

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**

平成 15 年度 ～ 平成 17 年度

総合研究報告書

主任研究者

石橋 大海

平成 18 (2006) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 1
主任研究者 石橋大海

II. 分担・協力研究報告

1. 自己免疫性肝炎の現状と治療について 15
研究協力者 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 19
研究協力者 酒井浩徳
3. PBCの進展予測におけるIgAクラス抗2-OADC抗体の役割に関する研究 23
研究協力者 大曲勝久
4. PBCの発症、進展に関与する分子の探索 25
分担研究者 右田清志
5. PBC進展メカニズムの組織学的解明：胆管消失と線維化について 27
研究協力者 恒吉正澄
6. 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
応用に関する研究 29
分担研究者 金子周一
7. 原発性胆汁性肝硬変に対するEBMの導入 31
分担研究者 西原利治
8. 原発性胆汁性肝硬変の予後予測マーカーと分子標的の同定 34
分担研究者 中村 稔
9. (1)生体肝移植を受けた原発性胆汁性肝硬変のprofileに関する研究
(2)原発性胆汁性肝硬変の進行における自然免疫応答の関与の解明とその制御による
新規治療法開発に関する研究 38
分担研究者 市田隆文
10. 原発性胆汁性肝硬変におけるPPAR α の発現 43
分担研究者 伊東正博
11. 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 - 46
分担研究者 原田憲一
12. PBCの病態形成におけるWntシグナル伝達の関与 50
分担研究者 田中 篤

13. 胆管細胞の Bioinformatic 法を用いた解析	52
分担研究者 上野義之	
14. Th1/Th2 バランス制御法の開発：インバリアント NKT 細胞亜分画による制御	55
分担研究者 松下 祥	
15. 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・臨床応用に関する研究	63
分担研究者 若月芳雄	
16. PBC における CD4 陽性 T 細胞を介した免疫制御	66
分担研究者 下田慎治	
17. 自己免疫性肝疾患における細胞性免疫応答の解析と治療応用に関する研究	68
分担研究者 喜多宏人	
18. PBC モデルマウスの作製に関する研究	71
分担研究者 松浦栄次	
19. 新規 PBC 動物モデルを用いた胆道炎発症機序の解析	74
分担研究者 松口徹也	
20. 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、再発に関する研究 ...	76
分担研究者 兼松隆之	
21. 末期肝硬変に対する肝細胞増殖因子(HGF)の臨床応用	79
分担研究者 坪内博仁	
22. 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	82
研究協力者 小森敦正	
23. ヒト幹細胞を用いた肝再生	84
研究協力者 石川文彦	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	86
IV. 参考資料	
・平成15年度 班員名簿	93
平成15年度 第1回班会議プログラム	94
平成15年度 第2回班会議プログラム	96
・平成16年度 班員名簿	99
平成16年度 第1回班会議プログラム	100
平成16年度 第2回班会議プログラム	103
・平成17年度 班員名簿	106
平成17年度 第1回班会議プログラム	107
平成17年度 第2回班会議プログラム	110

I . 総括研究報告

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

主任研究者 石橋 大海（独）国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：難治性自己免疫性肝疾患である原発性胆汁性肝硬変（PBC）および自己免疫性肝炎（AIH）の画期的治療法の開発に関する臨床研究を行った。治療法の現状の分析にて現存治療法の有効性・無効性を明らかにし、薬剤の有効性を判定する方法を開発した。また、長期予後を改善するための診断、予後予測、積極的治療対象となる患者の選別のためのマーカーを同定し、測定系を確立した。基礎的検討によって、免疫担当細胞の制御、経口抗原投与による免疫制御の可能性、肝再生療法、細胞移植の手掛かりをつかんだ。末期肝硬変への組換えヒト HGF の臨床応用については、薬物動態、安全性および薬理試験を終えた。今後、治療法開発の点で有用と思われる動物モデルを4種開発中である。直ぐに実用化できる治療法の開発には至らなかったものの、薬剤の開発に関する3件の特許を申請し、90編の英文論文を纏めた。また、何よりも我が国では少ないこの領域の研究者のネットワークを形成し、今後この領域の研究の方向性が定めることができた。具体的な成果は以下の通りである。

- 1) AIH, PBC 治療の現状を把握し、長期予後を更に改善するためのエビデンスを集積した。
- 2) 発現遺伝子プロファイル解析による診断法の確立の可能性を明確にし、初期の診断および治療法の開発に重要な知見となる初期に変動する分子(群)を明らかにした。
- 3) PBC 症例の中で抗ミトコンドリア抗体陰性症例を診断可能な特異的診断マーカーの測定系を確立した。
- 4) PBC の治療薬として現在使用されているウルソ（UDCA）の有効性を確認し、UDCA が無効な症例の判別マーカーを同定した。
- 5) PBC の治療薬として、フィブラート系薬剤が有効であることを確認した。
- 6) UDCA 抵抗性かつ bezafibrate 抵抗性の難治性 PBC に対する新たな治療法開発に繋がるプロテオミクスと分子 imaging という二つの最新技術を駆使する手法を開発した。
- 7) PBC 症例の中で肝移植が必要となるまで進展する予後不良症例を判別する検査マーカーを同定し測定系を確立した。
- 8) PBC 症例の治療薬開発のターゲットとなる分子を同定した；①TLR4 ②PPAR α ③PPAR γ リガンド。
- 9) PBC で障害のターゲットとなる胆管細胞の細胞生物学的特性を明らかにし、胆管制御による肝再生療法の糸口をつかんだ。
- 10) 免疫制御による自己免疫性肝疾患の治療法開発の糸口をつかんだ；①自然免疫応答の制御による PBC 進展阻止、②ヒト iNKT 細胞サブセットのバランス制御による、人為的 Th1/Th2 応答制御の可能性③自己反応性 T 細胞, NK T 細胞, ④制御性樹状細胞, 調節性 T 細胞, 11) 経口からの抗原投与と、抗原特異的な T 細胞の移入による抗原特異性未知肝炎の治療の基礎的データが得られた。
- 12) 末期肝硬変への組換えヒト HGF の臨床応用を目指して、薬物動態、安全性および薬理試験を行った。
- 13) PBC 肝内への肝細胞, stem/progenitor cell 移植による肝再構築の可能性をつかんだ。
- 14) 純化したヒト臍帯血, 骨髄由来幹細胞から肝細胞が再生することを明らかにした。
- 15) 発症機序の解明, 病態解析, 治療法の開発に必須となる新たな動物モデル2種を開発し、別に2種開発中である。既存の動物モデル1種は薬剤評価に有用であることを確認した。

分担研究者：

中村 稔（独）国立病院機構長崎医療センター
右田 清志（独）国立病院機構長崎医療センター
伊東 正博（独）国立病院機構長崎医療センター
兼松 隆之 長崎大学大学院医歯薬総合研究科
坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
松下 祥 埼玉医科大学
松口 徹也 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
市田 隆文 順天堂大学医学部付属静岡病院

西原 利治 高知大学消化器病態学
金子 周一 金沢大学大学院医学系研究科
若月 芳雄 京都大学大学院医学系研究科
上野 義之 東北大学大学院消化器病態学
田中 篤 帝京大学医学部内科学
原田 憲一 金沢大学大学院形態機能病理学
喜多 宏人 自治医科大学医学部
松浦 栄次 岡山大学大学院医歯学総合研究科
下田 慎治 九州大学医学研究院病態修復内科学

