

た研究成果は、従来の再生医学研究の知見を確認するだけでなく、前臨床段階の有意義な知見と位置付けられる。

さらに、新規開発を行った免疫不全動物は、正常造血・免疫系の研究ばかりでなく、これまで細胞株でしか評価できないとされてきた非造血細胞の *in vivo* での動態を解析する上で有用であると考えられた。

E. 結論

ヒト造血幹細胞からの肝細胞再生については、メカニズムも含めて明らかとなりつつある。今後は、小動物と大動物の実験系を同時に並行して行うことで、より病態モデルとしてヒトに近い系を確立し、その評価システムを用いて研究を進めなくてはならないと考えられる。

免疫系の異常が指摘されてきた PBC, AIH において、再生医療を含めた幹細胞治療の将来的な役割を次年度に、さらに詳細な検討をする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harada K, Ohba K, Ozaki S, Isse K, Hirayama T, Wada A, Nakanuma Y. Peptide Antibiotic Human Beta-Defensin-1 and -2 Constitute Antimicrobial Defense in the Intrahepatic Biliary Tree. *Hepatology*. 2004; 40(4): 925-932.
- 2) Ishikawa F, Shimoda S, et al: Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells. *Faseb J* 2004;18:1958-1960
- 3) Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda K, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, Fukata M, Ishibashi T, Harada M, Kinoshita S: Characterization and distribution of bone-marrow derived cells in mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2004 in press)

2. 学会発表

- 1) 石川文彦ほか: マウス骨髄・ヒト臍帯血由来細胞による機能的細胞の再生, 日本血液学会ワークショップ, 2004. 9. 18
- 2) Yoshida S, Ishikawa F, et al: "Human CB-derived Cells Give Rise to Insulin-Producing-Cells in Xenogeneic Hosts" アメリカ血液学会, 2004. 12. 8

3) Ishikawa F et al: "Neonatal NOD/SCID/IL2rg-null mice support the functional development of human hematopoietic and immune systems" アメリカ血液学会, 2004. 12. 8

4) 石川文彦ほか: 「ヒト骨髄、臍帯血 CD34 陽性細胞による消化管上皮および粘膜免疫の再生」日本再生医療学会, 2005. 03. 01

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許「ヒト由来免疫担当細胞の製造方法」

平成16年6月16日 PCT 国際出願

(株式会社 産学連携機構九州)

出願番号: PCT/JP2004/008784

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
1	Selmi C, Mayo MJ, Bach N, <u>Ishibashi H</u> , Invernizzi P, Gish RG, Gordon SC, Wright HL, Zweiban B, Podda M, Gershwin ME.	Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment.	Gastroenterology	127(2)	485-492	2004
2	Kamihira T, <u>Shimoda S</u> , Nakamura M, Yokoyama T, Takii Y, Kawano A, Handa M, <u>Ishibashi H</u> , Gershwin ME, Harada M.	Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells: implications for biliary-specific diseases.	Hepatology	41(1)	151-159	2005
3	<u>Nakamura M</u> , Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, <u>Migita K</u> , Yatsuhashi H, <u>Ito M</u> , Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> .	Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis.	J Hepatol.	42(3):	386-392	2005
4	Takii Y, <u>Nakamura M</u> , <u>Ito M</u> , Yokoyama T, Komori A, Nakao R, Fukuda M, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Matsumoto T, Manabu D, Migita K, Yatsuhashi H, Harada M, <u>Ishibashi H</u> .	Enhanced-expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in the liver of primary biliary cirrhosis.	Lab Invest.		(in press)	2005
5	Ichiki Y, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , Gershwin ME.	Is primary biliary cirrhosis a model autoimmune disease?	Autoimmun Rev.	3(4)	331-336	2004
6	Ichiki Y, Leung PSC, <u>Ishibashi H</u> , Coppel RL, Ansari AA, Gershwin AA	Mitochondria and autoimmunity in primary biliary cirrhosis.	Mitochondrion	4	743-753	2004
7	<u>Ishibashi H</u> , Ichiki Y, Kamihira T, <u>Shimoda S</u> .	T Cell Immunity in Primary Biliary Cirrhosis.	Mucosal Immunology Update	14	10-12	2004
8	Komori A, <u>Ishibashi H</u> .	Hen and egg, you mitochondria! PBC revisits mitochondria again.	Hepatol Res.	31(1)	1-2	2005
9	Ichiki Y, He XS, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , Keefe EB, Rossaro L, Gershwin ME.	T cell immunity in hepatitis B and hepatitis C virus infection: implications for autoimmunity.	Autoimmun Rev.	4(2)	82-95	2005
10	<u>Ito M</u> , <u>Ishibashi H</u> .	Interobserver variation in assessing small bile duct lesions in PBC, CVH, and AIH.	J Gastroenterol.	40(2)	223-224	2005
11	Ichiki Y, Bowlus C, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , Vierling J, Gershwin ME	T cell immunity and Graft-versus-host disease (GVHD),	Autoimmunity Rev.		(in press)	2005
12	小森敦正、中村 稔、石橋大海	Biliary Cell Lineage 3. 獲得免疫の立場から。	肝臓	45(12)	646-649	2004
13	石橋大海	原発性胆汁性肝硬変の診断と治療の最前線。	治療	86(9)	2555-2560	2004
14	石橋大海	自己免疫性肝疾患の診療の進歩。原発性胆汁性肝硬変—原因究明の進歩—。	日本消化器病学会	102(1)	10-16	2005
15	石橋大海	肝臓の臨床最前線、肝疾患の病態と対策、「自己免疫性肝疾患」	総合臨牀	54(3)	560-566	2005
16	瀧井 康、伊東正博、石橋大海	肝生検診断Ⅱ—非腫瘍性疾患— 内科医が肝生検診断に求めるもの。	病理と臨床	23(3)	(in press)	2005

