

令和 5 年 4 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：19K17390

研究課題名（和文）クローン病の胆汁腸肝循環動態とFXR/FGF19の機能解析

研究課題名（英文）Analysis of Bile enterohepatic circulation dynamics and functional FXR/FGF19 in Crohn's disease

研究代表者

齊藤 景子（SAITO, KEIKO）

千葉大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：30836416

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）：シネMRIという特殊なMRI動画撮影方法を用いて、クローン病自体の病変部の確認、狭窄部位の同定、腸液の流動異常や腸液通過時間、腸液滞留の有無などについて評価を行った。シネMRIでは小腸内視鏡と小腸造影検査では評価が難しい部位も評価することができた。また、胆汁酸の液体クロマトグラフィー質量分析を行ったところ、いずれの症例でも便中のケノデオキシコール酸の増加とデオキシコール酸の減少が認められており、シネMRIでの腸液滞留の有無に関わらず、狭窄を有するクローン病症例では腸肝循環が阻害されていることが推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全小腸の内視鏡的観察は困難であるが、シネMRIの結果を合わせて解析することで、治療のターゲットを絞ることに有用であることが判明した。狭窄を伴うクローン病は明らかな腸液の流れの異常がなくても、炎症に関わる胆汁酸の体内での代謝に影響を及ぼしていると予想された。胆汁酸は多くの代謝・変換を受けて多数種類があるが、今後特定の胆汁酸と腸管粘膜バリア機能との関わりを解析していくことで、新規病勢マーカーや治療法も創出できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Cine MRI, a special MRI video imaging method, was used to evaluate Crohn's disease lesions, stenosis, the presence of intestinal fluid retention and abnormalities of intestinal fluid flow in Crohn's disease cases. Cine MRI allowed us to also assess areas that were difficult to assess by small bowel endoscopy and small bowel contrast. Liquid chromatography-mass spectrometry analysis of bile acids showed an increase in kenodeoxycholic acid and a decrease in deoxycholic acid in the stool in all cases, suggesting that enterohepatic circulation is impaired in Crohn's disease cases, regardless of the presence of intestinal fluid retention on cine MRI.

研究分野：消化器

キーワード：クローン病 胆汁酸 シネMRI

1．研究開始当初の背景

近年の炎症性腸疾患（IBD）治療は抗 TNF 製剤をはじめとする抗体製剤の開発・発展により IBD 治療戦略に大きな変化をもたらした。強力な抗免疫治療となる同製剤において腸管の変形は残るものの、潰瘍が瘢痕化する、いわゆる『粘膜治癒』を目指した寛解維持療法が再燃リスクや手術回避において重要な指標であるとされている¹。しかし腸管狭窄、特に小腸の狭窄は臨床所見に乏しく、明らかなバイオマーカーも存在しないため、粘膜治癒を目指した治療を行う際、侵襲性の高い内視鏡での観察を余儀なくされている。

近年、低侵襲な MR Enterography がヨーロッパの治療ガイドラインにおいて推奨され、またシネ MRI という MR 動画撮影方法にてクローン病の病勢と腸管蠕動異常の相関性を明らかにした報告もあり²、当院でも行われている。同検査では病変部の確認だけでなく、腸液の流動異常や腸液通過時間も検証することができる。

また IBD における胆汁酸の関連性を示唆する報告は多く、自然免疫に関与する胆汁酸受容体である Farnesoid X receptor（FXR）の遺伝子多型の関与も報告され^{3,4}、FXR を介して分泌される血清 fibroblast growth factor 19（FGF19）はバイオマーカー候補とされ⁵、腸管蠕動異常による腸液の滞留は胆汁酸の腸肝循環阻害の原因となり、CD の病勢に関与していると推測される。

2．研究の目的

シネ MRI による狭窄腸管を有するクローン病症例の胆汁酸プロファイルを検証し、特定の胆汁酸を、IBD モデルマウスに経口投与することで、FXR-FGF15/19 経路の推移を検証することを目的とする。

3．研究の方法

（1）シネ MRI によるクローン病症例の検討、評価基準の検討

MRI 撮影禁忌がない、ダブルバルーン小腸内視鏡検査にて、内視鏡的バルーン拡張術（BAE）適応となる小腸狭窄、または、閉塞症状を伴う小腸狭窄を認めたクローン病患者 15 名を対象とした。撮影直前に 500ml の飲水負荷をして、既報のプロトコル⁶で撮影を行った。10 分おきに動画撮影を実施した。クローン病の病変部の確認（腸管病変の範囲、活動性、痔瘻など瘻孔）、狭窄部位の同定と程度の評価、腸液の流動異常や腸液通過時間、腸液滞留の有無などを視覚的に評価した。