研究協力者

小森 敦正	(独)国立病院機構長崎医療センター
大黒 学	(独)国立病院機構長崎医療センター
八橋 弘	(独)国立病院機構長崎医療センター
藤岡ひかる	(独)国立病院機構長崎医療センター
道免 和文	(独)国立病院機構長崎医療センター
松本 武浩	長崎大学大学院・医療情報部
酒井 浩徳	九州医療センター・消化器科
渡部 幸夫	国立相模原病院・消化器科
中村 陽子	国立相模原病院・消化器科
中沼 安二	金沢大学大学院形態機能病理学
恒吉 正澄	九州大学医学研究院・形態機能病理学
相島 慎一	国家公務員共済組合連合会浜の町病院病理
井戸 章雄	京都大学医学部・探索医療センター
山本 匡介	佐賀医科大学・内科
大曲 勝久	長崎大学大学院・消化器病態制御学
石川 文彦	九州大学大学院・病態修復内科学
橋本 悦子	東京女子医科大学・消化器内科
栗原 毅	東京女子医科大学・成人病センター
木村 泰彦	香川医科大学・第三内科

A. 研究目的

自己免疫肝疾患の一つである原発性胆汁性肝硬変(PBC)は慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患であり、典型例では肝硬変から肝不全に至る。今までに、PBCやAIHに関する多くの研究がなされてきたが、未だその原因は明らかではなく、究極的には肝移植以外には生命を救うことができない。また、進行した段階では骨粗鬆症やそれに伴う骨折あるいは食道静脈瘤の破裂などQOLの低下も著しい。また、自己免疫性肝炎(AIH)患者の一部はステロイド抵抗性で肝不全へ進行する予後不良の疾患である。さらに免疫抑制薬などの治療薬による副作用も大きな問題である。このように難治性肝疾患であるPBCとAIHには、新たな画期的治療法の開発が強く望まれている。また、PBCとAIHは互いに重複して発症したり、また、原発性硬化性胆管炎を合併したりと、診断困難な境界例と思われる症例も少なからず存在するため、有効な治療法を開発するうえでも従来の診断基準に加えて病態に基づいた的確な診断法の確立が必要である。特に、進行性の予後不良群と非進行性の予後良好群を区別する早期診断マーカーを同定することや両群間で異なる遺伝子発現パターンを同定し、これに基づいた新しい分子標的治療法を開発することは、難治性肝疾患の診療・研究に携わる我々に課せられた責務である。また、免疫異常の本態の解明とそれに基づいた免疫療法の開発も、自己免疫性疾患一般に共通した最も重要なテーマである。

本研究の目的は、難治性自己免疫性肝疾患であるPBCとAIHの画期的治療法を開発することである。そのために、①従来の診断基準では診断困難な症例にも病態に応じた適正な診断と治療ができ

るように、血清や肝臓生検組織を用いた詳細な診断法を確立する。②個々の症例の予後を予測あるいは規定する因子、治療に対する反応性や病態の進行を規定する宿主因子を最新のLCM・DNAマイクロレイ・SNPsなどの分子生物学的手法を駆使して同定する。③予後不良群に特徴的に発現している分子を標的とした新しい分子標的治療法を開発する。④病因と密接に関係した自己抗原に対しては、特異的免疫療法を開発する。⑤臨床試験実施のための基盤整備、動物モデルを用いた基礎的検討を行なうとともに、臨床応用可能なものから臨床試験を開始する。

B. 研究方法

難病の画期的な治療法を短期間で開発することには困難が予想される。また、国内外の研究者間でも、実用化近くまで開発されている本疾患の治療法はみられない。そのため、3年間の研究期間に、今後重点的に開発していくべき方向性を明らかにすることを当初の目標とした。

具体的には、現行の治療法の問題点を明らかにし、現在他の疾患に使用されている治療法の中から、PBCやAIHへの臨床応用が期待できる治療法に着目し、その臨床試験を検討する。一方、副作用がない画期的な治療法の開発のためには、本疾患の病態の解明が必須であり、そのための基礎的研究を、疾患早期に適応する治療法と進行期あるいは末期に適応する治療法に分けて並行して重点的に進める。

以下に挙げる具体的研究課題について、それぞれの領域を得意とする分担研究者、研究協力者が担当し、計画を推進することとした。

具体的研究課題は以下の通りである。

[I] 現行治療法の検証

1) NHO 肝疾患政策医療ネットワーク登録のPBC患者の解析および肝臓専門医(日本肝臓学会評議員)に対してのアンケート調査によるPBC治療法の実態調査(酒井浩徳, 石橋大海)。

2) NHO 肝疾患政策医療ネットワークを用いたAIH患者の解析(渡部幸夫, 石橋大海)。

3) PBCに対する生体肝移植症例について経過の検討(恒吉正純, 市田隆文)

[II] 確定診断マーカーの開発

1) PBC 特異的抗核膜抗体(gp210 抗体など)の測定系の確立(中村 稔)

2) 包括的遺伝子解析(ゲノミクス)手法の導入による、自己免疫性肝疾患の病態診断、治療の選択に寄与する診断法の開発を行う基盤研究(金子周一)

[III] 既に他の疾患に対して臨床応用が開始されている治療法や薬剤を用いた臨床試験(西原利治,

上野義之, 石橋大海)

[IV] 経過不良要因, 現行治療法による治療抵抗性の解析 (中村 稔, 右田清志, 伊東正博)

[V] 治療のターゲットとなる分子標的の研究

1) 発症, 病態形成に関わる分子標的 (TLR) の解析 (右田清志, 伊東正博, 原田憲一)

2) 原発性胆汁性肝硬変の病態形成における Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路の関与の解析 (田中 篤)

[VI] 肝内胆管細胞の遺伝子発現, プロテオーム解析による胆管障害・胆管再生の研究 (上野義之, 小森敦正)

[VII] 画期的治療法の基礎的検討

1) 免疫担当細胞の制御 (市田隆文, 喜多宏人, 下田慎治)

2) 特異的免疫療法 (ペプチドワクチン, 植物経口ワクチン) の開発 (松下 祥, 松口徹也, 若月芳雄)

3) 肝臓移植法の向上, 肝細胞移植法の開発 (兼松隆之)

4) 末期肝硬変に対する組換えヒト HGF の臨床応用 (坪内博仁)

5) 肝細胞再生治療法の開発 (石川文彦)

[VIII] 画期的治療法の開発のためのモデル動物の開発

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたっては「臨床研究に関する倫理指針」に則り, 各実施施設の倫理委員会で厳正な審査を経た後に準備をすすめて, 患者から十分なインフォームドコンセントを得るとともに, 登録においては匿名化する. 遺伝子解析に関しては, 文部科学省, 厚生労働省および科学技術省が共同して策定した「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」(2001年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守し, 患者より遺伝子情報を得るための検体を得る施設においては各施設で倫理委員会に諮り許可を得る. 動物実験を行なう場合は, 動物愛護に配慮する.

C. 研究結果

[I] 現行治療法の検証

1) PBC 治療法の実態調査

多くの症例が長期間進行することなく安定した経過をたどることが明らかであるが, 一部 (約2割) は進展して肝硬変から肝不全に至り, 肝移植を必要とする病態に至る. 肝臓専門医を対象としたアンケート調査の結果, PBC の治療に関して, 一定の見解がない現状が明らかとなった. 従って治療ガイドラインの確立が望まれる結果であった (酒井浩徳, 中村, 石橋).

2) NHO 肝疾患政策医療ネットワーク (L-net) を用いた自己免疫性肝炎 (AIH) 患者の解析

肝疾患ネットワーク登録の多数例の解析で以下のエビデンスを得ることができた. ①AIH ではステロイド初期投与量は十分な量が予後をよくする. ②初期治療で完全寛解を得ること, その後はステロイド剤を早期に中断せず長期に少量投与し, 肝炎再燃をできるだけ少なくすることが重要である. ③不十分な治療で肝硬変に至る症例が存在する. ④AIH 再燃発症例ではステロイド剤の治療期間をより長くしていくことが望ましい.

