

スを狂わせている要因の一つであると考えられている。また一方で、xenobiotics (生理活性のある生体異物、すなわち、化粧品、食品添加物などに使用される芳香族化合物が主なもの) が自己の PDC-E2 を修飾することでトレランスの崩壊が起きるとも考えられている (Amano K, Matsuura E, Gershwin ME, et al., J Immunol 174:5874, 2005)。この様に、CTL 誘導の他に、primary あるいは secondary hit についても検討する。

FOXP3 のコンディショナルノックダウンマウスについても検討する。免疫寛容には CD4、CD25 陽性の調節性 T 細胞が関与していることが知られているが、この発現調節を担う因子として、近年 *FOXP3* が注目された。*FOXP3* は X 染色体上にコードされており、PBC におけるトレランスの崩壊および女性に多く発症するという特徴から、PBC の発症に何らかの関与の可能性がある。

我々はリポソームを用いた RNAi の導入による *FOXP3* ノックダウン、あるいはテトラサイクリン調節性トランス活性因子を導入したトランスジェニックマウスを作製し、テトラサイクリン誘導による *FOXP3* ノックダウンを生体内で行い、胆管炎の誘導を検討する予定である。ノックアウトでなくノックダウンにするのは、PBC 患者では *FOXP3* が消失しているのではなく、変異あるいはその他の要因により発現量が低くなっていると予測されるからである。すなわち、*FOXP3* については、intron 9 での変異が PBC 患者で優位に見られており (Ann NY Acad Sci 1051:218, 2005)、PBC 発症と *FOXP3* との関係が示唆されている。モデルマウスの作製と同時に、この点に関しても追究をする必要がある。

これらのアプローチにより、PBC 様の症状を誘導し、PBC の発症機序の解明を行いたい。

E. 結論

平成 17 年度より、分担研究者として本研究に参加させて頂いている。今年度末までに CTL 誘導を HHD マウスで確認できることを目標としている。本研究には、未知の要因が多く、最終成果が得られるまでに更に数年を要することが予測される。自己免疫性肝疾患、特に PBC への研究従事者は、ウイルス性肝炎の従事者に比べて世界的に少ない。今回の、米国、フランス、日本の研究者による共同研究で、PBC の動物モデルの作製および発症機序の解明が出来れば、新規治療法の開発にも繋がり、構成行政上の効果は計り知れない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) Amano K, Leung PSC, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, Suen YF, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Matsuura E, Coppel RL, Gershwin ME. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic and food additive, 2-octynoic acid. J Immunol 174: 5874-5883, 2005

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

新規 P B C 動物モデルを用いた胆道炎発症機序の解析

分担研究者 松口 徹也 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨： SJL/J マウスへの PDC-E2 由来ペプチド抗原投与による胆道炎誘導プロトコールを確立した。次に我々が開発した Th1 タイプに偏位した抗原特異的免疫反応を示す 2 つの遺伝子改変マウス系統（T 細胞特異的ドミナントネガティブ型 MKP-M トランスジェニックおよび Cot/Tp1-2KO）と SJL/J マウス）とのバッククロス交配をすすめた。C57BL/6 背景のドミナントネガティブ型 MKP-M トランスジェニックマウスは PDC-E2 由来ペプチド抗原投与にてコントロールマウスに比して著明な腹水貯留を示した。

PDC-E2 抗原投与依存性に NSDC を誘導できることから、PBC マウスモデルの基礎系統として SJL/J が適切であることが示された。また、C57BL/6 背景の DN 型 MKPM Tg マウスへの PDC-E2 由来抗原投与によって肝障害を誘導しうることから、この遺伝子改変マウス系統が、PBC 病態解明のためのマウスモデルとして有効になりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

PBC の発症機構にピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC) に対する Th1 優位な抗原特異的免疫反応の関与が指摘されている。昨年までに免疫担当細胞における 2 つのシグナル伝達分子 (MKP-M、Cot/Tp1-2) の役割を明らかにし、新たに作製した Cot/Tp12 キナーゼのノックアウトマウスおよび T 細胞特異的なドミナントネガティブ (DN) 型 MKP-M トランスジェニックマウスは Th1 タイプ優位の抗原特異的免疫反応を示すことを報告した。今年度の研究では、SJL/J マウスへの PDC-E2 由来ペプチド抗原投与による胆道炎誘導プロトコールを確立したうえで、2 つの遺伝子改変マウス系統 (T 細胞特異的 DN 型 MKP-M トランスジェニックおよび Cot/Tp1-2KO) と SJL/J マウスとのバッククロス交配をすすめる。また、Th1 優位の両系統マウスを PDC-E2 由来ペプチドで感作して、PBC 様胆道炎マウスモデルとしての可能性について検討する。

B. 研究方法

- 1) PBC における T 細胞認識配列である p163 (PDC-E1 由来) を complete Freund's adjuvant (CFA) と共に SJL/J マウス腹腔に投与し、7/15/30 週後に肝組織像をコントロール群 (CFA 単独投与) と比較した。
- 2) 2 つの遺伝子改変マウス系統 (T 細胞特異的 DN 型 MKP-M トランスジェニックおよび Cot/Tp1-2KO) と SJL/J マウスとのバッククロス交配をすすめた。
- 3) C57BL/6 背景のマウス 2 系統 (Cot/Tp12/-

および T 細胞特異的 DN 型 MKP-M Tg) の PDC-E2 由来抗原による感作を行い、抗ミトコンドリア抗体 (AMA)、血清逸脱酵素値、および肝組織所見を検討し、コントロールマウスと比較した。

C. 研究結果

- 1) コントロール群と比べて、p163 投与群では 7 週より全例に non-suppurative destructive cholangitis (NSDC) の組織所見を認め、門脈域に肉芽形成を認めた。
- 2) C57BL/6 背景の T 細胞特異的 DN 型 MKP-M Tg マウスを p163 で感作した実験において、感作後 1 週より血清抗ミトコンドリア抗体価の上昇が検出され、感作後 3-4 週間から、コントロールマウスに比べて著しい腹水貯留を認めた。現在肝組織所見について検討中である。