17	Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K.	Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts.	Clin Exp Immunol.	137(3)	612-616	2004
18	Migita K, Abiru S, Nakamura M, Ishibashi H.	Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro.	FEBS Lett	569(1-3)	235-239	2004
19	Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K.	An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes.	Rheumatology (Oxford)	44(4)	443-448	2005
20	Kogawa H, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, Kimura H, Hamada H, Miyashita T, Ezaki H, Nakamura M, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H.	Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome.	Clin Rheumatology		(in press)	2005
21	Ito Y, Eguchi S, Kamohara Y, Inuo H, Yamanouchi K, Okudaira S, Yanaga K, Furui J, Kanematsu T.	Influence of serum from rats with fulminant hepatic failure on hepatocytes in a bioartificial liver system.	Int J Artif Organs	27(4)	303-310	2004
22	Tsutsumi R, Kamohara Y, Eguchi S, Azuma T, Fujioka H, Okudaira S, Yanaga K, Kanematsu T.	Selective suppression of initial cytokine response facilitates liver regeneration after extensive hepatectomy in rats.	Hepatogastroenterology	51(57)	701-704	2004
23	Onaga M, Ido A, Hasuike S, et al.	Enhanced expression of growth factors and imbalance between hepatocyte proliferation and apoptosis in the livers of rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet.	Hepatol Res	28	94-101	2004
24	Ido A, Moriuchi A, Kim I, Numata M, Nagata-Tsubouchi Y, Hasuike S, Uto H, Tsubouchi H.	Pharmacokinetic study of recombinant human hepatocyte growth factor administered in a bolus intravenously or via portal vein.	Hepatol Res	30(3)	175-181	2004
25	Hasuike S, Ido A, Uto H, et al.	Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation and differentiation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. J	Gastroenterol Hepatol		(in press)	2005
26	Nishimura, Y., Chen, Y-Z., Uemura, Y., Tanaka, Y., Tsukamoto, H., Kanai, T., Yokomizo, H., Yun, C., Matsuoka, T., Irie, A., and Matsushita, S.	Degenerate recognition and response of human CD4+ Th cell clones: Implications for basic and applied immunology.	Mol Immunol	40	1089-1094	2004
27	Ohyama, H., Kato, N., Takeuchi, K., Uemura, Y., Nishimura, F. and Matsushita, S.	Monocytes of distinct clinical types of leprosy are differentially activated by crosslinking class II HLA molecules to secrete IL-12.	APMIS	112	271-274	2004
28	Liu T, Kohsaka H, Suzuki M, Takagi R, Hashimoto K, Uemura Y, Ohyama H, Matsushita S	Positional effect of amino acid replacement on peptide antigens for the increased IFN-gamma production from CD4T cells.	J Allergy Clin Immunol	113	216-217	2004
29	Matsushita S, Ohyama H, Kudo H, Tabata H, Matsuoka T	HLA-mediated signaling via HLA-peptide-TCR complex determines immune responses of antigen-presenting cells.	Current Topics in Peptide & Protein Research	6	1-20	2004
30	松下 祥	抗原特異的免疫療法	医学のあゆみ	208	778-783	2004
31	松下 祥	HLAによる免疫応答の制御	ゲノム医学	4	453-458	2004
32	松下 祥	Th2 応答とアジュバント	感染・炎症・免疫	34	192-198	2004
33	松下 祥	MHC クラス II 分子を介したシグナル伝達機構	臨床免疫	42	455-463	2004
34	松下 祥	Th2 アジュバント	アレルギー科	18	239-246	2004