希少疾患である AIH の NHO 肝疾患ネットワーク参加施設における全国集計と予後調査は AIH 治療の現状把握をする意味で極めて重要な資料となった. AIH 治療の現状を把握し, 長期予後を更に改善するためのエビデンスが集積できた点で今後の AIH 治療指針作成に有意義な研究と考える (渡部, 石橋).

3) 原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植症例について経過の検討

移植に至った症例の臨床的背景とともに摘出肝を病理形態学的に検討した結果, PBC の症例の他の原因による肝硬変との相違がみられた. PBC の進展メカニズムの解明, および新たな治療法の開発のためには移植症例における詳細な経過観察とともに, 摘出肝を用いた病理学的解析が重要である (恒吉, 市田).

[II] 確定診断マーカーの開発

1) PBC 特異的抗核膜抗体 (gp210 抗体など) の測定系の確立

PBC に特異性が高い抗 gp210 抗体の対応抗原ペプチドを遺伝子工学的に作製し, 抗 gp210 抗体の ELISA 測定系を確立した (中村).

2) 包括的遺伝子解析 (ゲノミクス) 手法の導入による, 自己免疫性肝疾患の病態診断, 治療の選択に寄与する診断法の開発を行う基盤研究

Hierarchical clustering において, 原発性胆汁性肝硬変と自己免疫性肝炎および正常肝臓の発現遺伝子プロファイルは分離された. さらに原発性胆汁性肝硬変では初期と後期の病期によってもプロファイルが分離された. この分類は従来の臨床病理学を用いて診断が困難であった症例においても有効で, 治療法の選択に有用であることが示された. 発現遺伝子プロファイル解析により従来の臨床病理学的な診断法よりも正確, かつ治療に適した診断法が確立される可能性が明確に示された. また初期に変動する分子 (群) が明らかとなったことは初期の診断および治療法の開発に重要な知見である (金子).

[III] 既に他の疾患に対して臨床応用が開始されている治療法や薬剤を用いた臨床試験

既存の薬物としては、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) の有効性が確認された。また、ベザフィブラートに加えてフェノフィブラートも有効性を示す結果が得られた (中村, 石橋)。

一方、ウルソ不応性の PBC 患者を用いた二重盲検法による検討で、有効性が期待されたラミブジンは有効性を示さなかった (上野)。

PBC に対するベザフィブラート治療の有効性を担保する作用機序の解明にプロテオミクスと分子 imaging という二つの最新技術を駆使する手法を結びつけることにより、UDCA 抵抗性かつベザフィブラート抵抗性の難治 PBC に対する新たな治療法開発の可能性が得られた (西原)。

[IV] 経過不良要因、現行治療法による治療抵抗性の解析

PBC の予後を規定するマーカーとして、血清マーカーでは血清トランスアミナーゼ値と抗 gp210 抗体価、病理学所見として interface hepatitis, lobulitis で表現される病理学的活動性が重要な因子であることが示唆された。特に抗 gp210 抗体価の測定は、不良な予後をとる症例の判別に極めて有用であり、治療対象となる症例を選別するためのよい手段である (中村, 伊東)。

[V] 治療のターゲットとなる分子標的の研究

1) 発症、病態形成に関わる分子標的 (TLR) の解析

PBC 患者肝組織において Toll-like receptor 4 (TLR4) 発現亢進を観察した。その原因として、TLR4 のリガンドである LPS の関与が示唆された。つまり PBC 胆汁中で増加している LPS と TLR4 発現との関連が示唆された (右田)。また、PBC における PPAR α 発現に関する一部を明らかにした。今後、進行した PBC 症例の治療薬として安定的に蓄積した PPAR α を効率的に活性化する分子・製剤の開発が期待される。また TLR4 発現には、組織障害、遺伝子多型等の遺伝的要因の関与も考えられ、今後これら因子の解析が必要と考えられた (伊東)。

ヒト肝内胆管系における自然免疫機構の制御に胆管周囲のサイトカインネットワークおよび PPAR γ が関与していることが示唆され、異常な自然免疫現象が PBC の胆管病変形成に加担していると推測された。また、PPAR γ リガンドが PBC の新たな治療薬として期待された (原田)。

2) 原発性胆汁性肝硬変の病態形成における Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路の関与の解析

臨床検体を用いた検討により、PBC 肝の胆管上皮細胞において Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路の果たしている役割の可能性が示唆され、この経路を操作することによって PBC の画期的治療法を見出すことができる可能性が得られた (田中)。

[VI] 肝内胆管細胞の遺伝子発現、プロテオーム解析による胆管障害・胆管再生の研究

胆管細胞に、増殖に関与する Ephrin の発現が強く認められ、今後大型の胆管細胞に同分子を強制発現することにより胆管細胞の増殖をコントロールできる可能性が得られ、PBC の最終像である胆管消失に対して新しい治療法の可能性を示した。また、血管内皮の増殖に関与する VEGF についても胆管の再生に寄与する可能性があることを示した (上野)。

胆管細胞の多様性の一部が、転写因子 (HNF1 β) n の発現量などから明らかになった。今後、その特異性に着目した新たな治療法を開発するための基盤が作られた (小森)。

[VII] 画期的治療法の基礎的検討

1) 免疫担当細胞の制御

PBC の標的臓器である肝臓内リンパ球の解析により、PBC の病態には TLR を介した自然免疫系の活性化が関与している可能性が示唆されたことより、腸管滅菌などによるエンドトキシン血症の改善を含めて TLR を介した自然免疫系の活性化を抑制することが、PBC 進行を抑制する治療になりうる可能性が得られた (市田)。

極めて将来性に富む制御性樹状細胞、調節性 T 細胞の樹立に成功し、今後、自己免疫疾患を自己の細胞で制御していくという細胞療法の新しい臨床応用のための第一歩を得た (下田)。

PBC の病態に自己抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞や NKT 細胞が密接に関連していること、自己抗原が抗原提示されるためにプロセッシングを受ける機序の一部を明らかにし、自己反応性 T 細胞の制御が病態進展を抑制する可能性を示した (喜多)。

2) 特異的免疫療法 (ペプチドワクチン、植物経口ワクチン) の開発

異なるヒト iNKT 細胞のサブセット (CD4/DN) は、DC を介して naive CD4 T 細胞の異なる分化 (Th1/Th2) を誘導する。ヒト iNKT 細胞サブセットのバランス制御による、人為的 Th1/Th2 応答制御の可能性を明らかにした (松下)。

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・臨床応用に関する研究にて、これまで詳細が不明であった経門脈的抗原感作に対する免疫寛容誘導機序を明らかにし、同機序の誘導が実験肝障害モデルにおいて、治療・予防上有効であることが確認された。経口からの抗原投与と、抗原特異的な T 細胞の移入により、抗原特異性未知の肝炎を治療できる可能性を得た (若月)。

3) 肝臓移植法の向上、肝細胞移植法の開発

PBC 症例に対する肝移植および移植後の再発防止の投薬法を改善した。PBC 症例において、移植

した肝臓へのリンパ球の攻撃がないことから、PBC 肝内への肝細胞、stem/progenitor cell 移植による肝再構築の可能性が期待される（兼松）。

4) 末期肝硬変に対する組換えヒト HGF の臨床応用

末期肝硬変への組換えヒト HGF の臨床応用を目指して、薬物動態、安全性および薬理試験を行った。また、非臨床試験成績から安全性の論理構築を行い、まずは劇症肝炎に対する第 I/II 相試験を本邦初の開発型医師主導治験として治験計画届を行い、治験を開始した。本治験において組換えヒト HGF の安全性が確保されれば、早急に末期肝硬変に対する臨床試験を医師主導治験の枠組みで行うべく、準備を開始する見通しである（坪内）。

