

201030004B

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の
治療法に関する研究

平成20年度～22年度

総合研究報告書

研究代表者 佐田 通夫

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 佐田 通夫

平成23（2011）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究 佐田 通夫	-----	1
---------------------------------------	-------	---

II. 分担研究報告

○血管内皮前駆細胞を用いた肝再生療法 研究協力者 中村 徹	-----	15
○グレリンはラット肝切除後の肝再生を促進する 研究協力者 細田洋司	-----	20
○ペプチドワクチンによる標準治療抵抗性・不適格HCV感染症例における 発がんの抑制 研究分担者 伊東恭悟	-----	23
○肝疾患関連インスリン抵抗性に対する新規治療法の開発 研究分担者 川口 巧	-----	29
○九州地域における肝癌発生状況に関する検討 研究分担者 八橋 弘	-----	37
○C型肝炎症例の最終転帰とIFN治療介入の効果 研究協力者 山崎一美	-----	41

○肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染の認識と対策 - 多施設共同研究(班全体研究)-	45
○C型肝炎とOral Medicineの重要性 (①肝炎と口腔カンジダ症、②BCAA・亜鉛含有食品と味覚、③肝炎と歯牙疾患)	
○九州X町住民のアルブミン値と予後 -12年間の疫学調査から 研究分担者 長尾由実子	
○C型肝炎と乾癬の合併の現状および治療法確立のための研究	55
研究分担者 今福信一	
○C型肝炎からの肝発癌における過剰鉄とDNA修復遺伝子群の関与	59
研究分担者 加藤淳二	
○肝内鉄沈着の定量化:拡散強調画像をベースとした エコープラナーイメージングの有用性	64
研究協力者 東南辰幸	
○非B非C慢性肝炎・肝硬変における肝発癌要因解明のための 病理形態学的研究	67
研究分担者 矢野博久	
○非B非C型肝細胞癌におけるHBV DNAの検討	72
研究分担者 横須賀收	
○自己免疫性肝炎における肝硬変進展に関する病態解析	81
研究分担者 大平弘正	
○自己免疫性肝炎における発癌の検討	84
研究分担者 井出達也	
○過栄養性脂肪肝から脂肪肝炎への進展過程における脾臓の関与	90
研究分担者 清家正隆	
○肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究における 生物統計学的解析	93
研究分担者 角間辰之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	99
IV. 研究成果の刊行物・別刷	109

I . 総括研究報告

内皮厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
総合研究報告書(平成20年度～22年度)

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究代表者: 佐田 通夫 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨:肝疾患の終末像である肝硬変、肝癌への進展や発症の阻止および予防を視野に入れた抗ウイルス剤以外の治療法の開発に関する研究を実施した。研究内容は大きく2つの領域からなり、一つは新規治療法の開発、他の一つは治療法開発のために基礎及び臨床研究によって慢性肝疾患や肝癌に関わる種々の病態を解明することである。新規治療法の確立では、私共が開発したBCAA含有食品のC型慢性肝疾患患者に対しての糖・脂質・蛋白代謝異常に対する改善効果を明らかにするための多施設二重盲検比較試験を開始した。また本食品の安全性、味覚障害の改善効果についても研究成果を報告した。また、肝硬変に対する新たな肝再生療法の実用化をめざして、患者末梢血から得られる血管内皮前駆細胞を用いた肝動注投与による肝再生療法を開始し、その効果を確認した。NAFLDに対する新規運動療法としてハイブリッド訓練法を確立、その効果を検証した。病態の解析では大規模疫学研究によってC型肝炎患者の長期予後と、予後改善効果に寄与するインターフェロン療法の有用性を明らかにした。地域住民のコホート研究からはアルブミン値と生存率には有意な関連性があることを明らかにした。基礎研究ではアルブミンは酸化型と還元型があり、慢性肝疾患の病態形成に関与することを示した。九州地区における肝癌患者の動向と、発癌要因についての解析をおこなって特徴を明らかにした。また、非B非C型肝炎の背景肝病変の組織学的特徴を解析した。糖尿病治療薬と肝初癌、HBVの潜在感染と肝癌との関連、自己免疫性肝炎の進展や発癌状況、乾癬とHCVとの関連、肝疾患患者におけるOral Medicineの重要性、MRIによる肝内鉄濃度評価法の開発、酸化的DNA損傷の修復系酵素活性の個体差と発癌との関連、脾機能と脂肪肝との関連、グレリンと肝再生との関連などが明らかにされた。我が国の肝疾患患者、1336例に対してビブリオ・バルニフィカス感染症の認知度に関する調査と啓発活動を行った。また、研究をデザイン、実施、解析するにあたっては、班員である生物統計学専門家の助言を得た。

研究分担者(所属研究機関名・職名)

横須賀 收	千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学講座	教授
大平 弘正	福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科学講座	教授
角間 辰之	久留米大学 バイオ統計センター	教授
伊東 恭悟	久留米大学医学部 免疫・免疫治療学講座	教授
矢野 博久	久留米大学医学部 病理学講座	教授
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
加藤 淳二	札幌医科大学医学部 内科学第四講座	教授
清家 正隆	大分大学医学部 肝疾患相談センター	講師
今福 信一	福岡大学医学部 皮膚科学講座	准教授
長尾 由実子	久留米大学医学部 消化器疾患情報講座	准教授
川口 巧	久留米大学医学部 消化器疾患情報講座	講師
井出 達也	久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門	講師

