

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17441

研究課題名（和文）急性膵炎の重症化に関する要因遺伝子の同定と早期診断、治療介入法への応用

研究課題名（英文）Genomic features of severe acute pancreatitis

研究代表者

堀 寧（Hori, Yasuki）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：90781302

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：急性膵炎とくにその重症化が慢性膵炎への移行を加速度的に進め、膵内外分泌機能障害を引き起こすことを明らかにしている（Hori Y, Vege SS Chari ST, et al. Pancreatology. 2019; 19(2): 224-229.）。その解析の中で、急性膵炎の重症化および再発予防が、慢性膵炎への移行や機能障害を起こさせない重要課題であることを提唱した。その重症化の遺伝学的要因を探究している。期間内に決定的な遺伝学的要因を同定することは困難であったが、継続した研究にてそれを明らかにするべく努める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性膵炎の重症化の遺伝学的要因を全て明らかにすることは困難であったが、急性膵炎に罹患した後に内外分泌機能障害を来たすのか否かについて継続したデータ集積が行えている。引き続きの研究の中で、さらに多くの方の協力をもとに、重症化の遺伝学的要因を同定することが可能になると確信している。そして、重症化および再発予防を目的とした早期診断・治療介入を行う。

研究成果の概要（英文）：We have already reported that acute pancreatitis (AP), especially recurrent AP, precedes development of chronic pancreatitis (Hori Y, Vege SS Chari ST, et al. Pancreatology. 2019; 19(2): 224-229). AP if it become severe (severe acute pancreatitis; SAP), that cause pancreatic endo and exocrine disorders, and sometimes it become a life-threatening disease. We investigated genomic features of SAP.

研究分野：膵炎

キーワード：重症急性膵炎 急性膵炎 慢性膵炎 重症化 遺伝学的要因

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高率に致死的な経過をたどる重症急性膵炎の診療において、重症化の早期予測法の開発およびその予防は緊急課題である。血液検査や画像診断法による重症化の早期予測はいくつか報告があるが、網羅的解析に基づいた個体差に関わるヒト遺伝子要因は明らかになっていない。2016年から2017年までの米国留学時の研究にて、急性膵炎とくにその重症化が慢性膵炎への移行を加速度的に進め、膵内外分泌機能障害を引き起こすことを明らかにし、その内容を論文化することを達成した (Hori Y, Vege SS, Chari ST, *et al.* *Pancreatology*. 2019; 19(2): 224-229.)。その中で急性膵炎の重症化および再発の予防が、慢性膵炎への移行や機能障害を起こさせない重要課題であることを提唱した。

2. 研究の目的

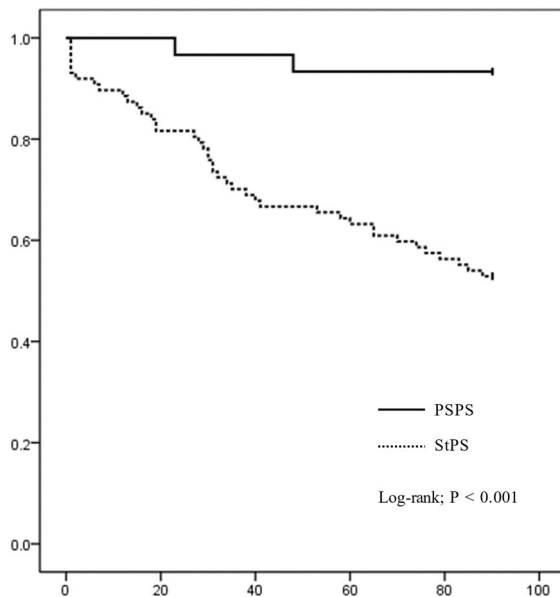
本研究では、single nucleotide polymorphisms (SNPs) に注目した Genome-Wide Association Study (GWAS) 解析を用い、重症化しない膵炎と重症化する膵炎について遺伝学的プロファイルを作成比較し、重症化リスクの要因遺伝子を同定することを目的にしている。しかし、責任遺伝子の同定のためには多くのサンプル数および研究費を要することから、その解析を進めることと同時に多角的な視点をもって、「膵炎の重症化および再発を予防する」という目的を達成するために研究に取り組んでいる。

3. 研究の方法

当院および共同研究施設において急性膵炎と診断された患者を対象とし、血液検査、画像検査および臨床症状にもとづいた厚生労働省による急性膵炎重症度判定基準に従い、重症例 (約 20%) と軽症例 (約 80%) に層別する。それぞれの群より、性別、年齢、膵炎の成因などの因子を考慮し、GWAS の対象となる患者を選択する。適切な症例数の選択、および予算等を考慮して、まずは重症 60 例 vs. 軽症 100 例程度を選択する。これらの患者から取得した血液検体由来のゲノム DNA を用いて、日本人に最適化された約 66 万 SNP の解析が可能なマイクロアレイ (ジャポニカアレイ、東芝) を用いて網羅的に SNP タイピングデータを得た後、Case-control study を行うことにより候補 SNP を得る。本 GWAS で得られた SNP タイピング情報を参照パネル (1KJPN panel など) の遺伝子配列データに当てはめる SNP imputation の手法を用いて、GWAS で使用するアレイには搭載されていない疾患感受性 SNP の同定を試みる。次に、高密度 SNP 解析に適する DigiTag 法を用いて、本検討における複数の候補 SNP を同時にタイピングする方法を確立し、この方法をもちいて、GWAS と同程度数あるいはそれ以上の患者のゲノム検体を収集し、候補 SNP の再現性を検証する。本研究における一連の手法により、急性膵炎重症化の感受性遺伝子を同定し、その結果をもとに次世代シーケンサーを用いて、関連するゲノム領域の遺伝子配列解析を実施する。現時点で 120 例の血液検体採取を終えている。