5) 肝細胞再生治療法の開発

純化したヒト臍帯血、骨髄由来幹細胞から肝細胞が再生することを明らかにした（石川）。

【Ⅷ】画期的治療法の開発のためのモデル動物の開発

TLR 下流シグナルおよびヘルパーT 細胞分化機構の両点において、Th1 優位な抗原特異的免疫反応の制御機構の一部を解明し、そのマウスモデルを確立した（松口）。

ヒト疾患モデルとして、新規免疫不全動物を作成し、それをレシピエントとしてヒト幹細胞を移植する異種移植アッセイ系の開発に成功した。再生医学研究においても極めて有用であり、NOD-scid マウスアッセイをはるかに凌ぐ感受性を有するヒト幹細胞アッセイ系を確立した（石川）。

PPAR γ リガンドの有効性を検討するため、自己免疫疾患自然発症モデルである MRL/lpr マウスが有用であることを確認した（原田）。

PBC の CTL エピトープおよび B 細胞エピトープペプチド含有リポソーム (LPS) リポソームの高脂血症モデルマウスである *ApoE*^{-/-}マウスへの免疫でペプチド抗体が誘導されたと共に、蛍光物質を封入したリポソームを用いる抗原特異的抗体の定量系を確立した。また、マウスでヒトと同様のエピトープを認識する CTL が誘導されることが期待される HLA-A0201 (HHD) トランスジェニックマウスを開発中である（松浦）。

D. 考察

病因・病態が明らかとなっていない難治性疾患の画期的治療の開発ということで、直ぐに実用化できる具体的な成果は得られなかったが、そのための基礎データとして極めて有用な知見が得られ、当初計画した目標は、ほぼ達成出来たと思われる。

研究課題の中には、世界に同様な研究成果はなく学術的に新規であるだけでなく世界をリードした研究成果を出すことができたと評価出来る。多くの論文を著し、その中で研究助成を受けていることを示すことができたので、この研究の意義は内外に十分に示せたものと考ええる。

また、今回の研究を端緒に、国内の種々の分野の専門研究家が同一の目的で研究を行うネットワークが出来たこと、海外の多くの施設と共同研究ネットワークが出来たことは極めて意義深いと考える。

本研究を基盤として、新たな診断法や治療法の開発が望めることから社会的な意義は大きいと考えられる。

今後の展望として、得られた成果をもとに研究を進展させることにより、診断および治療の開発研究で具体的な成果を出すことが可能である。さらに標的分子を絞り込むことによって未だ明らかでない病因の解析、標的治療、免疫制御療法の開発が期待できる。この種の研究は、簡単に実利的効果が出るわけではないので、発展的に継続した研究費の支援が望まれる。

研究内容の効率性については、画期的治療法の開発に直結する研究が現存していないことより研究を重点的に進めることができなかった。そのため、分担研究者が多数となり、各研究者への分担金が少なくなったが、少ない中で期待通りの成果が出たものと思われる。分担者の分担金は少なかったが、班会議での充実した討議やメール等での相互連絡による研究班全体での討議を通じて個々の研究者が新たな知見を創出でき、より高い効率で成果を得ることができた。研究費が不十分であったことを考えれば、対費用効果は高かったと評価出来る。

E. 結論

難治性自己免疫性肝疾患である PBC および AIH の治療法の現状の分析にて現存治療法の有効性、無効性を明らかにし、薬剤の有効性を判定する方法を開発した。また、長期予後を改善するための診断、予後予測、積極的治療対象となる患者の選別のためのマーカーを同定し、測定系を確立した。基礎的検討によって、特異的免疫制御、経口抗原投与による免疫制御の可能性、肝再生療法、細胞移植の手掛かりをつかんだ。末期肝硬変への組換えヒト HGF の臨床応用については、薬物動態、安全性および薬理試験を終えた。今後、治療法開発の点で有用と思われる動物モデルを 4 種開発ないし開発中である。

具体的な成果の要約は以下の通りである。

1) AIH, PBC 治療の現状を把握し、長期予後

を更に改善するためのエビデンスを集積した。

2) 発現遺伝子プロファイル解析による診断法の確立の可能性を明確にし、初期の診断および治療法の開発に重要な知見となる初期に変動する分子(群)を明らかにした。

3) PBC 症例の中で抗ミトコンドリア抗体陰性症例を診断可能な特異的診断マーカーの測定系を確立した。

4) PBC の治療薬として現在使用されているウルソ (UDCA) の有効性を確認し、UDCA が無効な症例の判別マーカーを同定した。

5) PBC の治療薬として、フィベラート系薬剤が有効であることを確認した。

6) UDCA 抵抗性かつ bezafibrate 抵抗性の難治性 PBC に対する新たな治療法開発に繋がるプロテオミクスと分子 imaging という二つの最新技術を駆使する手法を開発した。

7) PBC 症例の中で肝移植が必要となるまで進展する一部(約 2 割)の予後不良症例を判別する検査マーカーを同定し、測定系を確立した。

8) PBC 症例の治療薬開発のターゲットとなる分子を同定した; ①TLR4 ②PPAR α ③PPAR γ リガンド。

9) PBC で障害のターゲットとなる胆管細胞の細胞生物学的特性を明らかにし、胆管制御による肝再生療法の糸口をつかんだ。

10) 免疫制御による自己免疫性肝疾患の治療法開発の糸口をつかんだ;

①自然免疫応答の制御による PBC 進展阻止

②ヒト iNKT 細胞サブセットのバランス制御による、人為的 Th1/Th2 応答制御の可能性

③自己反応性 T 細胞, NK T 細胞

④制御性樹状細胞, 調節性 T 細胞

11) 経口からの抗原投与と、抗原特異的な T 細胞の移入による抗原特異性未知肝炎の治療の基礎的データが得られた。

12) 末期肝硬変への組換えヒト HGF の臨床応用を目指して、薬物動態、安全性および薬理試験を行った。

13) PBC 肝内への肝細胞, stem/progenitor cell 移植による肝再構築の可能性をつかんだ。

14) 純化したヒト臍帯血、骨髄由来幹細胞から肝細胞が再生することを明らかにした。

15) 発症機序の解明、病態解析、治療法の開発に必須となる新たな動物モデル 2 種を開発し、別に 2 種開発中である。既存の動物モデル 1 種は薬剤評価に有用であることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harada K, Ohira S, Isse K, Ozaki S, Zen Y, Sato Y, Nakanuma Y. Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab Invest.* 83(11):1657-1667, 2003
- 2) Hiromatsu T, Matsuguchi T, Shimizu H, Yajima T, Nishimura H., Arai T, Yoshikai Y. NKT cells stimulated with a ligand for TLR2 at least partly contribute to liver injury caused by *Escherichia coli* infection in mice. *Eur J Immunol* 33:2511-2519, 2003
- 3) Kamihira T, Shimoda S, Harada K, Kawano A, Handa M, Baba E, Tsuneyama K, Nakamura M, Ishibashi H, Nakanuma Y, Gershwin ME, Harada M. Distinct costimulation dependent and independent autoreactive T-cell clones in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 25(5):1379-1387, 2003
- 4) Kita H, Aftab A. Ansari, Xiao-Song He, Zhe-Xiong Lian, Judy Van de Water, Ross L. Coppel, Velimir Luketic, Marshall Kaplan, Hideaki Inamori, Norio Isoda, Kentaro Sugano, Michio Imawari, and M. Eric Gershwin. Proteasome is Required for Class I-restricted Presentation by Fc γ Receptor-Mediated Endocytosis in Primary Biliary Cirrhosis. *J Autoimmunity* 21: 175-182, 2003
- 5) Moriuchi A, Ido A, Nagata Y, Nagata K, Uto H, Hasuike S, Hori T, Hirono S, Hayashi K, Tsubouchi H. A CRE and the region occupied by a protein induced by growth factors contribute to up-regulation of cyclin D1 expression in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 300(2): 415-421, 2003
- 6) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, Kawano A, Kamihira T, Sakamoto N, Matsushita S, Tanaka A, Worman HJ, Gershwin ME, Harada M. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 124(7): 1915-1925, 2003
- 7) Watanabe T, Hiroaki Katsukura, Yasuhiko Shirai, Masashi Yamori, Tsutomu Chiba, Toru Kita, Yoshio Wakatsuki. Helper CD4⁺ T cells for IgE response to a dietary antigen develop in the liver. *J Allergy Clin Immunology* 111(6): 1375-1385, 2003