研究協力者（所属研究機関名・職名）

山崎 一美 長崎県奈良尾病院 内科

院長

細田 洋司 国立循環器病研究センター 再生医療部

室長

東南 辰幸 久留米大学医学部 放射線医学講座

助教

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス療法以外の治療法の開発

3年間の結果

A. 「新規治療法の開発」

1. 血管内皮前駆細胞移植による肝再生
2. ペプチドワクチンによる肝発癌・病態進展抑制

B. 「肝疾患とその合併症に対する臨床病態解明と治療介入」

1. 久留米大開発食品であるBCAA・ミネラル含有食品（アミノフィール®）の治療効果
→プラセボ対照二重盲検試験
2. 糖尿病治療薬とHCV関連肝細胞癌
3. グレリンの肝再生作用
4. MRIによる肝内鉄濃度の評価
5. 脂肪肝で脾臓摘出により脂肪肝炎へ進展
6. 特定の地域における全C型肝炎の最終転機
7. 低アルブミン血症は死亡の独立因子
8. 酸化アルブミンの病態への関与
9. IFN治療での口腔ケアの重要性
10. 味覚障害や口腔カンジダ症等のoral medicine 領域への治療法確立
11. わが国の肝疾患患者（1,336例）におけるピブリオ・バルニフィカス感染症の認知度に関する調査と啓発
12. C型肝炎を合併する乾癬患者の詳細調査
13. 非B非C型肝炎細胞癌
九州における臨床的特徴
酸化ストレスの関与
B型肝炎ウイルスの関与
Large Cell Changeとの関連
14. 自己免疫性肝炎の病態解析と肝癌・肝外発癌

A. 研究目的

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法を確立することが本研究班の目的である。C型及びB型肝炎に対する抗ウイルス剤の開発にはめざましい進歩がみられる。しかし、抗ウイルス剤不応例が存在すること、肝硬変進展例や、わが国の特徴である高齢のウイルス肝炎患者では抗ウイルス剤の導入が困難なことも多く、治療効果も低いことなどが指摘されている。この様な現状において、肝硬変の進展阻止や肝発癌の予防を視野に入れた新たな治療法の開発・確立は極めて重要であると言える。そこで種々の領域の、そして多方面からの肝疾患に対する病態解析と基礎並びに臨床研究を実施した。

B. 研究方法

多施設共同研究、班員、班友による個々の研究、さらに二重盲検比較試験、大規模疫学研究、アンケートによる大規模調査、医療機関を受診した患者を対象とする後方視的観察研究、動物モデルを用いた基礎研究等によって検討を行った。また、研究をデザイン、実施、解析するに当たっては生物統計学専門家の助言を得た。

(倫理面への配慮)

それぞれの研究は久留米大学倫理委員会をはじめとして、各班員・班友の所属する施設の倫理委員会の承認を得、患者の同意が必要な場合にはインフォームドコンセントを行った後、患者本人の書面による同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果(表1)

(1)新規治療法の開発

非代償性肝硬変患者の自己末梢血から、G—CSF製剤を5日間投与した後に採取した血管内皮

前駆細胞(EPC;CD34陽性細胞)を、経肝動脈的に8例の患者に投与した。現在も進行中であるが、Child-Pugh スコア・MELD スコアの改善、アルブミン値の上昇、PT—INR 値の低下、門脈血流の増加、腹水量の減少、内服利尿剤の減量・中止、QOL 評価等の改善効果が認められた。一方、細田らはグレリンと肝再生との関連に関する基礎研究を実施中であり興味ある結果が得られつつある。

私共が開発したBCAA・亜鉛含有食品に対するプラセボ対照二重盲検試験は多施設共同研究として検討が開始され、目標症例数70例に対して現在44例の登録が行われている。症例集積期間は平成26年12月で、結果がまたれる。

HCV感染に伴う肝発癌に対するペプチドワクチンの基礎及び臨床研究を実施した。基礎研究ではHCV感染者に対する単一ペプチドワクチン開発の可能性を示唆する結果が得られている。またHCVペプチドへの抗体値の増強が確認され、ワクチン中止後の肝発癌と抗体値の低下には相関する結果が得られている。臨床研究ではインターフェロン治療抵抗性のC型慢性肝疾患患者35例において肝発癌予防を目的にワクチン投与され、47ヶ月の観察期間中での発癌は観察されていない。ワクチン中止後に4例に発癌が確認されている。これらの結果は、開発されたペプチドワクチンには、肝発癌に対する予防効果があることを示唆している。

NAFLD患者を対象にして新規運動療法—ハイブリッド訓練法—によるインスリン抵抗性改善効果を検討した。患者136名のうち、生活指導を3ヶ月間行ったにも関わらず肝障害の改善を認めなかった35名を対象に検討を行った。実施した訓練法は両大腿部の筋肉に対し、主動筋の自発的収縮に対し、拮抗筋を電氣的に収縮させることで抵抗