（2）クローン病患者の便中胆汁酸の液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）

シネ MRI を撮影した 15 名を対象として、便検体を用いて、胆汁酸の液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）を行った。腸液流動異常、腸液滞留を認めた 12 名と、認めない 3 名、既報の正常値を比較して、組成の相違を検討した。

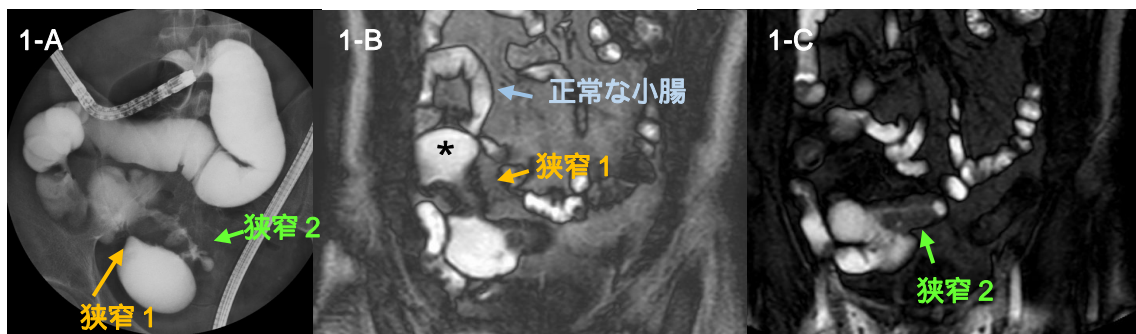
4．研究成果

（1）シネ MRI によるクローン病症例の検討、評価基準の検討

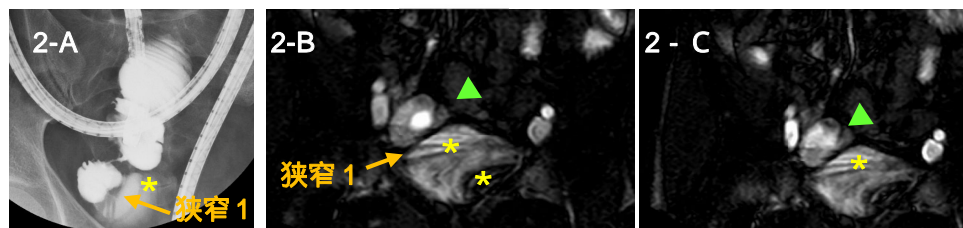
クローン病の病変はいずれもシネ MRI にて同定でき、T1 強調画像で低信号の壁肥厚を伴い、経時的な腸管径変動に乏しかった。また、内視鏡的逆行性ガストロ造影では描出が不十分で評価できていない部位も確認することができた。クローン病の性質上、小腸狭窄は同一症例でも

複数認めることが多く、狭窄径は最小 2mm、最大 8mm であった。12 名は狭窄口側に狭窄前拡張を伴い、腸液滞留を認めた。狭窄部肛門側にはジェット噴射様や拡張腸管内の乱流、癒着による腸管の変形と固定、突っ張りによる腸液流動異常を認めた。最も腸液滞留と狭窄前拡張が目立つ部位が拡張術のメインターゲットであることが確認され、治療戦略を検討する上で有用であった。

3 名は壁肥厚所見を複数認め、径 6~8mm 程度の狭小化が疑われたが、狭窄前拡張や腸液滞留は認めなかった。うち 2 名は内視鏡や小腸造影検査では高度狭窄が疑われ、自覚症状も認めたため、入院にてバルーン拡張を試みたが、線維制狭窄ではなく、屈曲や浮腫などが主体でバルーン拡張は不要であった。このことより、シネ MRI で事前に評価することで不要な入院を避けられる可能性があり、若年者が多いクローン病診療においてメリットとなると考えられた。



1 - A：経肛門的小腸内視鏡での逆行性造影。下部回腸に 4 力所の狭窄前拡張と片側性変形を伴う狭窄を認める。1 - B：シネMRI（10 分後）。1 - A で狭窄が高度のため、造影剤流入せず、描出できなかった、T1 低信号の壁肥厚と狭窄前拡張（*）を伴う狭窄 1 が確認された。1-C（10 分後）：シネMRI。1-A で最も長く高度な狭窄 2 を認める。壁肥厚が高度であり、狭窄 1 と狭窄 2 の間の嚢状拡張した腸管（ ）内には腸液の乱流を認める。