- 8) Watanabe T, Hiroaki Katsukura, Yasuhiko Shirai, Masashi Yamori, Toshiki Nishi, Tsutomu Chiba, Toru Kita, and Yoshio Wakatsuki. A liver tolerates to a portal antigen by generating CD11c+ cells which select FasL+Th2 cells via apoptosis. *Hepatology* 38(2): 403-412, 2003
- 9) Lian Z-X, Tomoyuki Okada, Xiao-Song He, Hiroto Kita, Yong-Jun Liu, Aftab A. Ansari, Kentaro Kikuchi, Susumu Ikehara, and M. Eric Gershwin. Heterogeneity of Dendritic Cells in the Mouse Liver: Identification and Characterization of Four Distinct Populations. *J Immunol* 170: 2323-2330, 2003
- 10) Dohmen K, Mizuta T, Nakamuta M, Shimohashi N, Ishibashi H, Yamamoto K. Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 10(6): 894-898, 2004
- 11) Francis H, Glaser S, Ueno Y, Lesage G, Marucci L, Benedetti A, Taffetani S, Marzioni M, Alvaro D, Venter J, Reichenbach R, Fava G, Lynne Phinzy 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
- 12) Gigliozzi A, Alpini G, Baroni GS, Marucci L, Metalli VD, Glaser SS, Francis H, Mancino MG, Ueno Y, 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
- 13) 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
- 14) Hori T, Ido A, Uto H, Hasuike S, Moriuchi A, Hayashi K, Nakagawa S, Miyazawa K, Kitamura N, Tsubouchi H. Activation of hepatocyte growth factor in monkey stomach following gastric mucosal injury. *J Gastroenterol* 39(2): 133-139, 2004
- 15) Ichiki Y, Leung PSC, Ishibashi H, Coppel RL, Ansari AA, Gershwin ME. Mitochondria and autoimmunity in primary biliary cirrhosis. *Mitochondrion* 4: 743-753, 2004
- 16) Ichiki Y, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME. Is primary biliary cirrhosis a model autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 3(4): 331-336, 2004
- 17) Ido A, Moriuchi A, Kim Il, 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
- 18) Ishibashi H, Ichiki Y, Kamihira T, Shimoda S. T cell immunity in primary biliary cirrhosis. *Mucosal Immunology Update* 14: 10-12, 2004
- 19) Ishikawa F, Shimoda S, et al. Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells. *FASEB J* 18: 1958-1960, 2004
- 20) Ito Y, Kanematsu T et al. 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
- 21) Kita H, Michio Imawari, M. Eric Gershwin. Cellular Immune Response in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatol Res* 28: 12-17, 2004
- 22) Kita H, Xiao-Song He, M. Eric Gershwin. Autoimmunity and Environmental Factors in the Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis. *Annal of Medicine* 36: 72-80, 2004
- 23) LeSage GD, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Marucci L, Roskams T, Phinzy JL, Marzioni M, Benedetti A, Taffetani S, Barbaro B, Fava G, Ueno Y, 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
- 24) Liu T, Kohsaka H, Suzuki M, Takagi R, Hashimoto K, Uemura Y, Ohyama H, and Matsushita S. Positional effect of amino acid replacement on peptide antigens for the increased IFNg production from CD4T cells. *J Allergy Clin Immunol* 11: 216-217, 2004
- 25) Marienfeld C, Yamagiwa Y, Ueno Y, 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
- 26) Matsushita S, Ohyama H, Kudo H, Tabata H

- and 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
- 27) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yastuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 569(1-3): 235-239, 2004
- 28) Nishimura Y, Chen Y-Z, Uemura Y, Tanaka Y, Tsukamoto H, Kanai T, Yokomizo H, Yun C, Matsuoka T, Irie A, Matsushita S. Degenerate recognition and response of human CD4+ Th cell clones: Implications for basic and applied immunology. *Mol Immunol* 40: 1089-1094, 2004
- 29) 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
- 30) Onaga M, Ido A, Hasuike S, Uto H, Moriuchi A, Kato J, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H. 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
- 31) Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, Gordon SC, Wright HI, Zweiban B, Podda M, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 127(2): 485-492, 2004
- 32) 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/Tpl2, modulates bacterial DNA-induced IL-12 production and Th cell differentiation. *J Clin Invest* 114(6): 857-866, 2004
- 33) Tsutsumi R, Kanematsu T et al. Selective suppression of initial cytokine response facilitates liver regeneration after extensive hepatectomy in rats. *Hepatogastroenterology* 51(57): 701-704, 2004
- 34) Watanabe T, Tsutomu Chiba, Yoshio Wakatsuki. Portal Vein Tolerance and Development of Regulatory CD4 T cells in the liver. *Mucosal Immunology Update* 4: 3-7, 2004
- 35) Yamori M, Yoshida M, Watanabe T, Shirai Y, Iizuka T, Kita T, Wakatsuki Y. 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
- 36) 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
- 37) 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): 1329-1238, 2005
- 38) 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
- 39) 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(11):1753-1761, 2005
- 40) Honda M, H Kawai, Y Shiota, T Yamashita, S Kaneko. Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 100(9): 2019-2030, 2005
- 41) Ichiki Y, Bowlus CL, Shimoda S, Ishibashi H, Vierling JM, Gershwin ME T cell immunity and graft-versus-host disease (GVHD) *Autoimmun Rev* 5(1):1-9, 2006
- 42) Ichiki Y, Aoki CA, Bowlus CL, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME T cell immunity in autoimmune hepatitis *Autoimmun Rev* 4(5):315-21, 2005
- 43) Ishibashi H, Shimoda S, Gershwin ME. The

- immune response to mitochondrial autoantigens. *Seminars in Liver Disease* 25(3): 337-46, 2005
- 44) Ishikawa F, Harada M et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor {gamma} chainnull mice. *Blood* 106(5): 1565-1573, 2005
- 45) Ito M, Ishibashi H. Interobserver variation in assessing small bile duct lesions in PBC, CVH, and AIH. *J Gastroenterol* 40(2): 223-224, 2005
- 46) Itoh T, Seno H, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y. Th response to *Helicobacter pylori* differs between patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 40(6): 641-647, 2005
- 47) Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, et al. Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend on the "phase" of the disease? *Liver Int* 25(2): 317-324, 2005
- 48) Kamihira T, Shimoda S, Nakamura M, Yokoyama T, Takii Y, Kawano A, Handa M, Ishibashi H, Gershwin ME, Harada M. Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells: Implications for biliary-specific diseases. *Hepatology* 41(1): 151-159, 2005
- 49) Kato N, Ohyama H, Nishimura F, Matsushita S, Takashiba S, Murayama, Y. 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
- 50) Kita K. PBC and eosinophilia: New insight from autoantibody response. *Hepatol Res* 32: 12-13, 2005
- 51) Kita K. A role of NKT cells in HCV infection and development of hepatocellular carcinoma: Are they protective or destructive? *Hepatol Res* 32: 197-199, 2005
- 52) Kita K. Family study in PBC as a clue to the possible involvement of genetic and environmental factors. *Hepatol Res* 33: 5-6, 2005
- 53) Komori A and Ishibashi H. Hen and Egg, you Mitochondria! PBC revisits mitochondria again. *Hepatology Research* 31(1): 1-2, 2005
- 54) 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- γ Production from CD4T cells. *Allergol Int* 54(1): 117-122, 2005
- 55) Mao TK, Lian ZX, Selmi C, Ichiki Y, Ashwood P, Ansari AA, Coppel RL, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 42(4): 802-808, 2005
- 56) Marzioni M, Glaser S, Francis H, Marucci L, Benedetti A, Alvaro D, Taffetani S, Ueno Y, Roskams T, Phinzy 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
- 57) Matsushita S, Liu T-Y and Uemura Y. Adjuvants that enhance Th2 or Tr responses *Allergol Int* 54(4): 507-513, 2005
- 58) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Peroxynitrite-mediated matrix metallo-proteinase-2 activation in human hepatic stellate cells. *FEBS Lett* 579(14): 3119-3125, 2005
- 59) Miyakawa R, Ichida T, Yamagiwa S, 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
- 60) Musikacharoen T, Oguma A, Yoshikai Y, Chiba N, Masuda A, Matsuguchi T. Interleukin-15 induces IL-12 receptor beta1 gene expression through PU.1 and IRF 3 by targeting chromatin remodeling. *Blood* 105(2): 711-720, 2005
- 61) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 42(3): 386-392, 2005
- 62) 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* 46: 497-503, 2005