D. 考察

- 1) PDC-E2 抗原投与依存性に NSDC を誘導できることから、PBC マウスモデルの基礎系統として SJL/J が適切であることが示された。
- 2) C57BL/6 背景の DN 型 MKPM Tg マウスへの PDC-E2 由来抗原投与によって肝障害を誘導しうることから、この遺伝子改変マウス系統が、PBC 病態解明のためのマウスモデルとして有効になりうる可能性が示唆された。

E. 結論

新規の PBC マウスモデルとして有望な遺伝子改変マウス系統 (T 細胞特異的 DN 型 MKPM Tg) を確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松口徹也 : TLR のシグナル伝達機構. 臨床免疫学 63(4):109-114, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

慢性腸炎モデルマウスを用いた胆管炎モデルの作製と、胆管炎発症機序の検討

研究協力者 橋本 悦子 東京女子医科大学消化器内科 助教授

研究要旨： 近年 PBC の病因の可能性として細菌関与を示唆する報告が散見されている。我々は慢性腸炎を伴うマウスを用いて胆管炎を生じる可能性の有無を検討した。この結果、 $TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$ マウスで PBC-like の胆管炎を生じることが明らかとなった。次いで、胆管炎の病因の可能性に関して、グラム陽性菌由来のリポタイコ酸の関与の有無を検討した。免疫染色の結果、胆管炎部に LTA の発現を認めた。 $TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$ マウスでは、胆管炎に細菌由来物質が関与している可能性が示唆された。

共同研究者

白鳥敬子 東京女子医科大学消化器内科 教授
春田郁子 東京女子医科大学消化器内科 准講師

A. 研究目的

広義の自己免疫性疾患である原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC) は、いずれも胆管に炎症を来たす原因不明の疾患で、慢性の経過をたどり肝不全に至る難治性の疾患である。近年では肝移植を必要とするケースが増加し、ドナーの有無・高額な医療費などの複雑な問題を抱えている。しかし、PBC・PSC の病因に関しては、未だ consensus を得るには至っていない。

我々は、PSC の合併症の 1 つに潰瘍性大腸炎 (UC) が挙げられることに注目して実験を行い、慢性腸炎を伴うマウス UC モデルで胆管炎を生じ得ることを報告してきた。UC モデルとして $TCR\alpha$ ノックアウト ($TCR\alpha^{-/-}$)マウスを用い、 $TCR\alpha^{-/-}$ に AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages) ノックアウトマウス ($AIM^{-/-}$) を掛け合わせ、ダブルノックアウトマウス ($TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$) を作製して検討を行った。AIM はマクロファージ (mΦ) から分泌される apoptosis 抑制因子で scavenger receptor cysteine rich superfamily に属し、種々の炎症性疾患に影響を及ぼすことが報告されている。雌 $TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$ マウスの肝組織では、門脈域にリンパ球、形質細胞、マクロファージ (mΦ) からなる高度な細胞浸潤を認めるが、対照群の雌 $TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$ マウスの肝内門脈域では細胞浸潤は軽度であった。

また、近年、PBC の病因の可能性として細菌関与を示唆する報告が散見されている

(Gershwin ME, et al. Immunol Rev 2000; 174: 210, Tsuneyama K, et al. J Hepathol 2001; 35: 156-63.)。我々はヒト PBC 初期 (stage1-2) の肝組織において門脈域、florid duct lesion 周囲に、グラム陽性菌の菌体成分であるリポタイコ酸 (LTA) の高度な発現が認められること、この LTA の分布は PBC の病期により変化し、PBC stage 3-4 の胆管消失を伴う門脈域では LTA の発現は無く、肝実質に接した繊維化の部位に一致して LTA の描出が認められたことを報告してきた。以上の経緯より、今回我々は、胆管炎を生じたマウス UC モデルを用いて、胆管炎に、細菌由来の LTA の作用が関与しているか否か検討を行なった。

B. 研究方法

マウス： spontaneous に胆管炎を生じる、雌 $TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$ を用いて検討を行った。これらのマウスを生後 2-4 週齢でエーテル深麻酔下に無痛性に sacrifice し、肝臓を摘出し組織学的検討を行った。マウスはテキサス大学、宮崎徹教授より供与されたもので、生後約 8 週まで、バーゼル免疫研究所の specific pathogen-free の動物舎で飼育され、8 週以降は本学の semi-specific pathogen-free の動物舎で飼育した。

組織学的検討： $TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$ マウスの肝組織を用いて、一次抗体に抗リポタイコ酸抗体 (ポリクローナル抗体) を用いて免疫染色を行い、胆管炎部に細菌由来の LTA の発現が認められるか否か検討した。

C. 研究結果

$TCR\alpha^{-/-} \times AIM^{-/-}$ マウスの肝組織で、細胞浸潤と、

胆管基底膜の障害を伴う胆管炎を来したマウスの門脈域、細胞浸潤部に、LTA の発現を認めた。一方、肝実質や Kupffer 細胞で LTA の発現は認められなかった。

D. 考察

UC 様の慢性腸炎を来す $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ マウスに spontaneous に生じる胆管炎部に、細菌の菌体成分である LTA が強く描出されたことは、胆管の破壊と LTA が何らかの関係があるものと推測される。また、腸管上皮障害を有する個体で、胆管上皮障害を同時に来すということは、何らかの pathogen に対して molecular mimicry の機序で自己免疫機構が活性化されている可能性も疑われる。今回の実験結果は、原因不明の難治性胆管炎の機序を考える上で、興味をもたられる所見と考えられ、更なる検討が必要と考えた。

E. 結論

慢性腸炎を来す雌の $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ x $\text{AIM}^{-/-}$ マウスで胆管上皮障害の合併が認められた。また、胆管炎部でグラム陽性菌由来のリポタイコ酸が検出された。胆管障害の原因に関し、細菌由来物質の関与が示唆され、PBC 等の難治性胆管炎の機序を考える上で、示唆に富む所見と考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Haruta I, Hashimoto E, Kato Y, et al. Intrahepatic biliary epithelial cell damage and inflammation in portal tract in association with chronic colitis-harboring $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ mice. Hepatol Res. (in press)
- 2) Haruta I, Hashimoto E, Kato Y, et al. Lipoteichoic acid may affect the pathogenesis of bile duct damage in primary biliary cirrhosis. Gut 2005; 54 (Suppl VI) : A12.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

