

一般演題抄録

I-4 潰瘍性大腸炎の難治化における *Schlafen11* 発現の臨床的意義

○村井 康久¹ 櫻庭 裕丈^{1,2,4} 平賀 寛人¹ 蓮井 桂介^{1,2}
太田 真二^{1,3} 菊池 英純^{1,4} 澤田 洋平¹ 立田 哲也¹ 川口 章吾^{1,5}
明本 由衣^{1,6} 珍田 大輔^{1,7} 三上 達也^{1,8} 黒瀬 顕⁶ 福田 眞作^{2,4,9}

(弘前大学大学院医学研究科 消化器血液内科学講座¹ 同 地域医療支援学講座²
同 総合地域医療推進学講座³ 同 地域医療学講座⁴ 同 脳血管病態学講座⁵
弘前大学医学部附属病院 病理診断科⁶ 同 光学医療診療部⁷ 弘前大学大学院
医学研究科 先制医療学講座⁸ 弘前大学⁹)

【背景】*Schlafen* (*SLFN*: シュラーフェン) 遺伝子は、ドイツ語で眠るという言葉に由来しており、哺乳類でのみ発現している。2012年に米国 National Institutes of Healthにて *SLFN11* が DNA 障害性抗癌剤への感受性遺伝子として同定されたが、2021年に潰瘍性大腸炎 (UC) 患者検体とオルガノイドモデルで *SLFN11* 発現が亢進しており、過剰なアポトーシスを誘導していると報告された。しかし、UCにおける *SLFN11* 発現と内視鏡的重症度の検討や臨床的特徴の解析に関する報告はない。今回我々は、UCにおける *SLFN11* 発現と臨床的特徴について検討したので報告する。

【方法】2014年1月-2022年3月の期間に、臨床研究への同意が得られた症例に対して下部消化内視鏡検査時に通常の病理組織学評価用の大腸粘膜生検に加え、直腸粘膜より RNA 抽出用の生検を追加した。quantitative RT-PCR (qPCR) 並びに免疫組織化学染色 (IHC) にて *SLFN11* 発現を検討した。

【結果】Mayo endoscopic subscore (MES) による UC の内視鏡的重症度と *SLFN11* 発現の検討では、内視鏡的重症度の増加に伴い *SLFN11* 発現が増加することが示唆された ($p=0.0003$)。サブグループの解析では MES0 群と MES1 群間ですでに有意な差を認めており ($p=0.021$)、*SLFN11* 発現は粘膜の軽微な炎症を反映していることが示唆された。各症例における *SLFN11* 発現の推移を後方視的に検討したところ、内科的治療介入により内視鏡的寛解達成または MES 低下が得られた症例では治療後に *SLFN11* の発現低下を認めた ($p=0.002$)。以上より、*SLFN11* は IBD の病理診断並びに病理組織学的寛解のマーカーへの応用が期待される。

次に、MES2-3 で検体採取の直前または直後でステロイド全身投与 (≧プレドニゾン 0.5mg/kg/day) による治療強化が必要であった症例を解析した。臨床経過により、後方視的にステロイド反応良好群と抵抗群に分類して解析したところ、ステロイド抵抗群で *SLFN11* が高い傾向であった ($p=0.297$)。

SLFN11 の発現は Interferon (IFN)-Janus kinase (JAK) pathway により修飾されることが報告されており、*in vitro* モデルで種々のがん細胞株において Tofacitinib を含む JAK 阻害薬により *SLFN11* の発現が低下することが示された。更に、難治性 UC で Tofacitinib が有効であった症例を抽出して、*SLFN11* 発現の推移を後方視的に検討した。IHC では特に腸管上皮細胞において *SLFN11* 発現が亢進しており、Tofacitinib 有効例において可逆的に *SLFN11* が低下した (H-score; $p=0.021$)。

【結語】*SLFN11* は UC の診断、病勢評価、病理組織学的寛解評価に有用である可能性が示唆された。ステロイド抵抗性や JAK 阻害薬感受性を予測するバイオマーカーとして期待される。

(令和3年度 第4回櫻井記念医学研究賞 報告)