- 63) 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 beta 2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional activity. *J Clin Pathol* 58(7): 740-743, 2005
- 64) 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
- 65) Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, Nakao R, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Ueki T, Matsumoto T, Daikoku M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Nakashima M, Harada M, Ishibashi H. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 85(7): 908-920, 2005
- 66) Tsuji H, K Hiramatsu, H Minato, S Kaneko and Y Nakanuma. 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
- 67) 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. *Hepato Res* 33: 272-276, 2005
- 68) Wang AP, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 25(1): 85-91, 2005
- 69) 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
- 70) Yoneyama H and Ichida T. Recruitment of dendritic cells to pathological niches in inflamed liver. *Med Molecular Morphol* 38(3): 136-144, 2005
- 71) Yoshida S, Ishikawa F, Ishibashi H, Harada M, et al. Human cord blood-derived cells generate insulin-producing cells in vivo. *Stem Cells* 23(9): 1409-1416, 2005
- 72) Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, Nagaoka S, Matsumoto T, Takii Y, Kusumoto K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 26(1): 32-38 (in press), 2006
- 73) Fukumoto M, M Ono, H Masuda, Y Ogawa, Y Nemoto, S Onishi, T Saibara. In vivo imaging of fatty acid metabolism in the liver: using semiquantitative 123I-BMIPP liver scan. *Hepato Res* (in press), 2006
- 74) Fukushima K, Ueno Y. The bioinformatic approach for understanding the heterogeneity of cholangiocytes. *World J Gastroenterology* (in press), 2006
- 75) Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Ueno Y, Meininger CJ, Franchitto A, Onori P, Marziani 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
- 76) Glaser S, Alvaro D, Francis F, Ueno Y, Marucci L, Benedetti A, Marziani 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
- 77) 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
- 78) Haruta I, Hashimoto E, Kato Y, et al. Intrahepatic biliary epithelial cell damage and inflammation in portal tract in association with chronic colitis-harboring TCR β ^{-/-} mice. *Hepato Res* (in press),

2006

- 79) Honda M, H Kawai, Y Shirota, T Yamashita, T Takamura and S Kaneko. cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation. *J Autoimmun* (in press), 2006
- 80) 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
- 81) 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* 17(3): 503-509, 2006
- 82) 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 taurourso -deoxycholic acid on the biliary epithelium in a rat model of cholestasis and loss of bile ducts. *Am J Pathology* (in press), 2006
- 83) 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
- 84) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Mori T, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells. *Life Sci* (in press), 2006
- 85) 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
- 86) Nakamura M, Takii Y, Ito M, Komori A, Yokoyama T, Shimizu-Yoshida Y, Koyabu M, Matsuyama M, Mori T, Kamihira T, Daikoku M, Migita K, Yatsushashi H, Nozaki N, Shimoda S, Ishibashi H. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 26(2): 138-145, 2006
- 87) Omagari K, Kadokawa Y, Nakamura M, et al. IgA class antibodies to 2-oxo-acid dehydrogenase complex are not predictive markers of histopathological progression in primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity* (in press), 2006
- 88) 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
- 89) Tanaka A, Tsuneyama K, Mikami M, Uegaki S, Aiso M, Takikawa H. Gene expression profiling in whole liver of bile duct ligated rats - VEGF-A expression is upregulated in hepatocytes adjacent to the portal tract. (in press), 2006
- 90) Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y, Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Ishibashi H. Human intra-hepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-kB and -MAPK signaling pathways. *Liver International* (in press), 2006

2. 学会発表

国際 (主なもの)

- 1) Nakamura M, Takii Y, Mori T, Komori A, Yokoyama T et al. Anti-gp210 antibody in combination with anti-centromere antibody may identify PBC patients who are at high risk for end-stage hepatic failure. AASLD Abstract #678, November 13, 2005. San Francisco
- 2) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T et al : Anti-gp210 antibody titers as a clinical parameter that predicts the long-term outcome of primary biliary cirrhosis under ursodeoxycholic acid treatment. AASLD Abstract #679, October 31, 2004. Boston
- 3) Fukumoto. Et al. Molecular imaging of hepatic fatty acid beta-oxidation in vivo. 3rd Japan Society of Hepatology Single Topic Conference 2004
- 4) Ueno Y, Y. Moritoki, N. Kanno, K. Fukushima, Y. Yamagiwa, T. Kogure, K. Tamai, T. Shimosegawa: Randomized double blind control

- trial of reverse transcriptase inhibitor for treatment of UDCA-resistant PBC. Digestive Disease Week And 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association 2005.5.14, Chicago
- 5) Tanaka A, Tsuneyama K, Shimoda S, Gershwin E, Takikawa H. Possible involvement of WNT signaling pathway in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (2004.10.31, Boston)
 - 6) Harada K, Isse K, Nakanuma Y. Expression of apoptosis-related molecules and their regulation by pathogen-associated molecular patterns in human intrahepatic biliary epithelial cells. 56th Annual Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) San Francisco, USA, 2005
 - 7) Wakatsuki Y, et al. A liver tolerates to a portal antigen by generating CD11c+ cells which select regulatory CD4+ T cells via apoptosis. 12th International congress of mucosal immunology (Boston, USA, 2005, 6, 25-30)
 - 8) Kawashita Y et al. Massive hepatic repopulation with genetically engineered conditionally immortalized hepatocytes: Correction of jaundice in the Gunn rats. American Society of gene therapy. Washington DC, 2003, June 4-8.
 - 9) Hasuike S, et al. Hepatocyte growth factor accelerates differentiation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. 2003, Oct 25
- 4) 上野義之, 守時由起, 菅野記豊, 福島耕治, 山極洋子, 小暮高之, 玉井恵一, 下瀬川徹 UDCA 不応性 PBC に対する抗レトロウイルス療法単剤療法での二重盲検試験. 第 41 回 日本肝臓学会総会, 2005.6.16 大阪
 - 5) 野崎佑介, 一瀬久美子, 古坊真一, 原田憲二, 中沼安二. 自己免疫疾患自然発症モデル MRL/lpr マウスにおける 15d-PGJ2 の抗炎症効果. 第 94 回日本病理学会総会 平成 17 年
 - 6) 植村 靖史, 鈴木 元晴, 劉 天懿, 黄 成日, 成田 弥生, 大山 秀樹, 松下 祥: ヒト V \cdot 24 インバリアント NKT 細胞サブセットの樹状細胞を介した免疫制御機構. 日本免疫学会 (札幌), 2004 年 12 月
 - 7) 渡海大陸, 兼松隆之ら: 不全肝に対する新しい細胞療法. 日本外科学会, 2005 年 5 月 東京
 - 8) 井戸章雄, 蓮池悟, 坪内博仁: 肝再生を目的とした肝細胞増殖因子 (HGF) を用いた新規治療法の開発. 第 8 回日本肝臓学会大会 (2004)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得 出願中 3 件