を作り出す新規運動療法であり、週1-2回を3ヶ月間行った。その結果、空腹時のインスリン値、HOMA-IR 値がコントロール群に比し有意に低下し、新規運動療法としての効果を検証することが出来た。

(2) 病態の解明

山崎らは人口2.4万人の離島住民に対して肝炎ウイルス検診を行って、HCV 抗体の測定がなされた17712名の長期予後を検討した。HCVRNA が陽性であった812名の中で初診時80歳以上と49歳以下を除いた744名の長期予後を、HCV 抗体陰性で性、年齢を一致させた、無作為に抽出した対照住民1488名の予後と比較した。その結果、C 型慢性肝炎例ではインターフェロン療法の介入がなければ HCV 非感染者に比し生命予後が半分になること、インターフェロン療法を受ければウイルス駆除に関連することなく生命予後が、非感染者と同じになること、そしてこのような結果はインターフェロン療法を60歳までに受けているとき、その影響が明らかに現れることを大規模疫学調査によって明らかにした。

一方、私共は人口7400名の九州 X 町における12年間の疫学研究から住民の死亡に関わる因子としてアルブミン値が独立した有意な因子であり、4.0g/dL 未満の群は以上の群に比し寿命が短いことを明らかにした。アルブミンに関する基礎研究では、還元型と酸化型アルブミンの動態を慢性肝疾患患者で検討した。その結果、肝硬変の病態進展や浮腫の出現と酸化型アルブミンとの関連を明らかにした。

九州における肝癌患者の実態調査が行われた。1996年から2009年における、九州地区の16施設で初発の肝癌と診断された9888例が集積された。その結果、九州地区の肝癌患者の特徴は、発

症要因として HCV 関連肝癌の占める割合が最も多いが、近年その割合は低下傾向にあり、2009年度は61%であった。HBV 関連肝癌の割合はこの10年間変化がなく14-16%を推移している。非 B 非 C 型肝癌の占める割合が確実に増加しており、最近では20%を超えていることが明らかになった。肝癌患者の実態には経年変化や地域差があることを知って撲滅対策をたてる必要がある。

一方、最近の我が国における肝癌の動向を示した報告では、九州でもそうであるように非 B 非 C 型肝癌の増加が示されている。その要因として NASH, アルコール、糖尿病などの関与する病態が示唆されている。横須賀ならびに中島らは潜在性 HBV 感染の関与する病態と非 B 非 C 型肝癌との関連を検討した。血清、癌部並びに非癌部の肝組織を用いて TaqMan PCR 法で HBVDNA の surface, X, core ならびに cccDNA を測定すると、血中の HBV マーカーの有無とは必ずしも関連なく高い頻度で HBVDNA が検出されることが示された。今後さらなる検討が必要であるが、興味深い結果である。さらに非癌部の肝病理所見を検討し、糖尿病を含む代謝性疾患、NASH などの病態の関与を示唆する所見が得られた。また、Large Cell Change が高頻度に観察され、肝発癌に HBV の関与を考慮した検討が必要であることを示す所見が得られた。九州地区の非 B 非 C 型肝癌の発症要因や発見された肝癌のミラノ基準に関わる因子を解析し報告した。

一方、清家らは脂肪性肝疾患の進展過程における脾機能の役割について、脾摘高脂肪食誘導性肥満ラットを用いて検討をおこなった。その結果過栄養性脂肪肝から脂肪性肝炎へ進展する過程に脾機能低下が病態進展に関わる負の因子であることを示した。

糖尿病治療薬が肝発癌に影響を及ぼすことに

についての検討を行った。HCV 抗体陽性あるいは HCVRNA 陽性の40歳以上の肝細胞癌230例と非肝細胞癌219例について、患者登録時に収集した血液生化学検査と糖尿病治療薬に関するデータをもとに、肝細胞癌と関連する因子を多変量解析にて検討した。肝細胞癌に関連する独立危険因子を検討した結果、年齢(60歳以上)、男性、肝硬変といった既知の肝発癌危険因子に加えて、インスリン製剤や第二世代スルホニル尿素剤の使用も、肝細胞癌と関連する独立した危険因子であることが明らかになった。

自己免疫性肝炎(AIH)では肝硬変への進展に関する病態解析を多施設共同研究として実施した。AIH300例のうち20.6%、62例が肝硬変進展例であり、その中の54例、87.1%は初診時すでに肝硬変進展例であった。再燃する AIH 症例は肝硬変への進展の可能性が高く、また血中 IgG4を測定できた例で肝硬変進展例と非進展例の割合を検討すると、高値例に進展例が多いことが明らかになった。また、AIH 例での発癌を検討したが、肝癌は3.2%に、肝癌以外の発癌例が7.0%に認められた。AIH 患者では肝癌以外の発癌率も高い可能性があることを念頭に経過を観察する必要性が示された。

