	
Pro/Pro	23	70	

Arg: アルギニン (Arginine) Pro: プロリン (Proline) UC:潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis)

TP53 codon 72 の遺伝子多型と小児炎症性腸疾患との関連は見られなかった。

現在、胸部レントゲン撮影の経験と TP53 codon 72 の遺伝子多型との関連 (交互作用解析) や他の小児炎症性腸疾患発症関連遺伝子等の解析を進めている。

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 1件）

1. 著者名 Koji Uchiyama, Yasuo Haruyama, Hiromi Shiraishi, Kiyohiko Katahira, Daiki Abukawa, Takashi Ishige, Hitoshi Tajiri, Keiichi Uchida, Kan Uchiyama, Masakazu Washio, Erika Kobashi, Atsuko Maekawa, Kazushi Okamoto, Toshimi Sairenchi, Yuka Imamura, Shuji Ohhira, Akira Hata, and Gen Kobashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Association between Passive Smoking from the Mother and Pediatric Crohn's Disease: A Japanese Multicenter Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 2926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph17082926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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	小橋 元  (Kobashi Gen)  (60270782)	獨協医科大学・医学部・教授   (32203)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関