35	Ohyama H, Ogata K, Takeuchi K, Namisato M, Fukutomi Y, Nishimura F, Naruishi H, Ohira T, Hashimoto K, Liu T, Suzuki M, Uemura Y, Matsushita S.	Polymorphism of the 5' flanking region of the IL-12 receptor beta2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional activity.	J Clin Pathol		(in press)	2005
36	Matsushita S, Liu T-Y and Uemura Y.	Adjuvants that enhance Th2 or Tr responses.	Allergol Int		(in press)	2005
37	松下 祥	T細胞シグナル伝達における HLA クラス II 分子の役割	炎症と免疫		(in press)	2005
38	Sugimoto K, Ohata M, Miyoshi J, Ishizaki H, Tsuboi N, Masuda A, Yoshikai Y, Takamoto M, Sugane K, Matsuo S, Shimada Y, Matsuguchi T	A serine/threonine kinase, Cot/Tp12, modulates bacterial DNA-induced IL-12 production and Th cell differentiation.	J Clin Invest	114	857-866	2004
39	Hermoso MA, Matsuguchi T, Smoak K, Cidowski JA.	Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha cooperatively regulate toll-like receptor 2 gene expression.	Mol Cell Biol	24	4743-4756	2004
40	Abe T, Arai T, Ogawa A, Hiromatsu T, Masuda A, Matsuguchi T, Nimura Y, Yoshikai Y.	Kupffer cell-derived interleukin 10 is responsible for impaired bacterial clearance in bile duct-ligated mice.	Hepatology	40	414-423	2004
41	Masuda A, Yoshikai Y, Kume H, Matsuguchi T.	The interaction between GATA proteins and activator protein-1 promotes the transcription of IL-13 in mast cells.	J Immunol	173	5564-5573	2004
42	Musikacharoen T, Oguma A, Yoshikai Y, Chiba N, Masuda A, Matsuguchi T.	Interleukin-15 induces IL-12 receptor (beta)1 gene expression through PU.1 and IRF 3 by targeting chromatin remodeling.	Blood	105	711-720	2005
43	Yamamoto S, Sato Y, Ichida T, Kurosaki I, Nakatsuka H, and Hatakeyama K.	Acute renal failure during the early postoperative period in adult living-related donor liver transplantation.	Hepatogastroenterology	51(60)	1815-1819	2004
44	Sato Y, Watanabe H, Ichida T, Yamamoto S, Nakatsuka H, Oya H, Kameyama H, Watanabe T, Shimamura K, Abo T, and Hatakeyama K.	Wall shear stress and intrahepatic leukocytes of graft in living related donor liver transplantation.	Hepatogastroenterology	51(56)	329-333	2004
45	Takeishi T, Sato Y, Ichida T, Yamamoto S, Hirano K, Kobayashi T, Watanabe T, and Hatakeyama K.	Rapid progressive hepatitis C after liver transplantation: a case report.	Transplant Proc	36(8)	2304	2004
46	Ikai T, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma T, Okita K, Omata M, Takayasu K, and Yamaoka Y.	Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey.	Cancer	101(4)	796-802	2004
47	Sato Y, Ichida T, Watanabe H, Yamamoto S, Abo T, and Hatakeyama K.	Macrochimerism of donor type CD56+CD3+ T cells in donor specific transfusion via portal vein following living related donor liver transplantation.	Hepatogastroenterology	50(54)	2161-2165	2004
48	山際訓, 市田隆文	インターフェロン抵抗性に関与する宿主免疫関連因子.	肝胆膵	49(6)	1039-1046	2004
49	Yamashita T, Honda M, Takatori H, Nishino R, Hoshino N, Kaneko S.	Genome-wide transcriptome mapping analysis identifies organ-specific gene expression patterns along human chromosomes.	Genomics	84(5)	867-875	2004
50	Honda M, Shimazaki T, Kaneko S.	La protein is a potent regulator of replication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C through internal ribosomal entry site-directed translation.	Gastroenterology	128(2)	449-462	2005

51	Yamori M, Yoshida M, Watanabe T, Shirai Y, Iizuka T, Kita T, <u>Wakatsuki Y.</u>	Antigenic activation of Th1 cells in the gastric mucosa enhances dysregulated apoptosis and turnover of the epithelial cells.	Biochem Biophys Res Commun	316(4)	1015-1021	2004
52	Watanabe T, Chiba T, <u>Wakatsuki Y.</u>	Portal Vein Tolerance and Development of Regulatory CD4 T cells in the liver.	Mucosal Immunology Update	4	3-7	2004
53	Takikawa H, Takamori Y, <u>Tanaka A</u> , Kurihara H, Nakanuma Y.	Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients.	Hepatol Res	29(3)	153-159	2004
54	田中 篤.	ミトコンドリア抗体：最近の展開.	肝胆臓	49	161-168	2004
55	Hiroto Kita, Michio Imawari, M. Eric Gershwin,	Cellular Immune Response in Primary Biliary Cirrhosis.	Hepatology Research	28	12-17	2004
56	<u>Hiroto Kita</u> , Xiao-Song He, M. Eric Gershwin,	Autoimmunity and Environmental Factors in the Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis.	Annal of Medicine	36	72-80	2004
57	<u>Hiroto Kita</u> .	Are Antibodies to Carbonic Anhydrase Disease Specific Marker? (Editorial)	Hepatology Research	30	238-239	2004
58	喜多宏人	PBCの発症機序、細胞生物学講座	細胞	36 (5)	207-211	2004
59	喜多宏人、M. E. Gershwin	原発性胆汁性肝硬変における樹状細胞の自己抗原提示機序	Minophagen Medical Review	49	218-221	2004
60	喜多宏人	抗ミトコンドリア抗体<特集>検査値を読む.	内科	93(6)	1242	2004
61	喜多宏人	PDC-E2とキラーT細胞 PBC、PSCの最近の話題.	肝胆臓	49(2)	179-183	2004
62	喜多宏人	CD8陽性自己反応性T細胞の活性化を抗原特異的に阻害するT細胞受容体アンタゴニスト：特集II肝疾患における免疫療法.	消化器科	36(5)	541-544	2004
63	大曲勝久、角川淑子、石原康、河野 茂	原発性胆汁性肝硬変の経過観察における「MESACUP-2 テストミトコンドリア M2」測定の臨床的意義 -蛍光抗体間接法との比較検討-	医学と薬学	50(4)	543-550	2003
64	中村陽子	自己免疫性肝疾患を見逃さないために-合併する肝外自己免疫疾患の特徴-	Modern Physician	23(4)	485-492	2003
65	Marzioni M, Glaser S, Francis H, Marucci L, Benedetti A, Alvaro D, Taffetani S, <u>Ueno Y</u> , Roskams T, Phinizy JL, Venter J, Fava G, Lesage GD, Alpini G.	Autocrine/paracrine regulation of the growth of the biliary tree by the neuroendocrine hormone serotonin.	Gastroenterology	128	121-137	2005
66	Marienfeld C, Yamagiwa Y, <u>Ueno Y</u> , Chiasson V, Brooks L, Meng F, Patel T.	Translational regulation of XIAP expression and cell survival during hypoxia in human cholangiocarcinoma.	Gastroenterology	127	1787-1797	2004
67	LeSage GD, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Marucci L, Roskams T, Phinizy JL, Marzioni M, Benedetti A, Taffetani S, Barbaro B, Fava G, <u>Ueno Y</u> , Alpini G.	Alpha-1 adrenergic receptor agonists modulate ductal secretion of BDL rats via Ca(2+)- and PKC-dependent stimulation of cAMP.	Hepatology	40	1116-1127	2004
68	Gigliozzi A, Alpini G, Baroni GS, Marucci L, Metalli VD, Glaser SS, Francis H, Mancino MG, <u>Ueno Y</u> , Barbaro B, Benedetti A, Attili AF, Alvaro D.	Nerve growth factor modulates the proliferative capacity of the intrahepatic biliary epithelium in experimental cholestasis.	Gastroenterology	127	1198-1209	2004
69	Francis H, Glaser S, <u>Ueno Y</u> , Lesage G, Marucci L, Benedetti A, Taffetani S, Marzioni M, Alvaro D, Venter J, Reichenbach R, Fava G, Lynne Phinizy J, Alpini G.	cAMP stimulates the secretory and proliferative capacity of the rat intrahepatic biliary epithelium through changes in the PKA/Src/MEK/ERK1/2 pathway.	J Hepatol	41	528-537	2004