我が国のウイルス性の肝炎患者、特に C 型肝炎患者は高齢化していることが特徴である。そのため種々の合併症、肝炎ウイルスと関連した肝外合併症の出現頻度も高くなる。このような視点から口腔ケア、Oral Medicine の重要性をこれまで示してきた。そこで私共は患者の高齢化に伴う唾液分泌量の低下、歯周病の進行、咀嚼不全などの病態と C 型肝炎との関連についての検討を行ってきた。インターフェロン療法時には唾液量が減少し、口腔内のカンジダ菌が増える傾向にあること、口腔カンジダ症発症者はアルブミン値が低い、粘膜

病変の合併が口腔カンジダ菌を増加させることから、粘膜疾患の治療が必要であることを明らかにした。肝疾患患者では自覚症状がなくても味覚感度が低下している。歯牙疾患はインターフェロン療法の導入を妨げる要因になるため、導入前に口内感染源の治療が必要であることなどを明らかにした。

今福らによって乾癬と HCV との関連についての検討が行われた。全国皮膚科医597医療機関を対象に調査がおこなわれ、乾癬患者の HCV 感染率は6%であることが明らかにされた。福岡大学での調査では乾癬患者451例中24例、5.2%に HCV 感染がみられた。また乾癬に先行して HCV 感染が認められた。約3割の例は糖尿病を合併していた。インターフェロン療法が導入された6例中の4例は既存乾癬の悪化、2例は新規の発症であったことが明らかにされた。

加藤らはこれまでに、C 型慢性肝炎及び肝癌の肝組織中に8-OH-dG が著明に蓄積していることを報告している。これらの結果を背景にして、長期の除鉄療法が肝発癌を抑制すること、8-OH-dG が発癌に関わる遺伝子群に存在すること、酸化的 DNA 損傷の修復系酵素活性の個体差が発癌危険因子となる可能性を指摘した。一方、東南らは肝内の鉄濃度を MRI によって客観的に、高感度に評価する方法を開発した。今後この方法を用いることが瀉血療法の指標や肝発癌のリスク評価に有用か否かを検討する必要がある。

長尾らを中心にして肝疾患患者に対して、致死率が高いビブリオ・バルニフィカス感染症に対しての指導が実施されているかどうかのアンケート調査が実施された。肝臓専門医が常勤する全国14医療機関において調査が行われた。1336名の患者からの回答が寄せられたが、認知度は全体の14.5%でしかなかった。この結果をもとに肝疾患患者へのビブリオ・バルニフィカス感染症に対する

正しい知識と理解を広めるための小冊子を作成し配布した。

D. 総括と結論

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する多方面からの研究を行った。研究成果は多くの研究論文として報告されると共に、新たな治療法が実際の患者に導入され効果や有用性が検証された。また、一般住民や患者を対象にした啓発活動も積極的に行った。今回の私どもの研究結果がウイルス肝炎はもとより、肝炎ウイルス以外の肝疾患、非B非C型肝炎とと呼ばれる病態の進展や発癌の予防、肝疾患と臓器関連さらには医療における連携を実施・検討するうえで多くの情報を提供することになれば幸いである。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsunami H, Watabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabara A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data Mining Revealed Complex Interactions of Risk Factors and Clinical Feature Profiling Associated with Staging of non-HBV non-HCV-Hepatocellular Carcinoma. (Submitted for publication).
2. Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M. Taste alteration in palliative care. Handbook of Nutrition and Diet in Palliative Care. 2011 in press.

3. Taura N, Fukushima N, Yatsunami H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. Med Sci Monit. 17(2): PH7-11.2011.
4. Komatsu N, Yutani S, Yamada A, Shichijo S, Yoshida K, Ito M, Kuromatsu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, Itoh K. Prophylactic effect of peptide vaccination against hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus Experimental and Therapeutic Medicine. 2010; 1(4): 619-626.
5. 長尾由実子、佐田通夫. 九州X町の疫学研究～肝疾患並びに肝外病変の病態と治療の方策～. HCV 感染の natural course を探る: わが国におけるコホート研究. 山形大学出版会 山形. 2010: 23-32.
6. 長尾由実子、佐田通夫. 肝炎ウイルスによる肝外病変. 今日の消化器疾患治療指針 第3版. 医学書院 東京. 2010: 592-595.
7. 長尾由実子、佐田通夫. C型肝炎の臨床最前線. IFN 治療普及のための戦略. 肝胆膵 2010; 61: 28-35.
8. 佐田通夫、長尾由実子、大坪維範、岡村孝. C型肝炎. HCV感染とB cell clonality、口腔癌、インスリン抵抗性についての検討. 犬山シンポジウム記録刊行会 2010; 27: 137-142.
9. Nagao Y, Sata M. Serum albumin and mortality risk in a hyperendemic area of HCV infection in Japan. Virol J 2010; 7:

- 375.
10. Nagao Y, Sata M. Dental problems delaying the initiation of interferon therapy for HCV-infected patients. *Virology* 2010; 7: 192.
 11. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Sata M. Aminofeel® improves the sensitivity to taste in patients with HCV-infected liver disease. *Med Sci Monit* 2010; 16: 7–12.
 12. Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Peginterferon- α -2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan. *Hepatology Research* 2010; 40: 557–565.
 13. Kawaguchi T, Shiba N, Takano Y, Maeda T, Sata M. Hybrid-Training of Voluntary and Electrical Muscle Contractions Decreased Fasting Blood Glucose and Serum Interleukin-6 Levels in Elderly People: A Pilot Study. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 2011 In Press.
 14. Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta J, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. *Oncology Report* 2011 In Press.
 15. Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Nakayama A, Ishizaki S, Sonaka I, Nakamura T, Itou M, Oriishi T, Abe M, Yanagimoto C, Koga H, Sata M. Oxidized albumin is associated with water retention and severity of disease in patients with chronic liver diseases. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2010; 5: e247–e292.
 16. Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Nakayama A, Ishizaki S, Sonaka I, Maganuma M, Nakamura T, Itou M, Oriishi T, Abe M, Yanagimoto C, Koga H, Harada M, Sakamoto T, Oda, S, Sata M. Redox state of albumin is not associated with colloid osmotic pressure. *Molecular Medicine Reports* 2010; 3: 685–687.
 17. Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance-therapeutic strategies for insulin sensitization. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 1943–1952.
 18. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Yamagishi S, Sata M. The pathogenesis, complications and therapeutic strategy for hepatitis C virus-associated insulin resistance in the era of anti-viral treatment. *Review of Recent Clinical Trials* 2010; 5: 147–157.
 19. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. *Liver International* 2010; 30: 479–486.
 20. Kawaguchi T, Yamagishi S, Itou M, Okuda K, Sumie S, Kuromatsu R, Sakata M, Abe M, Taniguchi E, Koga H, Harada M, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor inhibits lysosomal degradation of Bcl-xL and apoptosis in HepG2 cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1176: 168–176.
 21. Kawaguchi T, Yamagishi SI, Sata M. Structure-function relationships of PEDF. *Current Molecular Medicine* 2010; 10: 302–311.

22. Yutani S, Komatsu N, Shichijo S, Yoshida K, Takedatsu H, Itou M, Kuromatu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, Yamada A, Itoh K. Phase I clinical study of a peptide vaccination for hepatitis C virus-infected patients with different HLA-class I-A alleles. *Cancer Science*, 2009; 100, 1935-1942.
23. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫. ご存じですか? ビブリオ・バルニフィカス感染症 中外製薬株式会社 2009: 1-4.
24. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス感染者における医療連携の在り方. *医療情報誌 シュネラー* 2009; 71: 22-27.
25. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎でみられる肝外病変にはどのようなものがあるのか? 現場の疑問に答える 肝臓病診療 Q&A 中外医学社 東京 113-116 頁.
26. Nagao Y, Sata M. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2009; 15: 453-459.
27. Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about *Vibrio vulnificus* infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. *Med Sci Monit* 2009; 15: 115-120.
28. Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70-75.
29. Kawaguchi T, Yamagishi S, Sata M. Branched-chain amino acids and pigment epithelium-derived factor: novel therapeutic agents for hepatitis c virus-associated insulin resistance. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4843-4857.
30. Kawaguchi T, Kurumatsu R, Ide T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Abe M, Sumie S, Sata M. Thrombocytopenia, an important interfering factor of antiviral therapy and hepatocellular carcinoma treatment for chronic liver diseases. *Kurume Med J* 2009; 56: 9-15.
31. 中村徹, 佐田通夫. 血管内皮前駆細胞を用いた肝臓再生療法. *肝胆膵*, 2008; 9月号, 459-466.
32. 中村徹, 佐田通夫. 自己末梢血単核球細胞を用いた非代償性肝硬変患者に対する肝臓再生医療の開始 -基礎研究から臨床研究へ-. *消化器疾患における Translational Research*, 2008; 10月, 63-68.
33. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎患者が専門医に聞く 88 の質問 追補版. 進行医学出版社 東京 1-132 頁.
34. 長尾由実子, 佐田通夫. 患者さんの質問に答える 慢性肝疾患診療改訂 2 版. 南山堂 東京 1-203 頁.
35. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫. 肝臓病の方の皮膚や粘膜には、さまざまな症状が現れます。とくにインターフェロン治療中には注意が必要です。-肝臓病と皮膚・粘膜の病気-. *肝外病変シリーズ* 2008; 2: 1-22.
36. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス感染者に対するインターフェロン治療の