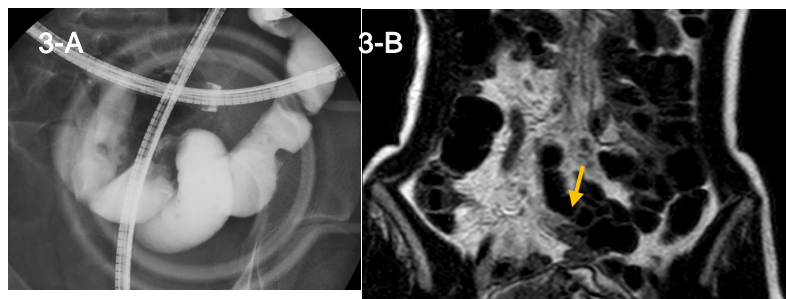


2 - A：経肛門的小腸内視鏡での逆行性造影。下部回腸に 2 力所の狭窄前拡張（*）と片側性変形を伴う狭窄を認める。2-B・C：シネMRI（50 分後）下部回腸に狭窄前拡張（*）を伴う短い狭窄を認める。経時的にジェット噴射様（ ）に肛門側に吹き出す様子と、狭窄前拡張内の腸液滞留と乱流を認める。

3 - A：経肛門的小内視鏡での逆行性造影。複数の狭窄と片側性変形を認めるが、狭窄前拡張は目立たない。

3-B：シネMRI（10 分後）

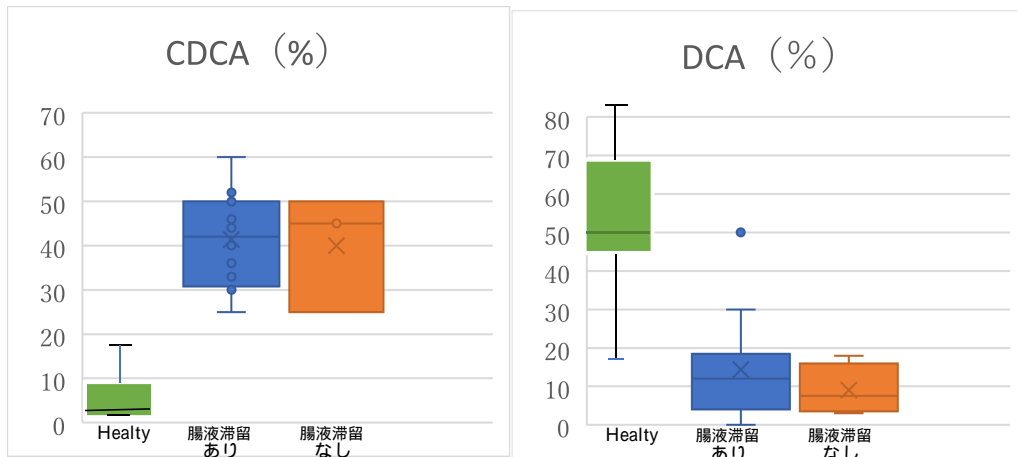
狭窄部の壁肥厚（矢印）を認めるが、腸液滞留は認めない。



様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

（２）クローン病患者の糞便中胆汁酸分析

（１）でシネMRIを実施した15名の糞便を採取し、外部機関へ胆汁酸分析を依頼、測定した。その組成をInoueら⁷のHealthy群と比較した。



15名とも便中のケノデオキシコール酸（CDCA）の増加とデオキシコール酸（DCA）の減少を認めており、腸液滞留あり群、なし群で有意差は見られなかった。福島らの報告⁸と類似していた。腸液滞留など腸管蠕動異常の有無により胆汁酸プロファイルに差があるのではと予想していたが、有意な結果が得られなかった。炎症の活動性によっても経時的に胆汁酸プロファイルが変動することが知られており、症例数が少ないこと、狭窄と腸液滞留には注目したが、粘膜の炎症活動性や部位などの解析が不十分であったことも有意な結果が得られなかった原因と考えられた。

< 参考文献 >

1. Frosbie KF et al. *Gastroenterology* 2007, Lichtenstein GR et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2010.
2. Gollifer RM et al. *Br J Radiol.* 2018 Sep;91(1089):20170914.
3. Vavassori P et al. *J Immunol.* 2009 Nov 15;183(10):6251-61.
4. Nijmeijer RM et al. *PLoS One.* 2011;6(8):e23745.
5. Nolan JD et al. *J Crohns Colitis.* 2015 Feb;9(2):125-31.
6. Hidenori Ohkubo, et al. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1130-1139
7. Takako Inoue, et al. *Liver Int.* 2022;42(1):124-134
8. 福島恒男ら, 日本消化器病学会雑誌. 1985; 第75巻 第4号: 457-465

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------