1) 経口的に抗原投与により、肝臓において、免疫調節性リンパ球を誘導する方法、その同定・機能評価方法、および実験肝炎モデルを用いることにより、試料の検定スクリーニングする方法の提供。

①国内特許出願中 特願 2004-307885

②国外特許出願中 PCT/JP2005/019293

2) in vivo で肝臓における脂肪酸の β 酸化能を半定量化できる分子 imaging system

①米国仮出願 60/675,605

②2005428 出願, 本出願準備中

3) 新たな胆管細胞分離法について

(東北大学知的財産部と共同確認中)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

国内 (主なもの)

- 1) 中村稔, 大黒学, 伊東正博: 原発性胆汁性肝硬変の長期予後予測因子の検討. 第 12 回 日本消化器関連学会 (DDW), パネルディスカッション 3 (自己免疫性肝疾患の長期経過と治療による修飾). 2004.10.21, 福岡
- 2) 中村陽子, 渡部幸夫, 大黒学: 肝組織変化からみた自己免疫性肝炎の長期経過と治療による修飾 第 8 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 2004.10.21 福岡
- 3) 小野正文, 増田弘誠, 西原利治: 分子標的イメージングを用いた肝臓の機能解析. 第 47 回日本消化器病学会シンポジウム

II. 分担研究報告

自己免疫性肝炎の現状と治療について

研究協力者 渡部 幸夫 国立病院機構相模原病院 地域医療・研修部長

研究要旨：多数の長期治療経過を追える自己免疫性肝炎（AIH）症例を集積できる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設の協力を得て、AIH 治療の現状を把握し、治療方針の詳細作成の基礎作りを目的とした。1998 年から 2005 年にかけて新規登録計 522 例を得、アンケート予後調査も併せて、最終予後調査解析対象は 286 例となった。39 例では治療前後で肝組織標本を比較し、治療効果解析もした。初期に完全寛解を得て PSL 治療を中断せず長期少量維持投与し、肝炎再燃を少なくすることが長期予後を良くするために重要である。

研究協力者：

中村陽子 相模原病院 消化器科医師
三富弘之 相模原病院 研究検査科病理医長
大黒 学 長崎医療センター 消化器科医長

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (AIH) は症例数が少なく、一施設では治療と予後の検討は不可能である。また再燃を繰り返すうちに肝硬変に進展する疾患であり、長期予後を考慮する際にはどのような治療が有効かについて解析する必要がある。米国では免疫抑制剤を 3 年程度で中止する方法が一般的であるが、欧米と日本の AIH では、HLA、治療の反応性、発症年齢等異なる部分が多い。AIH 国際診断基準における寛解と再燃の定義は、日本における AIH 治療基準の判断にすべて転用できるかどうか疑問である。欧米とは異なる遺伝的背景因子を持つ日本の AIH 長期予後を改善するためには何が指標になるのか、ステロイド (PSL) 初期投与量をどのように決定するのか、再燃時の投与量や治療中止時期の決定の判断について、EBM が明らかではなく、まだまだ解明できていない問題点が多い。今回私達は、多数の長期治療経過を追える症例が集積できる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設の協力を得てデータの解析を行うこととした。一部の複数回肝生検例の肝組織所見の解析を行い、長期予後を更に改善するための EBM を集積すること、それに基づいた AIH 治療の現状を把握し、今後の治療方針の詳細を作成する基礎作りを目的とした。

B. 研究方法

対象と方法：国立病院機構肝疾患政策医療ネットワーク参加施設において、1998 年から 4

回の AIH 症例の新規登録調査を行い集計された 391 例から肝炎ウイルス合併例等を除いた 265 例が調査対象となった。さらに 2005 年には第 5 回新規登録 131 例を得た。再度のアンケート予後調査も併せて行い、最終予後調査解析対象は 286 例となった。AIH 治療内容と長期的予後の解析をし、肝硬変に進展する要因を検討した。

一方、治療前後に複数回肝生検を施行している 4 施設（長崎医療センター 23 例、相模原病院 11 例、東京病院 4 例、大阪医療センター 1 例）の 39 例の肝組織標本について肝組織変化と治療経過を比較検討した。肝組織所見は、長崎医療センターの分類方法に準じ、線維化、グ鞘炎、interface hepatitis、小葉炎の 4 項目において所見の強弱を 0~4 の 5 段階（たとえば線維化では 0 は正常、4 は肝硬変）で評価した。組織評価は 2 名の病理医と 3 名の肝臓専門医の総合評価とし、平均点を用いた。最終生検時の肝線維化別に F0-1（軽度）、F2（中等度）、F3-4（高度）の 3 群に分けて肝線維化を進展させる要因を検討した。さらに治療前後の肝生検間の肝機能検査成績により、完全寛解（基準値内）、寛解（基準値 2 倍以内）、再燃（基準値 2 倍以上）の 3 群に分けて肝組織所見と対比した。また、AIH 初回発症例と、以前に肝機能障害の既往のある再発例の 2 群で肝組織所見により治療効果を解析した。

（倫理面への配慮）

AIH 登録調査は各施設において、書類上で本人同意を得た。過去の診療録（既存資料等）より調査票に基づいて情報を収集する場合で同意書のない場合には、個人情報保護法に基づき既存資料等から抽出加工し連結可能匿名化を行っている。

C. 研究結果及び考察

1. 第5回新規登録調査(2005年)

26施設のうち14施設より131症例の新規登録があり、HCV陽性5例とHBV陽性1例のウイルス肝炎合併を除いた125例について解析した。

平均年齢は57.7歳、男女比は1対9.8。肝生検施行例は81.1%であり、所見として肝硬変9例、急性肝炎像10例を含んでいた。急性肝炎型・急性増悪型の発症様式をとっている69例中14例が重症型であり、潜行型発症38例の中で1例亜急性型を認めていることより、発症時に診断、治療が速やかにかつ適切に行われることの重要性が明らかとなっている。主治医の初診時診断でのAIH確診は72例、疑診43例、未記入10例であり、確診例が63%を占めた。AIHスコアによる確診例は59例であり、全体の51.3%を占めていた。AIHスコアが以前より頻用されてはいるが、診断には専門医の判断が重要である。

治療については、PSL使用例は85例あり、AIHスコアは治療前平均15.8、治療後平均18.4となっている。PSL未使用例は40例であり、UDCA単独34例、無治療2例を含んでいる。40例のAIHスコアは治療前平均13.8、治療後平均13.8となっている。

詳細不明の1人を除いたPSL投与84例について初期投与量別に検討した。初期投与量20mg以下18例、30mg32例、40mg22例、60mg以上12例の4群に分けた。UDCA併用例は各々12例、11例、8例、4例であり、アザチオプリン(AZ)は4例に使用されていた。30mg群と40mg群とを比較すると、初期治療で完全寛解にいたるのは前者で74.2%、後者で71.4%であるが、寛解持続は各々53.3%、64.7%であり、寛解後再燃が前者で30%、後者で17.6%となっている。つまりPSL初期投与量を決める際には肝機能成績等で決定し、初回治療では完全寛解に至る率は30mg群も40mg群も同じであるが、その後の寛解持続率、寛解後再燃率を見ると40mg群の方が望ましいと考えられた。