- 状況—患者と医師のアンケート調査から—
HCV News letter 2008; 3: 1-4.
37. 長尾由実子, 佐田通夫. 日常診療に必要なウイルス肝炎の知識と対策 A型肝炎の現況と予防. 臨床と研究 2008; 85: 964-968.
 38. 長尾由実子, 川口 巧, 井出 達也, 佐田通夫. HCVあるいはHBV感染者における歯科治療時の自己申告調査. 感染症誌 2008; 82: 213-219.
 39. Nagao Y, Kawakami Y, Yoshiyama T, Sata M. Analysis of factors interfering with the acceptance of interferon therapy by HCV-infected patients. Med Sci Monit 2008; 14: 45-52.
 40. Nagao Y, Hiromatsu Y, Nakashima T, Sata M. Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon α -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. Molecular Medicine Reports 2008; 1: 625-631.
 41. Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. Int J Mol Med 2008; 22: 105-112.
 42. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. Int J Mol Med 2008; 21: 791-799.
 43. Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 580-585.
 44. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Mutou M, Ibi R, Shiraishi S, Okada T, Uchida Y, Otsuka M, Tonan T, Fujimoto K, Oriishi T, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Supplement improves nutrition and stresses caused by examination-associated fasting in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2008; 38: 1178-1185.
- ## 2. 学会発表
1. Abe K, Monoe K, Kanno Y, Saito H, Takahashi A, Seike M, Yokosuka O, Sata M, Ohira H. Cirrhosis development associated with elevated serum IgG4 in type I autoimmune hepatitis, 46th EASL, Berlin, 2011
 2. 中村徹, 鳥村拓司, 岩本英希, 黒木淳一, 住江修治, 福嶋伸良, 熊本政史, 岡村孝, 奥田誠也, 上野隆登, 佐田通夫. 第18回 浜名湖シンポジウム. 静岡, 2010.
 3. 長尾由実子, 佐田通夫. 歯科医療従事者におけるB型並びにC型肝炎ウイルス感染の実態調査. 第55回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会、千葉市、2010.10.16-18.
 4. 長尾由実子, 佐田通夫. HCVあるいはHBV感染者における歯科治療時の自己申告調査. 第55回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会、千葉市、2010.10.16-18.
 5. Ide T, Arinaga T, Ogata K, Miyajima I, Kuhara K, Kuwahara R, Sata M. Type IV collagen as predictive factor of relapsers in elderly women with chronic hepatitis C, genotype 1b, treated with peginterferon and ribavirin The 7th APASL Single Topic Conference "Hepatitis C Virus" Chiba, Japan, 2010.
 6. Ogata K, Ide T, Arinaga T, Miyajima I, Kumashiro R, Kuwahara R, Sata M.

- Comparative study of mutations of HCV IRES is useful for the prediction of the effectiveness of the pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010.
7. Goto T, Yoshida H, Miyase S, Fujimaya S, Imazeki F, Yokosuka O, Matsumura H, Moriyama M, Yamamoto Y, Nishiguchi S, Kondo Y, Ueno Y, Sindo M, Yasutake A, Yamada G, Genda T, Ichida T, Ide T, Sata M, Shibuya A, Omata M, Koike K. Prospective randomized controlled "Head to Head" trial of peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b in combination with ribavirin (IHIT-II) study: the second report 20th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), Beijing, China 2010.
 8. Ogata K, Kashiwagi T, Ide T, Hamada N, Watanabe H, Sata M. Strong correlation between mutations in internal ribosome entry site(IRES)domain III region of hepatitis C virus and sensitivity to anti-viral therapy for chronic hepatitis C BMB2010(第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)神戸 2010.
 9. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫. 高齢女性におけるC型慢性肝疾患のインターフェロン治療効果の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形 2010.
 10. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方啓、桑原礼一郎、佐田通夫. C 型慢性肝炎難治例に対する IFN β 1 日 2 回投与および二重濾過血漿交換療法の応用と HCV アミノ酸変異. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
 11. 有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、古賀郁利子、鳥村拓司、神代龍吉、佐田通夫. 自己免疫性肝炎における診断基準としての IAIHG 改訂版と simplified criteria の評価検討. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
 12. 阿部和道、菅野有紀子、斉藤広信、高橋敦史、横川純子、有永照子、井出達也、西村順子、井上 恵、清家正隆、佐田通夫、入澤篤志、大平弘正. 自己免疫性肝炎の肝硬変進展における IgG4 の関与についての検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形 2010.
 13. 宮島一郎、井出達也、桑原礼一郎、久原孝一郎、緒方 啓、有永照子、佐田通夫 B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与中止例の検討. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
 14. Tonan T, Funimoto K, Qayyum A, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Okuda K, Nagata S, Hayabuchi N, and Sata M. Quantification of Hepatic Iron Overload: Usefulness of Echo-planar Imaging Based Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging, in: Proceedings Eighteenth Annual Meeting ISMRM, Stockholm, P523, May 2010.
 15. Kawaguchi T, Shiba N, Maeda T, Matsugaki T, Takano Y, Itou M, Sakata M, Taniguchi E, Nagata K, Sata M. Hybrid-training of voluntary and electrical muscle contractions improves nonalcoholic fatty liver disease and reduces insulin