生体肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変症例の臨床経過と 移植後の自己免疫病態の検討

分担研究者 兼松 隆之 長崎大学大学院病態解析・制御学講座 移植・消化器外科 教授

研究要旨： 進行した原発性胆汁性肝硬変(PBC)に対する根治的治療は肝移植である。生体肝移植では、ドナーとレシピエントが近縁関係であることが多く、類似した遺伝背景を有していることが多い。当科でPBCに対し生体肝移植を施行した症例を検討すると、中期的には血清学的再発はあるものの肝機能は保持されていた。組織学的には明らかなCNSDCと拒絶の判定は困難であった。

生体肝移植後に54例中3例(5.5%)に自己免疫関連が疑われる肝障害が発生した。2例で肝生検にて形質細胞が浸潤しており、IgG4関連病態を疑った。結果的には血清中IgG4は正常範囲内、肝内にIgG4陽性細胞は陰性であった(1例で散在性に陽性)。1例でAzaを導入しFK、ステロイド減量可、他の1例で類天疱瘡が発症し、ステロイド増量にて肝機能障害も緩解した。

共同研究者

川下雄丈 長崎大学医学部歯学部附属病院助手
江口 晋 長崎大学医学部歯学部附属病院助手
高槻光寿 長崎大学医学部歯学部附属病院助手

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変は肝硬変に進行すれば唯一肝移植しか有効な治療法がない難治性の疾患である。生体肝移植は遺伝的な類似性のあるドナーが多いことから移植後の肝臓を詳細に観察することで病変の初期像を把握することが可能である。また、肝移植後の原疾患再発はきたしにくいといわれており、術後の免疫抑制を通じて画期的な新治療法を見出せる可能性がある。本年は当科で施行した生体肝移植症例について検討した。さらに、肝移植後の自己免疫関連疾患の発生、特にIgG4関連病態の発生について検討した。

B. 研究方法

1. 対象は当科で生体肝移植を施行した5例（男性4例、女性1例 年齢36-51歳）。以下の項目について検討した。
 - 1) 術前因子（死亡率、治療法、抗体）
 - 2) 免疫学的因子（HLAなど）
 - 3) 移植関連因子（グラフト、再建法）
 - 4) 短期的経過（3ヶ月以内）
 - 5) 現況

またprotocol biopsy施行中の症例の経過についても検討した。

2. 生体肝移植後に肝機能障害を起こした症例のうち肝生検にて形質細胞の浸潤を認めた3例。この3例の血清中IgG分画、肝生検での金沢大学がん細胞学 中沼 安二教授のご協力にて肝IgG4染色を行った。

C. 研究結果

- 1) 術前因子では半年以内死亡率は76-99%であった。全例、抗ミトコンドリア抗体やM2が上昇しており、1例は抗核抗体も陽性であった。術前UDCAが全例に投与され、他の免疫抑制薬の使用なし。
- 2) 免疫学的因子としてはドナーとレシピエントの組み合わせに一定の傾向はなし。ドナーとの関係は配偶者2例、同朋3例であった。
- 3) 移植関連因子としては右葉グラフトを全例に用いレシピエント標準肝容積の60%前後であったが1例は標準肝容積の46%であった。
- 4) 3ヶ月以内に全例拒絶反応を認めた。ステロイドパルスや免疫抑制剤のトラフ強化で対応。死亡した高度拒絶の1例は肝容積46%。この時点では抗ミトコンドリア抗体は上昇を認めていない。
- 5) 現況は4例とも社会・家庭復帰。
- 6) 抗ミトコンドリア抗体は全例以前と同じパターンで上昇しているが1例は抗核抗体の新規出現を認めている。免疫抑制剤はFK506単独が1例、cyclosporinA + steroidが3例であり、現在ステロイドを減量中である。また、頻回の生検を施行し

た男性症例は拒絶と胆管狭窄によるうっ滞の鑑別はつかないまま、ステロイドにより沈静化した。後日、脂肪化が認められ代謝異常が示唆されたためbezafibrateを投与し完全に肝機能は軽快している。

7) 術後、肝生検にて形質細胞浸潤を確認した3例で、血清IgG4値を測定したが正常範囲内であった。IgG4の肝免疫染色では1例に散在性染色を認めるのみで明らかな陽性染色を認めなかった。当症例ではAzaを導入し、FK、プレドニンの減量が可能であった。他の1例では類天疱瘡に対するプレドニンの大量投与にて肝障害も自然緩解した。

D. 考察

肝移植は免疫学的には移植によって肝臓への攻撃をリセットする状態である。諸家の報告と同様に血清学的再発はあるものの組織学的所見に乏しいか拒絶との鑑別がつきにくい状態で、肝機能は維持されていた。免疫抑制はステロイドが必要か否かは明らかではない。AzaやCellceptの導入でも十分ではないだろうか。

金沢大学 中沼教授のご助力にて肝移植後の自己免疫病態にIgG4が関連しているのかを検討したが、現在までの症例にはIgG4の関連は明らかには認めなかった。1例のみ散在性に染色が認められた症例があり、この症例ではAzaを加えることで、FKの減量が可能であり、現在プレドニンの減量中である。今後も症例の検討を進めていく予定である。

E. 結論

末期的原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植は中期的経過では血清学的再発はあるものの肝機能は保持されており、ステロイドの必要性は不明である。また、拒絶や自己免疫性肝炎様の肝障害はステロイドにて改善したが、その後のAzaやCellceptの導入にてステロイド減量可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

末期肝硬変に対する肝細胞増殖因子(HGF)の臨床応用

分担研究者 坪内博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座
消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨： 肝細胞増殖因子(HGF)は肝再生を強力に促進する増殖因子で、抗線維化作用も併せ持っている。本研究では、原発性胆汁性肝硬変等による末期肝硬変に対する組換えヒト HGF の第 I/II 相臨床試験を医師主導治験の枠組みで行うべく、非臨床安全性試験、治験計画届に向けた準備および治験実施にかかる組織構築を行った。組換えヒト HGF の非臨床試験では、反復投与毒性試験において、可逆性の腎毒性、血圧低下作用が認められた。また、臨床用量の組換えヒト HGF に肝発癌促進作用は認められなかったが、増殖因子である HGF の発癌性に関しては十分なインフォームドコンセントが必要と考えられた。一方、治験計画届に向けて、組換えヒト HGF の概要書を作成し、末期肝硬変に対する治験実施計画書及び説明同意文書の作成を開始した。さらに、モニタリング、データマネジメント等、GCP に準拠した医師主導治験の実施体制を構築した。