70	Harada K, Ohba K, Ozaki S, Isse K, Hirayama T, Wada A, Nakanuma Y.	Peptide Antibiotic Human Beta-Defensin-1 and -2 Constitute Antimicrobial Defense in the Intrahepatic Biliary Tree.	Hepatology	40(4)	925-932	2004
71	Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, Nakanuma Y.	Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts.	Hepatology	41(3)	506-516	2005
72	Harada K, Isse K, Kamihira T, Shimoda S, Nakanuma Y.	Th1 cytokine induced down-regulation of PPAR γ in biliary cells relates to cholangitis in primary biliary cirrhosis.	Hepatology		(in press)	2005
73	原田憲一, 中沼安二.	Biliary cell lineage. 2. 自然免疫の観点から.	肝臓	45(12)	642-645	2004
74	原田憲一, 中沼安二.	細菌/ウイルス感染とPBC.	肝胆膵	49(2)	147-157	2004
75	Ishikawa F, Yasukawa M, Yoshida S, Nakamura K, Nagatoshi Y, Kanemaru T, Shimoda K, Shimoda S, Miyamoto T, Okamura J, Shultz LD, Harada M.	Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells.	FASEB J	18	1958-1960	2004
76	Haro T, Shimoda K, Kakumitsu H, Kamezaki K, Numata A, Ishikawa F, Sekine Y, Muromoto R, Matsuda T, Harada M.	Tyrosine kinase 2 interacts with and phosphorylates receptor for activated C kinase-1, a WD motif-containing protein.	J Immunol	173(2)	1151-1157	2004
77	Ishikawa F, Yasukawa M, Yoshida S, Nakamura K, Nagatoshi Y, Kanemaru T, Shimoda K, Shimoda S, Miyamoto T, Okamura J, Shultz LD, Harada M.	Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells.	FASEB J	18(15)	1958-60	2004
78	Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda KH, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, Fukata M, Ishibashi T, Harada M, Kinoshita S.	Characterization and distribution of bone marrow-derived cells in mouse cornea.	Invest. Ophthalmol Vis Sci	46(2)	497-503	2005

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	Shimoda S, Nishio A, Ishibashi A, Gershwin ME	Primary Biliary Cirrhosis Bench to Bedside, Chapter 28	Alpini G, Alvaro D, Marzoni M, LeSage G, LaRusso N.	The Pathophysiology of the Biliary Epithelia	LANDES BIOSCIENCE, GEORGETOWN, EUREKAH.COM	AUSTIN	2004	311-329
2	Ishibashi H, Shimoda S, Gershwin ME.	The immune response to mitochondrial autoantigens.		Seminars in Liver Disease.			2005	(in press)
3	小森教正, 中村 稔, 石橋大海	原発性胆汁性肝硬変 ／原発性硬化性胆管 炎	各務伸一 編	肝疾患と免疫	医業ジャー ナル社	大阪	2005	133-139
4	石橋大海	「原発性胆汁性肝硬 変 Primary biliary cirrhosis: PBC」の項、 「自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis: AIH」の項、		専門医のため の消化器病学	医学書院		2005	(in press)
5	松下 祥	免疫遺伝学	福田 健 編	総合アレルギー 学	南江堂	東京	2004	52-59
6	松下 祥	抗原の処理と提示	鳥山一 編	免疫学イラス トマップ	羊土社	東京	2004	72-82
7	松下 祥	抗原認識	花岡炳雄 編	臨床分子細胞 生物学	メディカル レビュー社	東京	2005	印刷中
8	成田弥生, 植村靖 史, 松下 祥	リンパ球を用いた診 断法の可能性	菊地博達 編	悪性高熱	克誠堂出版	東京	2005	印刷中