- resistance and interleukin-6 levels. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010.
16. Kawaguchi T, Fujimoto K, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Oshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, is a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010.
 17. Kawaguchi T, Yamagishi S, Matsui T, Taniguchi E, Ito M, Sakata M, Abe M, Hanada S, Oriishi T, Sata M. Branched-chain amino acid (BCAA) treatment may improve insulin resistance by elevating circulating levels of pigment epithelium derived factor (PEDF) in cirrhotic patients with HCV infection. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010.
 18. Kawaguchi T, Yatsuhashi H, Watabebe H, Saito H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining revealed clinical feature profiling associated with staging of non HBV- and Non HCV-related hepatocellular carcinoma. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010.
 19. Taniguchi E, Kawaguchi T, Ito M, Oriishi T, Sata M. Assessment of anti-obese effect in obese patients with metabolic disorders. 11th International Congress on Obesity (ICO), Stockholm, Sweden, 2010.
 20. 後藤恵美子、小川由美、友永愛美、川口巧、谷口英太郎、伊藤 実、居石哲治、石橋紀子、上田真理子、佐田通夫、平川道子。消化器疾患患者における肥満の実態調査。第 26 回日本静脈経腸栄養学会，愛知，2011。
 21. 今永美波、荻原ゆかり、末継拓郎、武藤芳哲子、大津山樹里、谷口英太郎、伊藤実、川口 巧、居石哲治、内田夕希、大塚百香、田中粹子、小野 緑、佐田通夫。肝硬変患者に対する疾患・栄養療法・生活習慣認知からみた患者教室の有効性。第 26 回日本静脈経腸栄養学会，愛知，2011。
 22. 谷口英太郎、川口 巧、伊藤 実、居石哲治、今永美波、荻原ゆかり、末継拓郎、武藤芳哲子、大津山樹里、内田夕希、大塚百香、田中粹子、小野 緑、佐田通夫。主観的包括的評価による栄養障害を示す消化器疾患患者のスクリーニング。第 14 回日本病態栄養学会，神奈川，2011。
 23. 川口 巧、谷口英太郎、森田恭代、白地美紀、佐田通夫。糖尿病治療薬とHCV陽性肝細胞癌の関連。第 95 回日本消化器病学会九州支部例会，福岡，2010。
 24. 川口 巧、谷口英太郎、佐田通夫。糖尿病治療薬とHCV 関連肝細胞癌。第 46 回日本肝臓学会総会，山形，2010。
 25. 大津山樹理、伊藤 実、武藤美智子、末継拓郎、荻原ゆかり、川口 巧、谷口英太郎、居石哲治、内田夕希、大塚百香、永松あゆ、田中粹子、佐田通夫、秋山良子、小野 緑。肝癌・食道医静脈瘤治療の栄養状態におよぼす影響。第 2 回日本静脈

- 経腸栄養学会九州支部学術集会, 福岡, 2010.
26. 小松誠和、由谷茂、山田亮、七條茂樹、田中正俊、佐田通夫、伊東恭悟: Study of hepatic C virus vaccine from the viewpoint of cancer prophylaxis. 第13回日本がん免疫学会総会 6/24-24, 2009. 北九州。
 27. 長尾由実子、佐田通夫. 歯科医療従事者における B 型並びに C 型肝炎ウイルス感染調査. 第 83 回日本感染症学会総会・学術講演会 2009.4.23-24 東京
 28. 長尾由実子、佐田通夫. HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査. 第 83 回日本感染症学会総会・学術講演会 2009.4.23-24 東京
 29. 長尾由実子、佐田通夫. 分岐鎖アミノ酸 (BCAA)・亜鉛含有食品が味覚感度に及ぼす影響. 日本咀嚼学会学術大会第 20 回記念大会 2009.10.3-4 福岡
 30. 長尾由実子、佐田通夫. インターフェロン治療の理解・認知不足の背景を探る～患者・医師対象アンケート調査からの考察. JDDW 2009.10.14-17 京都
 31. Miyajima I, Ide T, Arinaga T, Ogata K, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Management for younger patients with chronic hepatitis B in Japan The 8th JSH Single Topic Conference, Tokyo, Japan, 2009.
 32. Ide T, Arinaga T, Ogata K, Miyajima I, Kuhara K, Kuwahara R, Sata M. PEG-interferon /ribavirin combination treatment for genotype 1b with high viral load - The characteristics of the non sustained viral response patients whose HCV RNA became negative at 12-16 weeks. 19th APASL, Hong Kong, China, 2009.
 33. Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuhara K, Kuwahara R, Koga Y, Kumashiro R, Sata M. The risk factor for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. 19th APASL, Hong Kong, China, 2009.
 34. Miyajima I, Ide T, Arinaga T, Ogata K, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Management for younger patients with chronic hepatitis B in Japan The 8th JSH Single Topic Conference, Tokyo, Japan, 2009.
 35. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫. 55～65Kg での体重別にみた PEG IFN リバビリン併用療法の治療効果 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.
 36. 井出達也、佐田通夫. 体重別にみた PEG IFN リバビリン併用療法の治療効果. JDDW 京都, 2009.
 37. 井出達也、有永照子、佐田通夫. 体重別にみた PEG IFN リバビリン併用療法の治療効果. 第 38 回日本肝臓学会西部会 米子, 2009.
 38. 井出達也、佐田通夫. C型慢性肝炎における二重濾過血漿交換 (DFPP) 併用療法の治療効果とその工夫. 第 30 回日本アフェシス学会学術大会 札幌, 2009.
 39. 宮島一郎、井出達也、桑原礼一郎、久原孝一郎、緒方 啓、有永照子、佐田通夫. B型肝硬変に対する核酸アナログ治療の成績. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.
 40. 宮島一郎、井出達也、佐田通夫. 若年 B 型慢性肝炎における抗ウイルス療法の現状. JDDW 京都, 2009.
 41. 緒方 啓、井出達也、古賀郁利子、有永照子、宮島一郎、久原孝一郎、桑原礼一