共同研究者

井戸章雄	京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助教授
金 一徳	京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助手
森内昭博	京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助手
宇都浩文	宮崎大学医学部 内科学第二講座 講師
蓮池 悟	宮崎大学医学部 内科学第二講座 助手
沼田政嗣	宮崎大学医学部 内科学第二講座 助手

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変は中年女性に好発する原因不明の疾患で、いったん肝硬変に進行すれば唯一肝移植しか有効な治療法が残されていない難治性の疾患である。一方、肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor; HGF)は強力な肝再生因子として劇症肝炎患者血漿から単離された増殖因子で、細胞増殖促進のみならず、抗線維化作用も有している。本研究の目的は、医薬品化が進められている組換えヒト HGF による末期肝硬変に対する肝再生・抗線維化療法の確立である。即ち、平成 16 年度までに組換えヒト HGF の非臨床試験を終了したため、平成 17 年度は医師主導治験の枠組みで第 I/II 相臨床試験を実施すべく、治験計画届に向けた準備を開始した。

B. 研究方法

1) 組換えヒト HGF は製薬会社から供給される人体に投与実績のない未承認臨床サンプルである。従って、その臨床試験は承認申請を目的とした「治験」として実施する必要がある。薬事法改正により、2003 年 7 月より医師・医療機関が実施する治験が実施可能となったことから、組換えヒト HGF の臨床応用はこの「医師主導治験」として実施すべく、治験計画届に向けた準備をすすめた。

C. 研究結果

1) 治験計画届への準備：人体に初めて投与される未承認薬を対象とした開発型の医師主導型治験は本邦初の事例であるため、その正当性、倫理性を確保するために、まずは内科的治療における救命率が約 30%と生命予後不良の劇症肝炎の肝移植非実施例を対象として治験計画届を行った。この治験計画届を通して得られたノウハウを利用して、「末期肝硬変に対する組換えヒト HGF の第 I/II 相治験」を実施すべく、治験実施計画書、説明・同意文書等、治験計画届の準備を開始した。また、GCP に対応すべく、モニタリング、データマネジメント等の治験実施体制を整備した。

2) 安全性について：非臨床試験に関しては、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」ガイドラインに基づいて、基本的に GLP データによるげっ歯類、非げっ歯類の反復投与毒性試験で対応した。特殊毒性

試験および局所刺激性試験は、多くはこの GLP データで対応を試みた。遺伝毒性はタンパク製剤には不要であった。

3) 発癌性について：臨床用量の組換えヒト HGF が発癌を促進する成績は得られていないが、増殖因子である HGF の発癌性を完全に否定することは困難である。従って、臨床応用の際には HGF が発癌を促進する可能性は否定できないというスタンスで、被験者には十分なインフォームドコンセントを行うこととした。

D. 考察

組換えヒト HGF の非臨床試験を行い、その成績から安全性に関する論理構築を行った。組換えヒト HGF は人体に投与実績のない新規有効成分であるため、正当性および倫理性の観点から、まずは劇症肝炎を対象とした第 I/II 相治験を本邦初の開発型医師主導治験として開始した。即ち、未承認臨床サンプルを治験の枠組みで臨床試験を行う、様々なノウハウを蓄積した。この治験計画届を通して得られたノウハウを利用して、治験実施計画書、治験薬概要書、説明・同意文書等、末期肝硬変に対する第 I/II 相治験の治験計画届の準備を開始した。組換えヒト HGF の臨床試験は、本邦初の開発型医師主導治験、また世界初の組換えヒト HGF の臨床試験である。このように臨床試験を治験の枠組みで実施することは、その安全性および科学性が確保され、さらにその成績が国際的な評価に耐えうるということが考えられ、学術的、社会的意義は大きいと考えられる。一方、未承認臨床サンプルの開発を目的とした医師主導治験は本邦初の事例であるため、その立ち上げには未知の部分も多かった。また、専門的な人材や製剤化、非臨床試験および治験計画届などにかかる資金およびノウハウが不足していること、また治療法開発を目的とする医師主導治験を支援する体制の整備が不十分であることが問題点として考えられた。

E. 結論

末期肝硬変への組換えヒト HGF の第 I/II 相治験を実施すべく、治験実施計画書、説明・同意文書等の作成など、治験計画届に向けた準備を開始した。このような新規医薬品の開発を医師主導治験の枠組みで行うことは、その安全性および科学性が確保され、さらにその成績が国際的な評価に耐えうるということが考えられ、また希少な難病に対する医薬品開発の新たな道筋となることが期待されることから、その学術的、社会的意義は大きい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, Katsura T, Kim ID, Takahama Y, Numata M, Kodama M, Hasuike S, Nagata K, Uto H, Inui K, Tsubouchi H: Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats. *Int J Mol Med* (in press).
- 2) Kim ID, Azuma T, Ido A, Moriuchi A, Numata M, Teramukai S, Okamoto J, Tsutsumi S, Tanaka K, Tsubouchi H. Navigator-echo-based MR provides high resolution images and precise volumetry of swine livers without breath holding or injection of contrast media. *Liver Transplant* 12, 72-77, 2006.
- 3) Uto H, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata K, Hayashi K, Yamagishi T, Gohda E, Tsubouchi H. Development of a rapid semi-quantitative immunochromatographic assay for serum hepatocyte growth factor and its usefulness in acute liver failure. *Hepatol Res* 33, 272-276, 2005.
- 4) Hasuike S, Ido A, Uto H, Moriuchi A, Tahara Y, Numata M, Nagata K, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation of hepatic oval cells and possibly promotes the differentiation in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 20, 1753-1761, 2005
- 5) 井戸章雄, 蓮池悟, 永田賢治, 坪内博仁: 慢性肝不全 肝硬変症例のマネージメント. *総合臨床* 54:599-605, 2005
- 6) 井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 沼田政嗣, 宇都浩文, 坪内博仁: ウイルス性肝疾患とサイトカイン -HGF による病態制御を中心に. *臨床消化器内科* 20:295-302, 2005
- 7) 井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 宇都浩文, 坪内博仁: HGF による劇症肝炎の治療 - トランスレーショナルリサーチの現況 -. *最新医学* 60:830-836, 2005
- 8) 井戸章雄, 宇都浩文, 坪内博仁: 肝細胞増殖