2. 予後調査について

AIH265例の背景因子：女性90.6%、初診時年齢54.2歳、経過観察年数は 6.7 ± 4.9 年、治療内容ではPSL76.5%、AZ、CYAなどの免疫抑制剤5.3%、UDCA59.1%（単独治療例15%）。PSL初期投与量(196例)をみると、30mgが41%と最も多く、40mgが26%、25mg以下が25%であった。25mg以下の少量投与の理由は、平成8年度厚生労働省難治性の肝疾患調査研究班の「自己免疫性肝炎診断治療指針」が交付される

以前の治療例であったり、副作用や合併症の懸念があるためと考えられた。上記指針で示されている如く、1日30mg以上でPSL投与を開始した例では80%前後に完全寛解が得られたが、25mg以下の寛解率は60%と低く、初期投与量の多寡で治療効果に差を生じた。初期投与量40mgでは50例中慢性肝炎から肝硬変に進展した例は0%、初期投与量30mgでは81例中慢性肝炎から肝硬変に進展した例は7%と多く、初期投与量は40mgの方が推奨される。国立病院機構の各施設において、PSL初期投与量には多寡があり、施設間格差が明らかにある。各施設担当医師の経験で決定されているように思われる。

今回の2005年再予後調査で286例が集計された結果は、女性90.9%、初診時年齢53.4歳、観察期間7.6年。前回の調査と重複する症例もあり、経過観察できていない症例もあり、他院への紹介、診療の自己中断症例もある。追加調査で解析できた286例の内訳は慢性肝炎が244例、肝硬変が36例、劇症肝炎と亜急性肝炎が3例、未記入3例であった。慢性肝炎から肝硬変に進展した症例は18例(7.4%)であった。経過年数が増えるとともに肝硬変への進展が前回調査の5.3%から7.4%へと増加している。初診時より肝硬変症例が36例あり、最終病態として代償性肝硬変が20例、非代償性が16例で、後者が44%を占めた。初診時すでに肝硬変の症例では調査年数が長くなった割には代償性と非代償性の比率には変化はなかったが、肝不全死は増加した。死亡は最終的には19例あり、慢性肝炎からの死亡7例はすべて他病死であり、肺炎2、多臓器不全1、突然死2、脳梗塞1、乳癌1。肝硬変からは死亡9例のうち肝不全死5、肝癌死3、脳血管障害1であった。他、劇症肝炎2と亜急性肝炎1が死亡例の原因であった。

調査期間中に慢性肝炎から肝硬変に進展した症例は全部で18例あり、その観察期間は12.3年と、慢性肝炎にとどまる症例の観察期間7.6年に比べて明らかに長期にわたっていた。進展した理由として治療内容に関して検討した。18例中15例にPSL治療を行っており、その使用頻度は83%で、慢性肝炎にとどまっている症例の78%に比べて決して少なくはない。ただ肝硬変に進展した症例ではPSL治療効果が不十分であったり、肝炎持続していたりで、AIHに対する治療効果不十分と考えられる症例が多かった。PSL治療中止の有無に関しては、肝硬変に進展した症例では22%と多く、慢性肝炎にとどまる症例の6%と比べて差があるが、肝

硬変進展例では有効性の欠如や副作用のために中止せざるを得なかったと思われる症例も散見された。

一方、肝不全死亡例 5 例中 4 例はもともと初診時より肝硬変であった症例であり、1 例は慢性肝炎から肝硬変へ、さらに肝不全に至った症例であった。PSL は 4 例に使用されたが、うち 2 例は寛解状態が得られず、PSL の有効性に問題があった。1 例は副作用のために十分量の PSL 投与ができなかった。1 例は診療を自己中断し、重篤な肝不全状態で再診となった。その他の 1 例では、PSL が使用されず、肝炎が持続して肝不全に至っている。肝不全死に至る原因としては、PSL の有効性と使用量の問題が挙げられる。

全症例の経過中に肝細胞癌が発症した症例は 7 例あり、うち肝癌死は 3 例でいずれも肝硬変症例であった。

3. 複数回肝生検例について

治療前後に肝生検(複数回生検)を施行している AIH 症例の肝生検組織所見と臨床経過を対比して比較検討した。PSL 治療により完全寛解となった症例の解析では組織所見 4 項目とも治療前後で有意に改善した。グ鞘炎、interface hepatitis、小葉炎の 3 項目は治療開始後早期(1 年未満)に改善した。肝線維化の改善はそれより遅く(1 年以上)、組織改善にいたるまでの時間的な差を認めた。

肝硬変に進展する指標のひとつとして肝線維化に注目した。最終生検時の肝線維化を F0-1 群(軽度)18 例、F2 群(中等度)6 例、F3-4 群(高度)5 例の 3 群に分けた。F0-1 群の、線維化がほとんど進展していない群では、初期から十分量の PSL 量があり、しかも初期寛解率は 94% と高い。F2 群、F3-4 群では初期寛解率は各々 50%、60% と悪かった。PSL 治療の中断例が F2 群、F3-4 群では 17%、40% にあり、頻回の肝炎再燃は各々 67%、100% と肝線維化進展している群ほど多い。すなわち、肝硬変に進展させないためには、初期治療を十分におこなって完全寛解を得ること、その後は PSL 治療を中断することなく長期に継続して、さらに肝炎再燃をできるだけ少なくすることが重要と考えられた。

治療前後の肝生検間の病態が完全寛解(11 例)か、寛解(基準値 2 倍以内 6 例)か、再燃(基準値 2 倍以上 24 例)かの 3 群に分けて、それぞれの組織改善度を比較した。完全寛解群では、組織 4 項目(線維化、グ鞘炎、interface hepatitis、小葉炎)のいずれも治療前後で有意に改善した。後者の 2 群では治療前後で肝組織改善に有意差はなかった。すなわち AIH の治

療目標は完全寛解を維持することが望ましく、基準値 2 倍以内に抑える程度では不十分である。

上記の完全寛解群において、AIH 診断より前に肝機能障害の既往がある 6 例と、既往のない 4 例について 4 項目の組織改善度を比較検討した。肝機能障害の既往のない群では組織 4 項目すべてが有意に改善した。既往のある群では、治療後の組織改善はあるものの有意差はなかった。既往のない例は AIH 急性型の発症であり、肝機能障害既往のある例は AIH 再燃発症と考えると、AIH 再燃発症例では PSL 治療による組織改善が遅れるため、治療期間をより長くしていくことが望ましい。

E. 結論

まれな疾患である AIH の国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設における全国集計と予後調査は AIH 治療の現状把握をする意味で極めて重要な資料となってきている。今までの研究を通じて以下の点が明らかになった。

- ① AIH 診断には、国際診断基準による AIH スコアが以前よりは頻用されてはいるが、AIH スコアによる確定診断と臨床診断には差があり、確定診断には専門医の総合的判断が必要である。
- ② 経過年数が増えるとともに慢性肝炎から肝硬変へ進展する症例がある。肝硬変に進展した症例では PSL 治療効果が不十分と考えられる症例が多かった。
- ③ 肝不全死に至る原因としては、PSL の有効性と使用量の問題が挙げられた。
- ④ 初回 PSL 治療で完全寛解に至る率は 30mg も 40mg も同じであるが、その後の寛解持続率、寛解後再燃率を見ると 40mg の方が望ましいと考えられた。
- ⑤ 初期治療で完全寛解を得ること、その後は PSL 治療を中断せず長期に少量維持投与すること、肝炎再燃をできるだけ少なくすることが長期予後を良くするために重要である。
- ⑥ AIH 再燃発症例では PSL 治療期間をより長くしていくことが望ましい。

AIH 治療の現状を把握し、長期予後を更に改善するための EBM が集積できてきている点で今後の AIH 治療指針作成に有意義な研究と考えるが、更なる年数の積み重ねが必要と考える。

F. 健康危険情報

なし