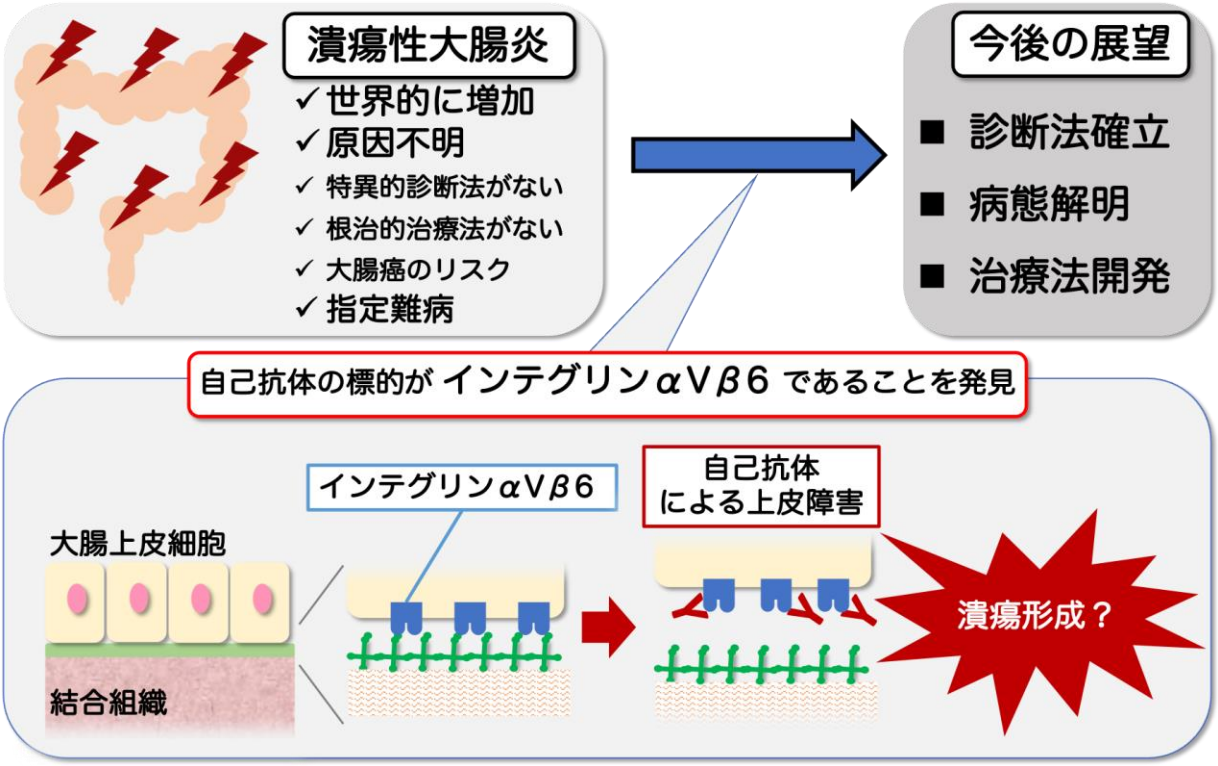
指定難病「潰瘍性大腸炎」の自己抗体発見

―新たな診断や治療開発へ―

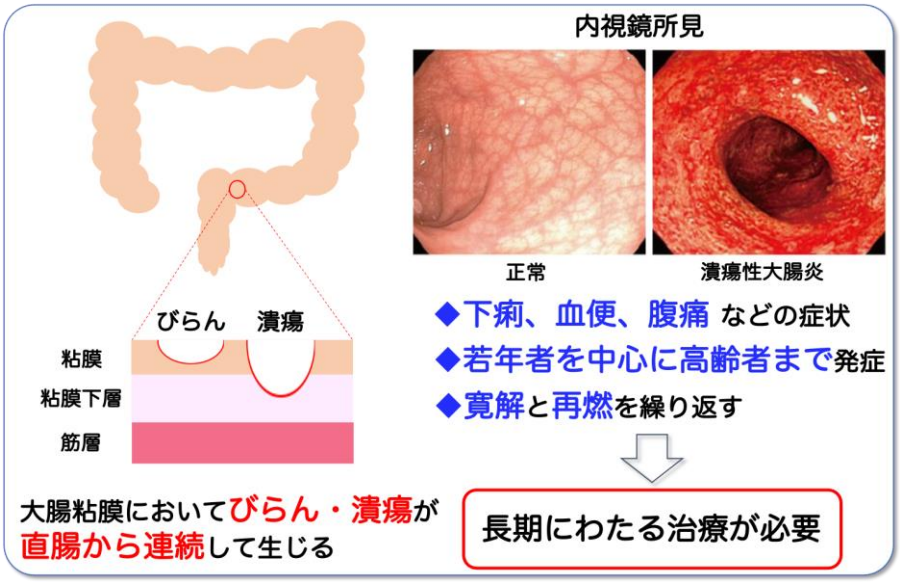
概要

京都大学大学院医学研究科消化器内科、塩川雅広助教、桒田威医員、児玉裕三講師（研究当時、現（神戸大学教授）、妹尾浩教授、千葉勉名誉教授らの研究グループは、指定難病である潰瘍性大腸炎の新たな自己抗体を発見しました。潰瘍性大腸炎は、大腸に潰瘍などを形成する炎症性腸疾患で、若い方を中心に患者数が世界的に増加しています。発症には免疫の異常が関連していると考えられており、多くの研究がなされていますが、病気の原因は未だ不明であり国の指定難病となっています。その診断は症状や大腸カメラの所見などを総合的に判断してなされますが、専門家でも判断が難しいこともあり大きな問題となっています。また根治的治療が存在せず長期間にわたる治療が必要となります。同グループはこの病気の原因を探索し、**インテグリン αVβ6 というタンパク質に対する自己抗体が潰瘍性大腸炎患者の約 90%に認められることを発見しました。現在この自己抗体を測定する検査キットを企業とともに開発中**です。この抗体を測定することが潰瘍性大腸炎の確定診断に有用となり、将来的に保険適応になることを目指しています。また**この自己抗体は細胞外マトリックスタンパク質との結合を阻害する作用があることも発見**し、潰瘍性大腸炎の病態解明につながる可能性があります。