因子 HGF を用いた最新の臨床展開. バイオサイエンスとインダストリー 63:167-170, 2005

2. 学会発表

- 1) 井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 坪内博仁: 組み換え型ヒト HGF の臨床応用－医師主導型治験としての取り組み. 第 41 回日本肝臓学会総会, 2005
- 2) 井戸章雄, 森内昭博, 坪内博仁: 劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子による第 I・II 相臨床試験への取り組み. 第 9 回日本肝臓学会大会, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

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/機能変化に関する研究

研究協力者 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 再生医療研究室長

研究要旨: 増殖ヒト肝内胆管上皮細胞 (HIBEC) の再分化機構を検討する目的で、HIBEC の *in vitro* 分枝管腔様構造形成および肝細胞化生誘導アッセイ法の確立を試みた。HIBEC single cell suspension ないし spheroid(集塊) を、Matrigel+collagen I 混合ゲル内で EGF ないし HGF 添加にて培養することで分枝索状構造が形成された。また HIBEC を無血清, Dexamethasone, 添加培地を用いて Laminin コート dish 上で培養することで、albumin ならびに acute phase proteins mRNA など肝細胞特異的転写産物の誘導が生じた。細胞外マトリックスによって誘導される両過程に共通した transcriptome の変化は、HIBEC の増殖相と再分化相を境界づけるものと考えられた。

A. 研究目的

ヒト肝内胆管細胞の分枝管腔様構造形成一胆管再生ならびに、肝細胞への分化ないし化生メカニズムを細胞生物学-分子生物学的に解析し、PBC における破壊性胆管炎による胆管消失および胆管再生療法の分子標的を明らかにする。

B. 研究方法

1. HIBEC single cell suspension ないし spheroid(集塊) を、Matrigel+collagen I 混合ゲル内で各種増殖因子添加にて培養し、分枝索状構造形成能を評価した。
2. HIBEC を無血清, Dexamethasone, 添加培地を用いて Laminin コート dish 上で培養することで、albumin ならびに acute phase proteins mRNA など肝細胞特異的転写産物の誘導が生じるか検討した。

C. 研究結果

1. HIBEC を 5% 仔牛血清プラス EGF ないし HGF の存在下、Matrigel+collagen I 混合ゲル内で培養すると、分枝管腔様索状構造が形成された。また 2. HIBEC を無血清培地にて Laminin コート dish 上で培養すると、albumin ならびに胆管マーカー-cytokeratin 7/19 mRNA の発現上昇が認められた。それぞれに共通した刺激である、ECM による $\beta 1$ -integrin の活性化を介して、単層培養下では HIBEC に a. putative mesenchymal markers (osteopontin, PDGFRA etc.), b. MHC II, c. albumin ならびに acute phase reactants mRNA の発現亢進が生じ、そ

の一部は 5% 仔牛血清添加にて抑制された。3 次元索状構造に特徴的な遺伝子変化を 1 にて観察した。

D. 考察

終末分化した HIBEC は炎症局所で増殖相へ変化すると考えられるが、この後 ECM 由来の刺激により遺伝子発現上 ductular hepatocytoid state を経て、さらに組織局所のサイトカインならびに増殖因子の影響下、胆管分化、肝細胞分化へと誘導されることが示唆された。

E. 結論

HIBEC の増殖相と再分化相を境界づける transcriptome の変化の一部は細胞外マトリックスによって誘導されるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y, Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Migita K, Yatsushashi H and Ishibashi H: Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF- κ B and -MAPK signaling pathways. Liver International, (in press)

2. 学会発表

- 1) 小森敦正, 横山照史, 瀧井康, 上平幸史, 下田慎治, 中村稔, 藤岡ひかる, 石橋大海: 培養ヒト肝内胆管細胞における遺伝子発現パターンの多様性. 第41回日本肝臓病学会総会. 大阪, 2005. 6. 17
- 2) 小森敦正, 横山照史, 藤原紳祐, 森剛志, 中村稔, 藤岡ひかる, 右田清志, 八橋弘, 石橋大海: ヒト肝内胆管細胞による肝再生とその修飾に関する基礎的研究. 第13回浜名湖シンポジウム, 2005. 12. 23

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)
なし

難治性肝疾患に対する再生医療の可能性

分担研究者 石川 文彦 九州大学医学研究院病態修復内科学 特任助手

研究要旨： 21世紀の新しい医療として期待が寄せられる再生医療の実現において、マウスの幹細胞研究をもとに臨床応用を実施することは危険を含み、ヒト幹細胞を用いた実験レベルでの評価系が求められてきた。われわれは、ヒト幹細胞を新規開発免疫不全マウスにおいて評価するアッセイシステムを確立し、肝細胞、膵β細胞、心筋細胞など、様々な組織を構成する細胞の再生能を評価するとともに、そのメカニズムの同定を行うことに成功した。

A. 研究目的

ヒト幹細胞の生体内における造血、免疫、再生能のすべてを鋭敏に評価する新しいアッセイシステムの確立および胚葉を超えた造血組織由来幹細胞多能性の解析とその機序の解明を研究目的とした。

B. 研究方法

scid 変異と IL2 受容体 γ 鎖 null 変異をバッククロスすることによって新規免疫不全マウス (NOD/SCID/IL2 γ KO マウス) を作製した。また、ヒト臍帯血由来造血幹細胞を免疫不全マウスに移植した際の、免疫不全マウス体内における非造血細胞への分化能力の評価を行った。再生の機序を明確にするために、マウス細胞においては、GFP/CFP 移植、ヒト細胞においては、double FISH 法の開発を行った。