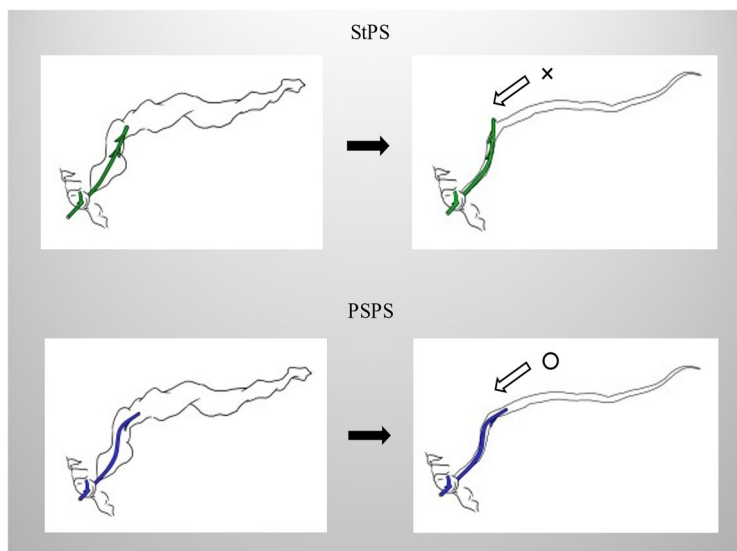
4. 研究成果

現時点で、具体的な遺伝学的要因は同定には至っていないが、臨床的な観点からの報告をこの研究期間に達成した。上述の「膵炎の重症化および再発を予防する」という目的のために全方位的なアプローチ体制を継続している。



具体的には、膵管狭窄に対して解剖学的視点から開発したステントの有用性を報告 (**Hori Y et al. Sci Rep. 2021; 11(1): 8285**) した。私たちが有用性を報告した解剖学的視点から開発された膵管ステント (PPS) は、従来からあるそれ (StPS) に比較して、有意に開存率が高く膵炎発作の再発を予防できていることを実臨床において立証した (左図、Log-rank; $P < 0.001$)。遺伝学的な要因のみならず、私たちの日常臨床での工夫をもとに重症化・再発を予防できることを提唱できたことは、非常に有意義な研究結果であったと考えている。

この成果を第 63 回日本消化器内視鏡学会 東海支部例会にて報告 (市野由華、堀寧ら 2020 年 12 月 5 日) した。そのメカニズムは下図のような論理的思考に基づいており、その有用性を科学的に証明した。その独創性の高いアイデアを評価され、優秀演題奨励賞を拝受した。最優秀演題であったため、2021 年 5 月 15 日に開催された第 101 回日本消化器内視鏡学会総会に招待いただき、その有用性と膵炎の再発予防の新しい見解を提唱した。



この研究を通じて、急性膵炎の再発を予防する臨床的な因子についての検討には成功したが、それだけでは十分でないことも再認識している。診断後の重症化や治療反応など疾患活動性について臨床経過の個体差は大きく、この個体差に関わるなんらかのヒト遺伝子要因が存在する可能性について引き続きの研究を要する。

今回の研究期間では、残念ながら具体的な遺伝学的要因は同定に至ることは困難であったが、現在 120 例の膵炎患者の血液検体採取を終えており、継続した研究の必要性を再認識し、遂行している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hori Y, Ichino Y, Naitoh I, Hayashi K, Yoshida M, Natsume M, Jinno N, Kato A, Kachi K, Asano G, Atsuta N, Sahashi H, Kataoka H, and Ohara H	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Impact of physiologically shaped pancreatic stent for chronic pancreatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-87852-1	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 該当する

1. 著者名 Hori Y, Vege SS*, Chari ST, Gleeson FC, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Kendrick ML, Takahashi N, Truty MJ, Smoot RL, Topazian MD.	4. 巻 19(2)
2. 論文標題 Classic Chronic Pancreatitis Is Associated With Prior Acute Pancreatitis in Only 50% of Patients in a Large Single-Institution Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 224-229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 市野由華、堀寧、内藤格、林香月、吉田道弘、夏目まこと、片岡洋望
2. 発表標題 慢性膵炎の膵管狭窄に対する解剖学的視点から開発された膵管ステントの有用性
3. 学会等名 第63回日本消化器内視鏡学会 東海支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市野由華、堀寧、内藤格、林香月、吉田道弘、夏目まこと、片岡洋望
2. 発表標題 慢性膵炎の膵管狭窄に対する解剖学的視点から開発された膵管ステントの有用性
3. 学会等名 第101回日本消化器内視鏡学会 総会（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究協力者	市野 由華 (Ichino Yuka)		
研究協力者	内藤 格 (Naitoh Itaru)		

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