

報道関係者各位

2025 年 4 月 10 日

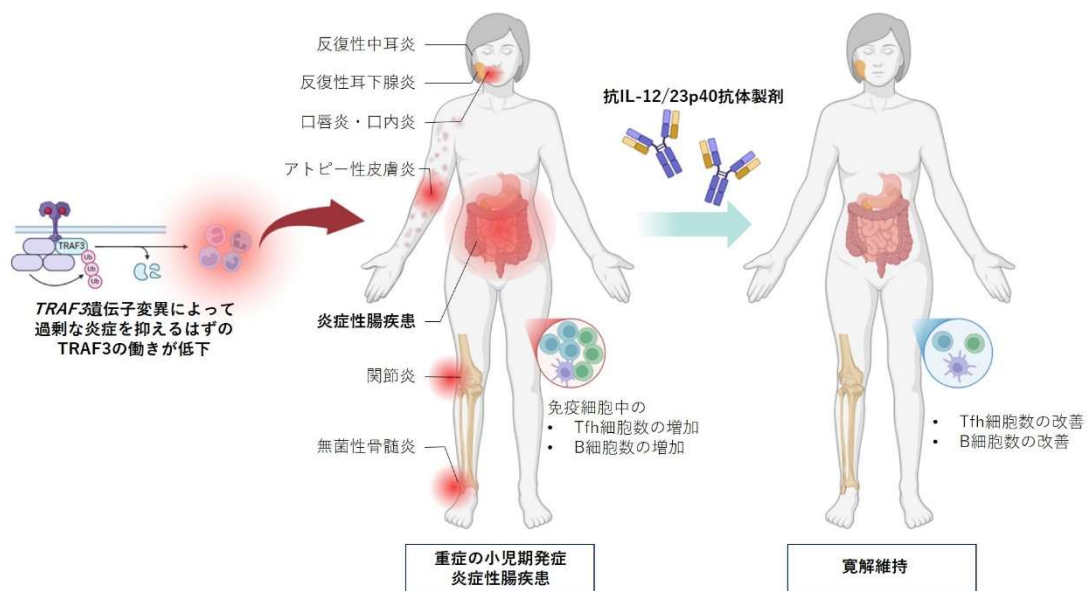
国立成育医療研究センター

群馬大学

炎症性腸疾患 (IBD) の発症に関与する新たな遺伝子変異を初めて同定 ～生物学的製剤による治療に成功した小児症例の報告～

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）消化器科の新井勝大診療部長・竹内一朗医師、免疫アレルギー感染研究部/アレルギーセンターの森田英明室長、周産期病態研究部および群馬大学大学院医学系研究科分子細胞生物学の秦健一郎教授・谷口公介准教授らの研究グループは、これまで *TRAF3* 変異の症状として報告されている反復性中耳炎、耳下腺炎やアトピー性皮膚炎に加えて、重度の口唇炎・口内炎、さらには無菌性骨髄炎を伴った重症の小児期発症炎症性腸疾患² (IBD) の患者さんから、新たな *TRAF3* 遺伝子変異 (p.Pro487Leufs*8) を同定し、この単一遺伝子異常が IBD 発症の原因になる可能性を明らかにしました。本報告は、IBD の病態解明に貢献するとともに、遺伝子変異に基づく個別化医療の可能性を示唆するものです。

この成果は、科学雑誌『Intestinal Research』に 2025 年 4 月 4 日付で掲載されました。



【図 1】今回報告された小児期発症炎症性腸疾患のイメージ

¹ TRAF3 とは、TNF 受容体関連因子 (TRAF) に属する分子の一つで、生体シグナルを制御して、過剰な炎症を抑制するタンパク質のこと。

² 炎症性腸疾患とは、消化管に慢性的な炎症を引き起こす原因不明の疾患で、主にクローン病と潰瘍性大腸炎が含まれます。

【プレスリリースのポイント】

- 反復性耳下腺炎など、腸炎以外の症状も伴っていた小児期発症 IBD において、*TRAF3* 遺伝子に新たな変異を同定し、この変異が IBD の発症に関与する可能性を示しました。
- *TRAF3* 遺伝子変異が関与していた本患者さんの IBD は非常に重症であり、通常の IBD 治療で使われるチオプリン製剤および抗 TNF α 抗体製剤では治療が困難でしたが、T フォリキュラー (Tfh)³ 細胞に作用する抗インターロイキン⁴ (IL) -12/23p40 抗体製剤の導入により長期的な臨床的寛解が得られました。
- *TRAF3* 変異がある患者さんでは腸炎の活動期に末梢血中の免疫グロブリン⁵の値が異常に高く、免疫細胞を調べると免疫グロブリン産生に関与する B 細胞と Tfh 細胞の増加が認められましたが、治療によって寛解するとこれらの異常が改善することが示されました。