C. 研究結果

純化した 1000 個から 10000 個の造血幹細胞を移植することで、免疫不全マウス体内において、B cell, T cell, NK cells, NKT cell, 樹状細胞など、全ての免疫担当細胞が再構築され、これまでのアッセイシステムと比較しても、最も効率の良いヒト幹細胞の評価システムといえる。分化したヒト免疫担当細胞は、抗原特異的抗体の産生などにおいて、機能的にも協同することが分かった。一方、再生能の解析においては、臍帯血由来細胞からインスリン産生細胞などの内胚葉系細胞が再生されることがわかった。一方、中胚葉系細胞においては、心筋を例に、その再生をマウス細胞、ヒト細胞を用いて証明した。再生の機序については、インスリン産生細胞について

は、分化／細胞融合の両者が混在、心筋細胞については、細胞融合が主たる機序であると結論づけた。

D. 考察

純化したヒト正常造血幹細胞の新しいアッセイシステムの確立に成功した。ヒト免疫系を有するマウスモデルは、造血、免疫、腫瘍など幅広い分野に応用されると期待される。今年度、内胚葉系において、膵β細胞の再生において、造血組織の有する能力と再生の機序について明らかとした。

E. 結論

ヒト免疫系を有するマウスの作製は、ヒト造血幹細胞に関する研究だけでなく、ヒト造血組織の有する再生能やその再生機序の同定においてもきわめて有用であり、今後のトランスレーショナルリサーチに応用可能であることが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikawa F, Harada M et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor $\{\gamma\}$ chainnull mice. Blood 106:1565-1573, 2005
- 2) Yoshida S, Ishikawa F, Ishibashi H, Harada M, et al. Human cord blood-derived cells generate insulin-producing cells in vivo. Stem Cells 23: 1409-1416, 2005
- 3) Ishikawa F, Harada M et al. Purified human

hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion. FASEB J (in press)

2. 学会発表

- 1) Ishikawa F. National Institute of Health (Bethesda, MD, USA) Invited seminar “Humanized Mouse Session”, Meeting report in Journal of Experimental Medicine, 2005. 6. 13
- 2) Ishikawa et al. 3rd International Symposium for Stem Cell Research (San Francisco, CA, USA) “ADAPTIVE HUMAN HEMATOPOIETIC- AND IMMUNE SYSTEMS IN NOD-SCID/IL2RGNUL MICE” , 2005. 6. 24
- 3) 石川文彦: Studying human stem cells in NOD-scid/IL2r γ KO mice. 第 67 回日本血液学会総会, シンポジウム. 2005. 9. 17
- 4) 石川文彦: 共焦点顕微鏡を用いた再生医療. 第 50 回日本顕微鏡学会, 医学生物系シンポジウム. 2005. 11. 2

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

No.	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	<u>Ishibashi H</u> , <u>Shimoda S</u> , <u>Gershwin ME</u>	The immune response to mitochondrial autoantigens	Seminars in Liver Disease	25(3)	337-346	2005
2	Mao TK, Lian ZX, Selmi C, Ichiki Y, Ashwood P, Ansari AA, Coppel RL, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , <u>Gershwin ME</u>	Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis	Hepatology	42(4)	802-808	2005
3	Ichiki Y, Bowlus CL, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , Vierling JM, <u>Gershwin ME</u>	T cell immunity and graft-versus-host disease (GVHD)	Autoimmun Rev	5(1)	1-9	2006
4	Ichiki Y, Aoki CA, Bowlus CL, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , <u>Gershwin ME</u>	T cell immunity in autoimmune hepatitis	Autoimmun Rev	4(5)	315-321	2005
5	<u>Yokoyama T</u> , <u>Komori A</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Kamihira T</u> , <u>Shimoda S</u> , <u>Mori T</u> , <u>Fujiwara S</u> , <u>Koyabu M</u> , <u>Taniguchi K</u> , <u>Fujioka H</u> , <u>Migita K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Ishibashi H</u>	Human intra-hepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF- κ B and -MAPK signaling pathways	Liver International		(in press)	2006
6	<u>Nakamura M</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Ito M</u> , <u>Komori A</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Shimizu-Yoshida Y</u> , <u>Koyabu M</u> , <u>Matsuyama M</u> , <u>Mori T</u> , <u>Kamihira T</u> , <u>Daikoku M</u> , <u>Migita K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Nozaki N</u> , <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u>	Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis	J Autoimmun	26(2)	138-145	2006
7	<u>Takii Y</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Ito M</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Komori A</u> , <u>Shimizu-Yoshida Y</u> , <u>Nakao R</u> , <u>Kusumoto K</u> , <u>Nagaoka S</u> , <u>Yano K</u> , <u>Abiru S</u> , <u>Ueki T</u> , <u>Matsumoto T</u> , <u>Daikoku M</u> , <u>Taniguchi K</u> , <u>Fujioka H</u> , <u>Migita K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Nakashima M</u> , <u>Harada M</u> , <u>Ishibashi H</u>	Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis	Lab. Invest	85(7)	908-920	2005
8	<u>Nakamura M</u> , <u>Shimizu-Yoshida Y</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Komori A</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Ueki T</u> , <u>Daikoku M</u> , <u>Yano K</u> , <u>Matsumoto T</u> , <u>Migita K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Ito M</u> , <u>Masaki N</u> , <u>Adachi H</u> , <u>Watanabe Y</u> , <u>Nakamura Y</u> , <u>Saoshiro T</u> , <u>Sodeyama T</u> , <u>Koga M</u> , <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 Hepatology	42(3)	386-392	2005
9	Wang AP, <u>Migita K</u> , <u>Ito M</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Daikoku M</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Komori A</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Ishibashi H</u>	Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis	J Autoimmun	25(1)	85-91	2005
10	<u>Kamihira T</u> , <u>Shimoda S</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Kawano A</u> , <u>Handa M</u> , <u>Ishibashi H</u> , <u>Gershwin ME</u> , <u>Harada M</u>	Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells: Implications for biliary-specific diseases	Hepatology	41(1)	151-159	2005