今後この発見が新たな診断法（治療薬開発の礎になっていくと考えられます。本成果は、2021 年 2 月 12日にアメリカ合衆国の国際学術誌「Gastroenterology」にオンライン掲載されました。



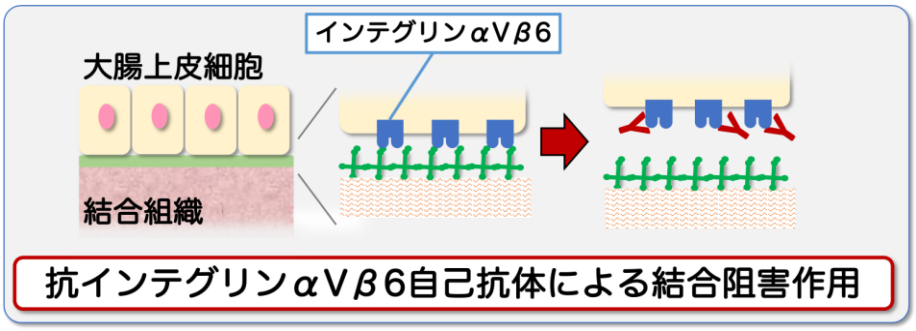
1．背景

潰瘍性大腸炎は若い方を中心に幅広い年齢層に発症し、大腸にびらん・潰瘍などを形成する炎症性腸疾患で、下痢・血便などの症状を来します。**患者数は世界的に増加傾向**にあり、我が国の患者数も 20 万人を超えています。これまでにその病態解明を目的として、多くの研究が国内外でなされてきましたが、未だに満足のいく結果は得られていません。そのため診断は症状や大腸カメラの所見などを組み合わせた総合判断によってなされており、また病気の根本的な治療法が存在しないのが現状です。治療により一旦軽快する(寛解)ことも多いのですが、再び悪化(再燃)することもしばしばあります。そのため長期間にわたって通院や入院治療が必要となります。また内科的治療に反応しない場合には外科的治療(大腸全摘術)が必要となるなど、Quality of Life の低下を招くことが問題となっています。また長期間治療をされている方は大腸癌合併のリスクが上昇することも大きな問題です。**最大の問題点はその原因が不明であることであり、我が国の指定難病となっています。**