平成16年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究」班 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	石橋 大海	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	臨床研究センター長
分担研究者	中村 稔	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	先端技術研究部長
	右田 清志	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	免疫研究部長
	伊東 正博	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	研究検査部長
	兼松 隆之	長崎大学大学院・移植・消化器外科	教授
	坪内 博仁	宮崎大学医学部・第二内科	教授
	松下 祥	埼玉医科大学医学部・免疫学	教授
	松口 徹也	鹿児島大学大学院・発生発達成育学	教授
	市田 隆文	順天堂大学医学部・消化器内科	教授
	西原 利治	高知大学医学部・消化器病態学	助教授
	金子 周一	金沢大学大学院・がん遺伝子治療学	教授
	若月 芳雄	京都大学大学院・医学研究科内科学講座	講師
	田中 篤	帝京大学医学部・内科学講座	講師
	喜多 宏人	自治医科大学・消化器内科	助手
	下田 慎治	九州大学大学院・病態修復内科学	助手
	大曲 勝久	長崎大学大学院・消化器病態制御学	講師
	渡部 幸夫	国立病院機構相模原病院	地域医療・研修部長
	上野 義之	東北大学大学院・消化器病態学	講師
	原田 憲一	金沢大学大学院・形態機能病理学	講師
石川 文彦	九州大学大学院・病態修復内科学	学術振興会特別研究員	
研究協力者	八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	治療研究部長
	藤岡ひかる	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	形態研究部長
	大黒 学	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	肝炎治療研究室長
	小森 敦正	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	ウイルス研究室長
	松本 武浩	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	情報推進研究室長
	酒井 浩徳	国立病院機構九州医療センター・消化器科	医長
	中村 陽子	国立病院機構相模原病院・消化器科	内科医師
	恒吉 正澄	九州大学大学院・医学研究院形態機能病理学	教授
	松浦 栄次	岡山大学大学院・医歯学総合研究科病態機構学	助教授
	井戸 章雄	京都大学医学部・付属病院探索医療センター	助教授
	蒲原 行雄	長崎大学医学部・付属病院移植・消化器外科	助手
事務局	金子 龍也	国立病院機構長崎医療センター・企画課 〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1 TEL:0957-52-3121/FAX:0957-53-6675 e-mail :tkaneko@nmc.hosp.go.jp	業務班長
経理事務担当者	竹森 史	国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター e-mail : takemori@nmc.hosp.go.jp	事務員

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
『難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究』班

平成16年度 第1回会議プログラム

期日：平成16年9月17日～18日

場所：国立病院機構 長崎医療センター
臨床研究センター会議室

9月17日(金)

13:30-14:00

開会の辞

主任研究者 石橋大海

経理事務について

業務班長 金子龍也

今回の班会議の予定

昨年度の研究のまとめと本年度の計画

主任研究者 石橋大海

14:00-15:45 (発表10分, 討論5分)

I. 臨床観察にもとづく病態, 予後規定因子, 予測マーカーの検索

1. 非硬変から肝硬変へ進展する例はどのような病態であるか?

国立病院機構相模原病院消化器科 渡部 幸夫
中村 陽子

2. PBCにおける生体肝移植症例の臨床的背景と病理形態学的検討

九州大学大学院形態機能病理 恒吉 正澄
相島 慎一

3. PBCの進展と治療反応性の予測におけるIgAクラス抗M2抗体の役割に関する研究

長崎大学大学院消化器病態制御学 大曲 勝久

4. 原発性胆汁性肝硬変の予後予測マーカーの同定

長崎医療センター臨床研究センター 中村 稔

5. 原発性胆汁性肝硬変に対するEBMの導入に関する研究

高知大学消化器病態学 西原 利治

6. 肝移植をうけたPBC症例の検討 プロトコール生検による変化について

長崎大学大学院移植・消化器外科 蒲原 行雄
兼松 隆之

7. 原発性胆汁性肝硬変レシピエントの生体肝移植後の再発に関する検討

順天堂大学消化器病学 市田 隆文

15:45-16:00 休憩・集合写真撮影

16:00-17:15

II. 治療のターゲットとなる分子標的の探索(1)

8. PBCの進展に関する遺伝子・蛋白発現の病理学的解析

- 1) 複数回生検症例を用いた進行に関する形態学的変化の解析
- 2) PPAR α の発現

長崎医療センター臨床研究センター 伊東 正博

9. 新しい治療法開発のための分子標的の同定

長崎医療センター臨床研究センター 中村 稔

10. PBC肝組織におけるToll-like receptorの発現

長崎医療センター臨床研究センター 右田 清志

11. Toll-like receptorを介した自然免疫応答賦活の原発性胆汁性肝硬変の病態進行への関与の検討

新潟大学第三内科 山際 訓

順天堂大学消化器病学 市田 隆文

12. ゲノミクスに基づく難治性自己免疫性肝疾患の病態解析と診断・治療への応用

金沢大学大学院がん制御学 金子 周一

17:15-18:15

III. 治療のターゲットとなる分子標的の探索(2)胆管上皮からのアプローチ

13. 解剖学的・細胞生物学的に異なる特徴を示す大型・小型の肝内胆管細胞を用いて、胆管細胞の多様性を規定する蛋白発現をプロテオーム法にて解析

東北大学大学院消化器内科学 上野 義之

14. 原発性胆汁性肝硬変の胆管病変発生におけるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) γ の関与-PPAR γ リガンドを用いた分子標的薬剤の開発