11	<u>Migita K</u> , <u>Maeda Y</u> , <u>Abiru S</u> , <u>Komori A</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Eguchi K</u> , <u>Ishibashi H</u>	Peroxynitrite-mediated matrix metalloproteinase-2 activation in human hepatic stellate cells	FEBS Lett	579 (14)	3119-3125	2005
12	<u>Migita K</u> , <u>Maeda Y</u> , <u>Abiru S</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Komori A</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Mori T</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Eguchi K</u> , <u>Ishibashi H</u>	Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells	Life Sci		(in press)	2006
13	<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
14	<u>Kusumoto K</u> , <u>Ido A</u> , <u>Moriuchi A</u> , <u>Katsura T</u> , <u>Kim ID</u> , <u>Takahama Y</u> , <u>Numata M</u> , <u>Kodama M</u> , <u>Hasuike S</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Uto H</u> , <u>Inui K</u> , <u>Tsubouchi H</u>	Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats	Int J Mol Med	17(3)	503-509 (in press)	2006
15	<u>Uto H</u> , <u>Ido A</u> , <u>Kusumoto K</u> , <u>Hasuike S</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Hayashi K</u> , <u>Yamagishi T</u> , <u>Gohda E</u> , <u>Tsubouchi H</u>	Development of a rapid semi-quantitative immunochromatographic assay for serum hepatocyte growth factor and its usefulness in acute liver failure	Hepatol Res	33	272-276	2005
16	<u>Hasuike S</u> , <u>Ido A</u> , <u>Uto H</u> , <u>Moriuchi A</u> , <u>Tahara Y</u> , <u>Numata M</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Hori T</u> , <u>Hayashi K</u> , <u>Tsubouchi H</u>	Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation of hepatic oval cells and possibly promotes the differentiation in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats	J Gastroenterol Hepatol	20(11)	1753-1761	2005
17	<u>Matsushita S</u> , <u>Liu T-Y</u> and <u>Uemura Y</u>	Adjuvants that enhance Th2 or Tr responses	Allergol Int	54(4)	507-513	2005
18	<u>Kato N</u> , <u>Ohyama H</u> , <u>Nishimura F</u> , <u>Matsushita S</u> , <u>Takashiba S</u> , <u>Murayama Y</u>	Role of helper T cells in the humoral immune responses against 53-kDa outer membrane protein from Porphyromonas gingivalis	Oral Microbiol Immunol	20(2)	112-117	2005
19	<u>Liu T</u> , <u>Kohsaka H</u> , <u>Suzuki M</u> , <u>Takagi R</u> , <u>Hashimoto K</u> , <u>Uemura Y</u> , <u>Ohyama H</u> , <u>Matsushita S</u>	Positional Effect of Amino Acid Replacement on Peptide Antigens for the Increased IFN- γ Production from CD4T cells	Allergol Int	54(1)	117-122	2005
20	<u>Ohyama H</u> , <u>Ogata K</u> , <u>Takeuchi K</u> , <u>Namisato M</u> , <u>Fukutomi Y</u> , <u>Nishimura F</u> , <u>Naruishi H</u> , <u>Ohira T</u> , <u>Hashimoto K</u> , <u>Liu T</u> , <u>Suzuki M</u> , <u>Uemura Y</u> , <u>Matsushita S</u>	Polymorphism of the 5' flanking region of the IL-12 receptor beta 2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional activity	J Clin Pathol	58(7)	740-743	2005
21	<u>Yoneyama H</u> and <u>Ichida T</u>	Recruitment of dendritic cells to pathological niches in inflamed liver	Med Molecular Morphol	38(3)	136-141	2005
22	<u>Miyakawa R</u> , <u>Ichida T</u> , <u>Yamagiwa S</u> , et al	Hepatic natural killer and natural killer T cells markedly decreased in two cases of drug-induced fulminant hepatic failure rescued by living donor liver transplantation	J Gastroenterol Hepatol	20(7)	1126-1130	2005
23	<u>Fukumoto M</u> , <u>Ono M</u> , <u>Masuda H</u> , <u>Ogawa Y</u> , <u>Nemoto Y</u> , <u>Onishi S</u> , <u>Saibara T</u>	In vivo imaging of fatty acid metabolism in the liver: using semiquantitative 123I-BMIPP liver scan	Hepatol Res		(in press)	2006
24	<u>Honda M</u> , <u>Kawai H</u> , <u>Shirota Y</u> , <u>Yamashita T</u> , <u>Takamura T</u> , <u>Kaneko S</u>	cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation	J Autoimmun	25	133-140	2005

25	Tsuji H, Hiramatsu K, Minato H, Kaneko S, Nakanuma Y	Auxiliary partial orthotopic liver transplantation with de novo autoimmune hepatitis in the allograft and leftover primary biliary cirrhosis in the native liver	Semin Liver Dis	25(3)	371-377	2005
26	Honda M, Kawai H, Shirota Y, Yamashita T, Kaneko S	Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis	Am J Gastroenterol	100(9)	2019-2030	2005
27	Harada K, Isse K, Nakanuma Y	Interferon- γ accelerates NF- κ B activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligands interaction	J Clin Pathol		(in press)	2006
28	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	41(6)	1329-1338	2005
29	KiTa H	PBC and eosinophilia: New insight from autoantibody response	Hepatol Res	32	12-13	2005
30	KiTa H	A role of NKT cells in HCV infection and development of hepatocellular carcinoma: Are they protective or destructive?	Hepatol Res	32	197-199	2005
31	KiTa H	Family study in PBC as a clue to the possible involvement of genetic and environmental factors	Hepatol Res	33	5-6	2005
32	Amano K, Leung PSC, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, Suen YF, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Matsuura E, Coppel RL, Gershwin ME	Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic and food additive, 2-octynoic acid	J Immunol	174(9)	5874-5883	2005
33	Watanabe T, Yamori M, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y	CD4+CD25+ T cells regulate colonic localization of CD4 T cells reactive to a microbial antigen	Inflamm Bowel Dis	11(6)	541-550	2005
34	Taffetani S, Ueno Y, Meng F, Venter J, Francis H, Glaser S, Alpini G, Patel T	Tannic Acid Inhibits Cholangiocyte Proliferation after Bile Duct Ligation via a Cyclic Adenosine 5', 3'-Monophosphate-Dependent Pathway	Am J Pathology	166(6)	1671-1679	2005
35	Glaser S, Alvaro D, Francis F, Ueno Y, Marucci L, Benedetti A, Marzioni M, De Morrow, S, Mancino MG, Phinizy JL, Reichenbach R, Fava G, Summers R, Venter J, Alpini G	Beta 1 and Beta 2 adrenergic receptor agonists prevent bile duct injury induced by adrenergic denervation by increased cAMP levels and activation of Akt	Am J Physiology		(in press)	2006
36	Moritoki Y, Ueno Y, Kanno A, Yamagiwa Y, Fukushima K, Shimosegawa T	The limited role of bone marrow cells in experimental cholestatic ductal hyperplasia	Liver International		(in press)	2006
37	Marzioni M, Francis H, Benedetti A, Ueno Y, Fava G, Venter J, Reichenbach R, Mancino MG, Summers R, Alpini G, Glaser S	Ca-dependent cytoprotective effects of urso-and tauroursodeoxycholic acid on the biliary epithelium in a rat model of cholestasis and loss of bile ducts	Am J Pathology	168(2)	398-409	2006
38	Fukushima K, Ueno Y	The bioinformatic approach for understanding the heterogeneity of cholangiocytes	World J Gastroenterology		(in press)	2006
39	Meng F, Yamagiwa Y, Ueno Y, Patel T	Over-expression of Interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes	J Hepatol		(in press)	2006
40	Tamai K, Fukushima K, Ueno Y, Moritoki Y, Yamagiwa Y, Kanno N, Jefferson DM, Shimosegawa T	Differential expressions of aquaporin proteins in human cholestatic liver diseases	Hepatol Res	34	99-103	2006