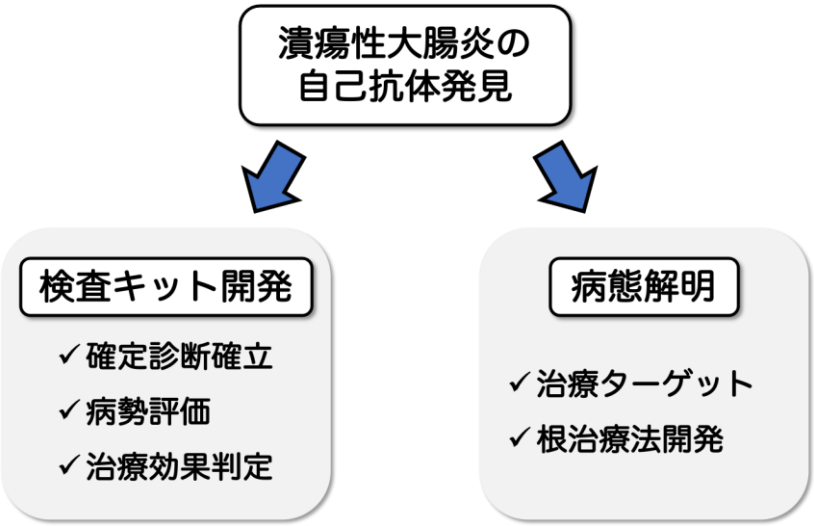
2．研究手法・成果

潰瘍性大腸炎の発症には、遺伝や環境要因に加えて、自己免疫の異常が関連していると考えられています。通常ヒトの抗体は細菌やウィルスなどの外敵や異物を攻撃しますが、自己免疫性疾患では自分の抗体（自己抗体）などが誤って自身の臓器の中の物質（自己抗原）を攻撃してしまいます。私たちはこの病気に自己抗体が関連していると考え、患者さんの血液中に存在する自己抗体が標的とする物質を探索しました。潰瘍性大腸炎では大腸粘膜の上皮細胞が障害されることがその根幹であるとされており、上皮細胞に発現するタンパク質に着目してスクリーニングを行いました。その結果、**インテグリンαVβ6 というタンパク質に対する自己抗体が潰瘍性大腸炎患者さんの約 90%に認められる**ことがわかりました。**この自己抗体は、同じ炎症性腸疾患であるクローン病患者さんや、その他の腸炎患者さんではほとんど認められず、潰瘍性大腸炎の確定診断に有用である**と考えられます。また**潰瘍性大腸炎患者さんの病気の活動性に合わせてその抗体の数値(力価)が変動することがわかり、頻繁に内視鏡検査をしなくてもその活動性が評価できる可能性**があります。さらにこの自己抗体は、上皮細胞の接着に関連するタンパク質との結合を阻害する作用を持つものであることもわかりました。この作用は、潰瘍性大腸炎の病態の根幹である大腸粘膜上皮の障害と関連している可能性が高く、私たちは**この自己抗体が潰瘍性大腸炎の原因である可能性が高い**と考えています。



３．波及効果、今後の予定

今後この自己抗体を測定することによって、潰瘍性大腸炎の確定診断や病勢の把握が簡便にできる可能性があります。現在、企業とともにこの自己抗体測定のために検査キットを開発中であり、将来的に保険適応を目指しています。さらに今回の発見から病態解明につながれば、根治的な新規治療法の開発が期待され、指定難病であるこの病気を根治できる可能性も考えられます。



４．研究プロジェクトについて

●予算の出資者

科学研究費助成事業

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

●関連研究機関

神戸大学大学院医学研究科内科学講座　消化器内科学分野

滋賀県立総合病院　消化器内科

＜研究者のコメント＞

潰瘍性大腸炎は、現在完治できる治療法が存在しない難病で、特に若い方を中心に患者さんの数は増加傾向にあるため、我々医師にとっては早急にこの問題を解決すべき極めて重要な病気です。今回の研究結果はその確定診断方法の確立や、治療法開発の突破口になる可能性があるため、医師・研究者としてとても嬉しく、また興奮しています。これからも引き続き研究を行い、潰瘍性大腸炎の診断・治療に貢献できればと思っています。

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Identification of an Anti-Integrin αvβ6 Autoantibody in Patients with Ulcerative Colitis

潰瘍性大腸炎患者における抗インテグリンαvβ6 自己抗体の同定

著　　者：Takeshi Kuwada, Masahiro Shiokawa, Yuzo Kodama, Sakiko Ota, Nobuyuki Kakiuchi, Yasuhito Nannya, Hajime Yamazaki, Hiroyuki Yoshida, Takeharu Nakamura, Shimpei Matsumoto, Yuya Muramoto, Shuji Yamamoto, Yusuke Honzawa, Katsutoshi Kuriyama, Kanako Okamoto, Tomonori Hirano, Hirokazu Okada, Saiko Marui, Yuko Sogabe, Toshihiro Morita, Tomoaki Matsumori, Atsushi Mima, Yoshihiro Nishikawa, Tatsuki Ueda, Kazuyoshi Matsumura, Norimitsu Uza, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno

掲 載 誌：Gastroenterology　DOI：10.1053/j.gastro.2021.02.019