金沢大学がん細胞学 原田 憲一

15. 原発性胆汁性肝硬変の病態形成におけるWntシグナルの関与と原発性胆汁性肝硬変における肝トランスポーターの変化

帝京大学内科学 田中 篤

16. PBCにおける胆管・肝細胞障害/再生を特徴づける、各種肝転写因子および増殖因子の発現/機能変化について及びPBCの病態進行に対する緑茶エキス(GTE)の効果について

—探索的臨床パイロット研究

長崎医療センター臨床研究センター 小森 敦正

9月18日(土)

8:45-10:00

IV. 免疫制御による治療法

17. CD4T細胞応答とその制御による治療法の開発

九州大学大学院病態修復内科学 下田 慎治

18. 自己抗原特異的CD8T細胞応答とその制御による治療法の開発

自治医科大学消化器内科 喜多 宏人

19. NKT細胞の制御法に関する研究とTh2アジュバンドに関する研究

埼玉医科大学 松下 祥

20. 抗原の経口投与により肝臓で誘導される新規免疫調節性T細胞の同定とその誘導機序・臨床

京都大学大学院内科学 若月 芳雄

21. PBC動物モデルの開発とそれを用いた胆道障害機序の解析・治療法開発

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 松口 徹也

10:00-10:45

V. HGF, 肝再生・肝細胞移植

22. 末期肝硬変に対する遺伝子組み換え型ヒトHGFの臨床応用

宮崎大学第二内科 坪内 博仁

京都大学大学院探索医療センター 井戸 章雄

23. 骨髄/臍帯血由来細胞による肝細胞再生の効率、肝組織の機能の改善の両者について評価

九州大学大学院病態修復内科学 石川 文彦

24. 正常ヒト肝細胞を用いた末期致死性PBC患者の治療法の開発

長崎医療センター臨床研究センター 藤岡ひかる

10:45-11:00 休憩

11:00-12:00 特別講演

Xenobiotics and PBC

M.E. Gershwin

Professor, Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology

University of California at Davis

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
『難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究』班

平成16年度 第2回会議プログラム

期日：平成17年2月3日～4日
場所：国立病院機構 長崎医療センター
臨床研究センター 会議室

2月3日(木)

13:30 - 18:00

13:30 - 13:45 開会の辞

研究計画と今後の方針

主任研究者 石橋 大海

13:45 - 15:15

I. 治療の現状と予後予測

座長 石橋 大海

1) 複数回生検からみた自己免疫性肝炎の治療効果

国立病院機構相模原病院・消化器科

渡部 幸夫 (中村 陽子)

2) 原発性胆汁性肝硬変に対する治療の現況：肝臓学会西部会評議員に対するアンケート調査の報告

国立病院機構九州医療センター・消化器科

酒井 浩徳 (西 秀博)

3) PBC と関節リウマチの合併について

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター

右田 清志

4) PBC の進展と治療反応性の予測における IgA クラス抗 M2 抗体の役割に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器病態制御学

大曲 勝久

5) 原発性胆汁性肝硬変の長期予後予測マーカー

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター

中村 稔

6) 原発性胆汁性肝硬変の長期予後に影響を及ぼす遺伝的素因の検討

香川大学・第三内科

木村 泰彦 (栗山 茂樹)

15:15 - 16:00

II. 遺伝子・プロテオーム解析

座長 松口 徹也

7) ゲノミクスに基づく難治性自己免疫性肝疾患の病態解析と診断・治療への応用

金沢大学大学院・がん遺伝子治療学

金子 周一 (本多 政夫)

8) 胆管結紮ラットにおける肝内発現遺伝子の包括的検索

帝京大学・内科学

田中 篤

9) 肝内胆管細胞の heterogeneity (多様性) についてのプロテオーム解析

東北大学大学院・消化器内科学

上野 義之

16:00-16:25 集合写真, 休憩

16:25-16:30 事務連絡

会計班長

金子 龍也

16:30 - 17:30

III. 胆管障害とその防御機構

座長

中沼 安二

10) 肝臓における脂肪酸の β 酸化能の生体内測定法の開発

高知大学・消化器病態学

西原 利治

11) PBC における peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) の発現

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター

伊東 正博

12) ヒト培養胆管細胞および自己免疫疾患自然発症モデル MRL/lpr マウスにおける PPAR γ リガンドによる抗炎症効果の検討

金沢大学大学院・形態機能病理学

原田 憲一

13) PBC 移植肝における MRP 発現の検討

九州大学大学院・形態機能病理学

恒吉 正澄 (相島 慎一)

17:30 - 18:00

IV. 免疫制御(1)

座長

松下 祥

14) PBC 動物モデルの開発とそれを用いた胆道障害機序の解析・治療法の開発

鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科・発生発達生育学

松口 徹也

15) 肝類洞の抗原提示細胞の機能について

京都大学大学院・医学研究科内科学

若月 芳雄

2月4日(金)

9:00 - 11:30

9:00 - 10:00

IV. 免疫制御(2)

座長 中村 稔

16) PBCにおけるToll-like receptorを介した単核球活性化の検討

順天堂大学・消化器病学
/ 新潟大学・第三内科

市田 隆文
(山際 訓)

17) 胆管上皮細胞の免疫制御機構の解析

九州大学大学院病態修復内科学

下田 慎治

18) CD8T細胞による免疫制御機構の解析

自治医科大学・消化器内科

喜多 宏人

19) Th1/Th2 バランス制御法の開発

埼玉医科大学・免疫学

松下 祥

10:00 - 11:00

V. 肝移植と再生医療

座長 市田 隆文

20) 生体肝移植をうけた原発性胆汁性肝硬変症例の中期的状況

長崎大学大学院・移植・消化器外科

兼松 隆之(蒲原 行雄)