41	Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Ueno Y, Meininger CJ, Franchitto A, Onori P, Marzioni M, Taffetani S, Fava G, Stoica G, Venter J, Reichenbach R, De Morrow S, Summers R, Alpini G	Vascular endothelial growth factor stimulates rat cholangiocyte proliferation via an autocrine mechanism	Gastroenterology		(in press)	2006
42	Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, Masuda J, Hazama H, Kinoshita H, Ohnita K, Mizuta Y, Tanioka H, Imanishi T, Kohno S	Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend on the "phase" of the disease?	Liver Int	25(2)	317-324	2005
43	Omagari K, Kadokawa Y, Nakamura M, Akazawa S, Ohba K, Ohnita K, Masuda J, Ishibashi H, Mizuta Y, Kohno S	IgA class antibodies to 2-oxo-acid dehydrogenase complex are not predictive markers of histopathological progression in primary biliary cirrhosis	Autoimmunity		(in press)	2006
44	Ishikawa F, Yasukawa M, Lyons B, Yoshida S, Miyamoto T, Yoshimoto G, Watanabe T, Akashi K, Shultz LD, Harada M	Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor (gamma) chainnull mice	Blood	106(5)	1565-1573	2005
45	Yoshida S, Ishikawa F, Kawano N, Shimoda K, Nagafuchi S, Shimoda S, Yasukawa M, Kanemaru T, Ishibashi H, Shultz LD, Harada M	Human cord blood-derived cells generate insulin-producing cells in vivo	Stem Cells	23(9)	1409-1416	2005
46	Ishikawa F, Harada M et al	Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion	FASEB J		(in press)	2006
47	Haruta I, Hashimoto E, Kato Y, Miyakawa H, Shibata N, Kobayashi M, Shiratori K	Intrahepatic biliary epithelial cell damage and inflammation in portal tract in association with chronic colitis-harboring TCR β ^{-/-} mice	Hepatol Res		(in press)	2006
48	Haruta I, Hashimoto E, Kato Y, et al	Lipoteichoic acid may affect the pathogenesis of bile duct damage in primary biliary cirrhosis	Gut	54	A12	2005

平成17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	病因解析研究部長
	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	鹿児島大学大学院・消化器疾患・生活習慣病学	教授
	松下 祥	埼玉医科大学・免疫学講座	教授
	松口 徹也	鹿児島大学大学院・発生発達成育学講座	教授
	市田 隆文	順天堂大学医学部附属静岡病院・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・内科学講座	講師
	上野 義之	東北大学大学院・消化器病態学	講師
	田中 篤	帝京大学医学部・内科学講座	講師
	原田 憲一	金沢大学大学院・形態機能病理学	講師
	喜多 宏人	自治医科大学・消化器内科	助手
	松浦 栄次	岡山大学大学院・細胞化学分野	助教授
下田 慎治	九州大学大学院・病態修復内科学	助手	
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	機能形態研究部長
	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	再生医療研究室長
	松本 武浩	長崎大学大学院・医療情報部	助教授
	酒井 浩徳	国立病院機構九州医療センター・消化器科	医長
	渡部 幸夫	国立病院機構相模原病院・消化器科	地域医療・研修部長
	中村 陽子	国立病院機構相模原病院・消化器科	内科医師
	大曲 勝久	長崎大学大学院・消化器病態制御学	講師
	石川 文彦	九州大学大学院・病態修復内科学	特任助手
	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
	恒吉 正澄	九州大学大学院・形態機能病理学	教授
	木村 泰彦	香川大学医学部・第三内科	助手
	栗原 毅	東京女子医科大学附属成人医学センター	助教授
	橋本 悦子	東京女子医科大学・消化器内科	助教授
	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
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

厚生労働省科学研究費補助金 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」

平成17年度 第1回班会議プログラム

期 日 : 平成17年7月7日(木)13:30
~7月8日(金)11:50
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

7月7日(木) 13:30 - 18:00

13:30 - 13:45 開会の辞

研究計画と今年度の方針 主任研究者 石橋 大海

13:45 - 14:45

I. 治療の現状と長期経過 座長 石橋 大海

- 1) 自己免疫性肝炎治療の現状と最善治療への模索 — 国立病院機構肝臓ネットワーク集計から—
国立病院機構相模原病院・消化器科 渡部 幸夫
- 2) 原発性胆汁性肝硬変に対する治療方針の現状把握のための調査 — 第2報 —
肝臓学会東部会評議委員に対するアンケート調査および西部会評議員に対するアンケート
調査を含めたまとめ
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 の長期経過: 治療による病態の変遷
東京女子医科大学・消化器病センター 橋本 悦子
- 4) PBC の長期経過と予後予測マーカー(国立病院機構肝疾患共同研究班のまとめ)
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) 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

14:45 - 15:45

II. 胆管障害とその修復(1) 座長 西原 利治

- 6) 原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate 療法の効果と問題点
東京女子医科大学附属成人医学センター消化器内科 栗原 毅