

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07832

研究課題名（和文）小児期発症自己免疫性肝疾患の新規バイオマーカーと病因遺伝子の探索

研究課題名（英文）Exploring biomarker and disease-associated gene in pediatric patients with autoimmune liver disease

研究代表者

水落 建輝（Mizuochi, Tatsuki）

久留米大学・医学部・主任教授

研究者番号：20368921

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）：自己免疫性肝炎(AIH)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、AIH/PSC overlap症候群の日本人小児患者47例の網羅的遺伝子解析を行い、SH2B3遺伝子のミッセンズ変異P242Sの保有率が、日本人データベースに比べて統計学的有意に頻度が高いことを同定した。バイオマーカーに関しては、血清GDF-15に関して、ALTやGGTが正常のAIH群と肝疾患コントロール群、健常群の3群をELISA分析した。AIH群の血清GDF-15は、肝疾患コントロール群、健常群に比べ、統計学的有意に上昇していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SH2B3遺伝子のミッセンズ変異P242Sは、小児期に自己免疫性肝疾患を発症しやすい疾患関連遺伝子変異の可能性が示唆された。血清GDF-15は、小児の自己免疫性肝炎の早期診断に、ALTやGGTより優れている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We performed a comprehensive genetic analysis of 47 Japanese pediatric patients with autoimmune liver disease (AILD) including autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC), and AIH/PSC overlap syndrome. We identified a significantly higher frequency of the missense mutation of P242S in the SH2B3 gene in the AILD patients than the Japanese database.

As for biomarkers, ELISA analysis was performed for serum GDF-15 in three groups: AIH and liver disease control groups with normal ALT and GGT, and healthy group. Serum GDF-15 in the AIH group was significantly elevated than the liver disease control group and healthy group.

研究分野：小児消化器肝臓病

キーワード：自己免疫性肝疾患 小児

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性肝炎(AIH)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、AIH/PSC overlap 症候群(ASC)といった自己免疫性肝疾患(AILD)は、小児期の発症は稀で診断や鑑別が困難な症例が多く、非侵襲的なバイオマーカーが望まれるがまだない。また、年少期に発症した AILD では、遺伝因子の影響が成人より強く、AIRE 異常症など単一遺伝子疾患の存在も少数であるが報告されている。小児 AILD における新規血清マーカーの探索や網羅的遺伝子解析の研究は、早期診断と最適な治療に繋がる可能性があり大変意義があると考えられるが、多機関で検討した報告はほぼない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全国多機関で「小児 AILD の診断と重症度判定に有用な新規血清マーカーを探索する」、「網羅的遺伝子解析を行い小児 AILD における疾患感受性遺伝子や単一遺伝子異常を検討する」、以上の2点である。

3. 研究の方法

研究デザインは、共同研究機関から提供された症例の情報と検体を分析した、前方視的多機関共同研究である。

血清マーカー研究に関しては、慢性肝障害の新規血清マーカーとして報告のある growth differentiation factor 15 (GDF-15)、matrix metalloproteinase 7、calprotectin、leucine-rich 2-glycoprotein、以上4つのマーカーを ELISA で分析した。全国18共同研究機関からの血清検体を分析した。Discovery Cohort は、診断後に治療導入し ALT と GGT が正常(ALT<30かつ GGT<40)になっている小児 AIH(n=8)と age-matched の健常児(Healthy Control: HC, n=7)。Discovery Cohort で有意差が出た血清マーカーは、Validation Cohort で再分析した。Validation Cohort は、診断後に治療導入し ALT と GGT が正常になっている小児 AIH(n=18)、age-matched の ALT と GGT が正常の肝疾患コントロール(Disease Control: DC, B型肝炎など, n=10)と HC (n=14)。

網羅的遺伝子解析研究に関しては、対象は小児期に発症した AIH、PSC、ASC の症例。成人および小児の AILD で報告がある疾患関連44遺伝子で構成される遺伝子パネル(JPAILD gene panel)を作成し、対象の末梢血 DNA を用いて解析した。マイナーアリル頻度(MAF)<0.01 の稀なバリエーションを抽出し、米国臨床遺伝学会の基準に従って病的バリエーションを定義した。本コホートにおけるリスクバリエーションの有無は日本人ゲノムデータベース ToMMo14KJPN を参照し、Fisher 検定で統計学的に有意か検討した。

4. 研究成果

【血清マーカー研究】

Discovery Cohort では、AIH で有意に上昇していたのは GDF-15 のみであった($P<0.001$)。Validation Cohort で GDF-15 を比較したところ、各中央値で AIH 460 pg/mL、DC 254 pg/mL ($P<0.01$)、HC 186 pg/mL ($P<0.0001$)と有意差をもって AIH では DC や HC より上昇していた(図1)。AIH と他の肝疾患(DC)を鑑別するための ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.92 であった。ROC 曲線から求めた cut-off 値 278 pg/mL の条件で、AIH 診断の感度は 80%、特異度は 94%であった(図2)。