21) 末期肝硬変に対する組み換え型ヒトHGFの臨床応用

宮崎大学・第二内科
/ 京都大学・探索医療センター

坪内 博仁
(井戸 章雄)

22) 遺伝子発現からみたヒト培養肝内胆管細胞の多様性

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター

小森 敦正

23) 幹細胞を用いた再生

九州大学大学院病態修復内科学

石川 文彦

11:00 - 11:30 全体討論

11:30 閉会

PBC フォーラム

プログラム

抄録集

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究」班

日米自己免疫性肝疾患会議

財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

平成 16 年 9 月 18 日
国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター会議室

PBC Forum

Program & Abstracts

The Study Group of "Development of Innovative Treatments for
the Intractable Autoimmune Liver Diseases",
US-Japan Association for Autoimmune Liver Diseases
Japan Health Sciences Foundation

Sep 18, 2004 13:30~17:30
NHO Nagasaki Medical Center
Clinical Research Center

13:30~13:45

Opening Remarks

Chief, The Study Group of "Development of Innovative Treatments
for the Intractable Autoimmune Liver Diseases"

Hiromi Ishibashi

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター 石橋 大海

Secretary, US-Japan Association for Autoimmune Liver Diseases

Toshio Morizane

神奈川歯科大学内科学 森實 敏夫

13:45~14:35 Program (1) (8 min presentation and 4 min discussion)

Chairperson

Mikio Zeniya

慈恵医科大学消化器肝臓内科 錢谷 幹男

1. Thirteen-year Follow up of a PBC Patient with Hepatocellular Carcinoma

Yoko Yoshioka

東京女子医大病院消化器病センター内科 吉岡 容子

2. Eighty four-year-old female with autoimmune cholangiopathy-like manifestations at her first presentation but revealed liver histology of autoimmune hepatitis

Toru Takahashi

長岡赤十字病院消化器科 高橋 達

3. Effective treatment with Bezafibrate administration in a case of patient with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome

Yoshihiro Ikemoto

国立病院機構東広島医療センター 池本 吉博

4. Randomized double blind control trial of reverse transcriptase inhibitor for UDCA-resistant PBC

Yoshiyuki Ueno

東北大学病院消化器内科 上野 義之

14:35~15:25 Program (2)

Chairperson

Minoru Nakamura

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター 中村 稔

5. Prevalence of anti-mitochondrial antibody in Japanese population

Toshio Morizane

神奈川歯科大学内科学 森實 敏夫

6. High frequency of the cross-reactivity against *E. coli* derived-pyruvate dehydrogenase complex-E2 in sera from patients with other than PBC

Norikazu Mataka

防衛医科大学第二内科 又木 紀和

7. Anti-p95c antibody from patients with primary biliary cirrhosis inhibits in vitro nuclear envelope assembly and may be identical to p97/VCP

Hiroshi Miyakawa

帝京大学溝口病院第四内科 宮川 浩

8. Treatment of PBC by modulating antigen-specific immune response via CD4 T cells

Shinji Shimoda

九州大学大学院病態修復内科学 下田 慎治

15:25~15:45 Coffee Break

15:45~16:35 Program (3)

Chairperson

Hiroto Kita

自治医科大学消化器内科 喜多 宏人

9. Enhanced- expression of type I IFN and Toll- like receptor- 3, - 4 mRNAs in the liver of primary biliary cirrhosis

Yasushi Takii

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター 瀧井 康

10. Intraepithelial Lymphocytes of Intrahepatic Bile Ducts: Physiologic Distribution and Phenotypes and Pathologic Alterations

Kumiko Isse

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 一瀬久美子

11. FAS-L+CD56+CD3+ Cells Significantly Increase in the Liver of Patients with Late Stage Primary Biliary Cirrhosis (PBC) Compared with Early Stage PBC: Possible Involvement in the Disease Progression.

Yuiko Ishimoto

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学 石本 結子

12. Genome wide analysis of the SNPs that relates to susceptibility to primary biliary cirrhosis in Japanese population

Mikio Zeniya

慈恵医科大学消化器肝臓内科 銭谷 幹男

16:35~17:25 (45 min presentation and 15 min discussion)

Chairperson

Hiromi Ishibashi

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター 石橋 大海

Special Lecture

The Molecular Basis of Primary Biliary Cirrhosis

Professor, Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology

University of California at Davis

M.E. Gershwin

17:25~17:30 Closing Remarks

17:40~19:30 Reception (at Restaurant Salue at 10th floor of Nagasaki Medical Center)

Thirteen-year follow up of a PBC patient with hepatocellular carcinoma

**Yoko Yoshioka, Etsuko Hashimoto, Satoru Yatsuji, Mihoko Takakura, Makiko Taniai,
Ikuko Haruta, Katsutoshi Tokushige, Keiko Shiratori.**