【背景】

IBD は消化管の慢性的な炎症を特徴とする疾患であり、主にクローン病と潰瘍性大腸炎に分類されます。IBD 患者さんの 2~3 割が小児期に発症し、小児患者さんの数は日本を含めて世界的に増加しています。原因不明の疾患であり、一般的に環境要因と遺伝要因が複雑に合わさって発症すると言われていた一方で、近年の遺伝学的研究により、若年発症の IBD 患者さんの中には単一遺伝子の変異によって免疫に異常が生じることで発症する IBD が複数報告されており、当センターではその病態解明に注力しています。

TRAF3 は体内に生じた過剰な炎症を制御する機能があり、2022 年に初めて、自己免疫疾患や免疫不全を引き起こす遺伝性疾患の原因として *TRAF3* 遺伝子が報告されていましたが、IBD との関連はこれまで明らかになっていませんでした。

【研究内容・成果の要点】

これまで *TRAF3* 変異の症状として報告されている反復性中耳炎、耳下腺炎やアトピー性皮膚炎に加えて、重度の口唇炎・口内炎、さらには無菌性骨髓炎を伴う 1 名の小児 IBD 患者さんにおいて、全エクソーム解析⁶を実施し、新たに *TRAF3* の遺伝子変異 (p.Pro487Leufs*8) を同定しました。この変異により、TRAF3 タンパク質の発現が低下し、末梢血中 Tfh 細胞の増加を伴う異常な免疫活性が確認されました。

この患者さんでは IBD に対する初期治療として使用されたチオプリン製剤および抗 TNF α 抗体製剤の効果が乏しく、再燃が繰り返されました。しかし、Tfh 細胞に作用する抗 IL-12/23p40 抗体による治療により、IBD の持続的な臨床的寛解が得られ、末梢血中の Tfh 細胞数を含む免疫異常が正常化されました。

³ Tfh とは、T リンパ球の一種で、抗体反応の誘導（病原体に対する免疫応答を開始する）に重要な役割を果たしています。

⁴ インターロイキンとは、細胞間の連携に使用される物質のグループで、免疫応答や炎症反応の調節において重要な役割を果たします。

⁵ 免疫グロブリンとは、抗体ともいわれる血液中のタンパク質の一種で、病原体から体を守る役割がありますが、異常に活性化すると病気の原因となることがあります。

⁶ 全エクソーム解析とは、遺伝子の中でタンパクになる情報がコードされた配列のみを網羅的に解析する遺伝子解析の手法です。

【今後の展開・発表者のコメント】

- 本報告は、*TRAF3*変異が IBD の発症に寄与する可能性を示した初めての報告であり、若年発症の IBD 診断に新たな指針を提供するものです。
- 今後、難治性の IBD 患者さんにおいて *TRAF3* 遺伝子に注目した遺伝子解析が進むことで、*TRAF3* 変異に関連する病態メカニズムが解明されるとともに、適切な治療法が確立されることが期待されます。
- また、本報告によって、患者さんの遺伝情報に基づいた治療アプローチが、IBD における個別化医療提供の実現につながる可能性が示唆されました。

【特記事項】

本報告は、日本医療研究開発機構（JP21ek0109489、JP24ek0410106）および成育医療研究開発費（2019A-3、2020B-10、2024B-24）の研究費の支援を受けて行われました。

【発表論文情報】

論文タイトル：Inflammatory bowel disease in a young female patient with a novel de novo *TRAF3* frameshift variant responsive to ustekinumab（ウステキヌマブに反応した新規 de novo *TRAF3* フレームシフト変異を有する若年発症 IBD）

掲載誌：Intestinal Research（2025 年 4 月 4 日付）

著者：竹内 一朗¹、谷口 公介^{2,3}、新井 勝大¹、内山 徹⁴、寺尾 美穂⁵、堀 あすか²、河合 利尚⁶、義岡 孝子⁷、京戸 玲子¹、清水 泰岳¹、藤多 慧^{8,9}、本村 健一郎⁸、岡崎 有香²、石川 尊士⁶、小椋 雅夫¹⁰、林 健太郎¹¹、松本 健治⁸、高田 修治⁵、小野寺 雅史⁶、森田 英明^{8,12}、秦 健一郎^{2,3}

所属：

1. 国立成育医療研究センター 小児炎症性腸疾患センター・消化器科
2. 国立成育医療研究センター 周産期病態研究部
3. 群馬大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学
4. 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部
5. 国立成育医療研究センター システム発生・再生医学研究部
6. 国立成育医療研究センター 免疫科
7. 国立成育医療研究センター 病理診断部
8. 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部
9. 東京慈恵会医科大学 小児科
10. 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科
11. 国立成育医療研究センター 整形外科
12. 国立成育医療研究センター アレルギーセンター

DOI：10.5217/ir.2024.00190

【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 神田・村上
電話：03-3416-0181（代表） E-mail:koho@ncchd.go.jp

群馬大学昭和地区事務部総務課広報・保健学庶務係
電話：027-220-7895 E-mail:m-koho@ml.gunma-u.ac.jp