血清 GDF-15 は小児 AIH において、ALT や GGT より疾患特異的に上昇し、診断の補助となる血清マーカーかもしれない。

【網羅的遺伝子解析研究】

全国15共同研究機関から49例の小児期発症 AILD が登録された。AIH が25例、PSC が14例、ASC が10例であった。単一遺伝子疾患と診断できる症例はなかった。人種が日本人であった47例で稀なバリエーションの MAF を検討したところ、SH2B3 遺伝子に P242S の SNP をヘテロ接合体で認めたのが7例(AIH 2例、PSC 2例、ASC 3例)あり、MAF は 0.07446 で、ToMMo14KJPN の 0.03217 より有意に高かった($P=0.0327$)。AILD 診断時の年齢は SNP あり群が中央値5歳、なし群が8歳で、有意差はなかった($P=0.2692$)が SNP あり群がやや年少発症傾向であった。

SH2B3 遺伝子の SNP (c.724C>T, p.P242S)は、日本人における小児期発症 AILD の疾患感受性遺伝子バリエーションかもしれない。

图 1

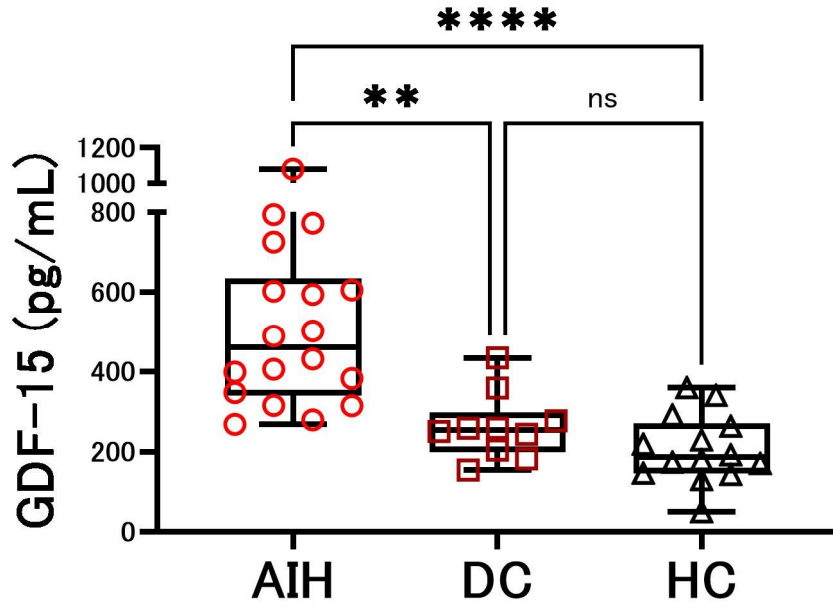
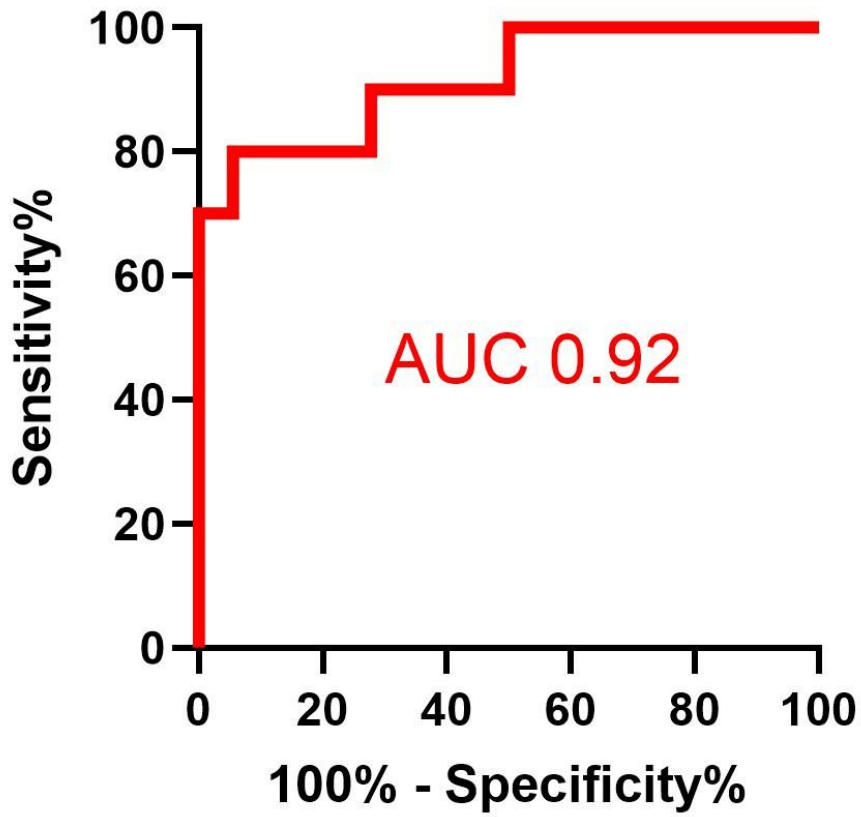


图 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水落建輝, 津村直弥, 加藤 健, 安田亮輔, 西小森隆太, 小原 収, JPAILD Study Investigators.
2. 発表標題 小児自己免疫性肝疾患の新規バイオマーカーと病因遺伝子の探索研究 (JPAILD Study) の立ち上げ
3. 学会等名 第38回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津村 直弥, 今川 和生, 加藤 健, 小原 収, 西小森 隆太, 水落 建輝; JPAILD Study Investigators
2. 発表標題 小児期に発症した自己免疫性肝疾患における病因遺伝子の探索研究
3. 学会等名 第40回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2024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	西小森 隆太 (Nishikomori Ryuta) (70359800)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	

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