Division of Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

In 1982, a 48 year old woman was referred to our hospital to investigate her abnormal liver function tests found on an annual health check. Her medical history and family history were negative. Physical examination was unremarkable. At that time the patient's laboratory tests were as follows: total bilirubin 0.8mg/dL, AST 87KU, ALT 97KU, ALP 832IU (normal 70-260), IgG 1960mg/dL, IgM 804mg/dL. Anti-mitochondrial antibody (AMA) was positive, and viral hepatitis markers were all negative (HBsAg, anti-HBc and HCV-RNA; confirmed later by stored sera). A liver biopsy was performed laparoscopically. Laparoscopy showed a smooth liver surface with a reddish patch. The biopsy showed stage II~III PBC. She was diagnosed as having asymptomatic PBC. Two years later, at the age of 50, the patient developed intractable pruritus, and her bilirubin gradually increased. At the age of 53, she developed icterus. Nine years after the diagnosis of PBC, esophageal varices were diagnosed and ascites developed. At the age of 59, follow-up ultrasonography revealed a liver tumor with characteristic features of hepatocellular carcinoma (HCC) in segment 7 (25 mm in diameter). CT and arteriography confirmed this diagnosis. The HCC was treated several times by transarterial embolization and percutaneous ethanol injection. Two years after the diagnosis of HCC, the patient died as a result of liver dysfunction due to PBC. Though it would appear that asymptomatic PBC rarely progresses to symptomatic PBC, the long-term follow up of this patient showed the whole spectrum of disease - from asymptomatic PBC to cirrhosis and finally HCC.

13:45~14:35 Program (1)-2

Eighty four-year-old female with autoimmune cholangiopathy-like manifestations at her first presentation but revealed liver histology of autoimmune hepatitis.

Toru Takahashi, Takashi Kato, Yoshiki Yamauchi, Hisashi Yokoyama, Satoshi Yamada, Tsutomu Miura, Yasunori Tsuboi and Masahiko Yanagi

Division of Gastroenterology and Hepatology, Nagaoka Red Cross Hospital

Eighty four-year-old female had a past history of gastrectomy at 50 in her age. Slight elevation of γ -GTP (106 IU/L) among other blood biochemical parameters was the only finding in a clinic in February 2000. There she had taken verapamil hydrochloride 120 mg/day for the treatment of tachycardial arrhythmia, carbocisteine 750 mg/day and ambroxol hydrochloride 45 mg/day for chronic bronchitis and ifenprodil tartrate 30 mg/day for the sequelae of cerebral infarction. She suffered from herpes zoster at her right face in January 16, 2004, thus had a medication for it in a dermatologist nearby. She was referred to our outpatient clinic for further examination of her generalized itching and liver dysfunction in March 2004. The results of blood biochemical analysis were as follows: AST/ALT=89/58 IU/L, ALP/ γ -GTP=1,172/664 IU/L, T.B.=1.5 (D.B.=1.0) mg/dl, T.P.=8.3 g/dl, Albumin=3.55 g/dl, γ -gl=3.34 g/dl, IgG=3,089 mg/dl, IgA=375 mg/dl, IgM=229 mg/dl, ANA (+); 160 fold, speckled type, ASMA (+); 40 fold, AMA (-); <20 fold, anti-PDC E2 (-); <5.0 Index. PSC was excluded by using MRCP. Echo-guided liver biopsy was performed in April 2004. Liver histology revealed fibrously enlarged portal tracts with lymphoplasmocytic infiltration. Ductopenia of interlobular bile ducts and lymphocytic infiltration into remaining interlobular bile epithelial linings were other findings. Marginal ductular proliferation was noted reflecting the presence of interface hepatitis. Central zonal necrosis with marked plasma cell infiltration was seen. Focal necroses were numerous and diffuse lymphoplasmocytic infiltration in hepatic lobules was locally conspicuous. Based on these histological findings, she was diagnosed to have autoimmune hepatitis (AIH). To avoid unfavorable effects of adrenocorticosteroids including osteoporosis in such a high-aged woman, ursodeoxycholic acid (300 mg/day) was administered for the treatment of AIH from April 17, 2004. Since then, liver function tests dramatically improved early in April 30 as follows: AST/ALT=29/14 IU/L, ALP/ γ -GTP=337/152 IU/L, T.B.=0.8 mg/dl.

Effective treatment with Bezafibrate administration in a case of patient with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome

Yoshihiro Ikemoto

Dept. of Gastroenterology , National Hospital Organization, Higashi-Hiroshima Medical Center, Hiroshima, Japan

A 55-year-old woman was admitted to our hospital because of fatigue, appetite loss and body weight loss. She was found to have anemia(hemoglobin level, 8.8g per deciliter) and rapid erythrocyte sedimentation rate, 114 mm/hr. Other laboratory data are as follows. Total bilirubin(T.Bil) 0.47 mg/dl, Alkaline phosphatase(ALP), 1079 IU/l, AST, 121 IU/l, ALT 99 IU/l, γ -GTP 401 IU/l. Both HBs Antigen and HCV Antibody were negative. Elevated immunoglobulin level(IgG, 5571 mg/dl, IgA, 958 mg/dl, IgM 1193 mg/dl)was observed. The diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis was supported by the findings of markedly elevated serum level of auto-antibodies(anti-nuclear antibody, x160, positive anti-centromere antibody, anti-mitochondrial antibody, M2, x1650, anti-smooth muscle antibody, x80). Laparoscopic and histological findings will be shown. The patient was treated with Predonisolone 30 mg a day and the abnormalities of liver function tests resolved markedly, but serum level of ALP was gradually elevated several months later. After addition of Bezafibrate to Predonisolone, marked improvement of serum level of ALP was observed. This clinical observation suggests that Bezafibrate administration could be effective for primary biliary cirrhosis especially overlap syndrome.