- 郎、神代龍吉、佐田通夫。HCV IRES の塩基配列比較によるペグインターフェロン・リバビリン (Peg-Riba) 併用療法感受性の検討。JDDW 京都, 2009.
42. 有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、古賀郁利子、鳥村拓司、佐田通夫。自己免疫性肝炎における発癌。JDDW 京都, 2009.
43. 黒松亮子、井出達也、高田晃男、住江修治、有永照子、宮島一郎、緒方啓、福嶋伸良、中野聖士、佐田通夫。C型肝硬変症例における肝癌根治後のIFN治療の現状。第45回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.
44. 伊藤実、川口巧、谷口英太郎、居石哲治、光山慶一、鶴田修、上野隆登、佐田通夫。消化管ホルモン GLP-1 ミメティクス “exenatide” の不死化ヒト肝細胞の糖取り込み能におよぼす影響。JDDW(第51回日本消化器病学会大会), 京都, 2009.
45. 坂田雅浩、川口巧、安倍満彦、谷口英太郎、佐田通夫。ウイルス性慢性肝炎患における酸化型アルブミンと体水分貯留及び肝疾患重症度との関連。JDDW(第13回日本肝臓学会大会), 京都, 2009.
46. 谷口英太郎、川口巧、佐田通夫。肝疾患患者を対象とした握力による栄養状態のスクリーニング。JDDW(第13回日本肝臓学会大会、第40回日本消化吸収学会総会 合同), 京都, 2009.
47. 川口巧、志波直人、佐田通夫。無重力状態における筋萎縮予防 “ハイブリッド訓練” の非アルコール性脂肪性肝障害に対する効果。JDDW(第51回日本消化器病学会大会、第13回日本肝臓学会大会 合同), 京都, 2009.
48. Kawaguchi T, Yamagishi S, Itou M, Okuda K, Sumie S, Kuromatsu R, Taniguchi E, Koga H, Harada M, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor suppresses apoptosis through lysosomal degradation of BCL-XL in HEPG2 cells. The 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD), Boston, USA, 2009.
49. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi Y, Nagata E, Sata M. Use of exogenous insulin or sulfonylurea associated with an increased incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis c virus infection. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Copenhagen, Denmark, 2009.
50. Yutani S, Komatsu N, Yamada A, Shichijo S, Yoshida K, Takedatsu H, Kuromatsu R, Ida T, Tanaka M, Sata M, Itoh K. 種々のHLA-class IAアレルを有するHCV感染患者のためのペプチドワクチン第I相臨床試験。第38回日本免疫学会総会・学術集会 12/1-3/2008, 京都
51. 山田亮、由谷茂、佐田通夫、伊東恭悟: Clinical trial of therapeutic peptide vaccine for Hepatitis C virus infection. (C型肝炎ウイルス感染症に対する治療を目的としたペプチドワクチンの臨床試験)。第67回日本癌学会学術総会。10/28-30/2008, 名古屋。
52. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oriishi T, Sumie S, Mitsuyama K, Tsuruta O, Ueno T, Sata M. Decreased active glucagon-like peptide-1 and increased dipeptidyl peptidase-4 expressions in patients with HCV-related insulin resistance. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD), San Francisco,

- USA, 2008.
53. Taniguchi E, Kawaguchi T, Morita Y, Sata M. Use of exogenous insulin or sulfonylureas is a potential risk factor for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with diabetes mellitus. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD), San Francisco, USA, 2008.
 54. Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Abe M, Yanagimoto C, Miyajima I, Koga H, Harada M, Oriishi T, Sata M. Oxidized albumin is associated with water retention and severity of disease in patients with liver cirrhosis. DDW-USA (Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases), San Diego, USA, 2008.
 55. Morita Y, Taniguchi E, Kawaguchi T, Shirachi M, Iwamoto H, Ide T, Nagata E, Sata M. An association between use of sulfonylureas or exogenous insulin and the presence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with diabetes mellitus. The 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Milan, Italy, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 国際出願 PCT/JP2009/56586, 肝疾患に伴う浮腫の判定方法, 出願人 学校法人久留米大学、味の素株式会社 共同出願, 発明者 佐田通夫、川口 巧、坂田雅浩、惣中一郎.
2. 国内出願特許 2009-274873, 胆管細胞癌の検出方法および予防・治療剤のスクリー

ニング方法, 出願人 学校法人久留米大学、国立大学法人佐賀大学 共同出願, 発明者 藤本公則、川口 巧、佐田通夫、中島 収.

3. 国内出願特許 2008-276163, C型肝炎ウイルスによる肝癌の発症および再発予防ワクチン, 出願人 学校法人久留米大学, 発明者伊東 恭悟, 佐田 通夫, 山田 亮, 由谷 茂.

Ⅱ . 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
総合分担研究報告書(平成20年度～22年度)

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究代表者:佐田通夫 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門講座 教授

研究協力者:中村 徹 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門講座 助教

研究課題: 血管内皮前駆細胞を用いた肝再生療法

研究要旨: 肝臓は再生能力に富んだ臓器であるが、肝硬変等の重篤な肝障害では再生能力が不十分な状態となり、根本的治療としては、肝移植しかない現状がある。脳死・生体部分肝移植は確立した治療法ではあるが、医療経済的問題やドナー不足は深刻であり、ドナー不足の解決策として、幹細胞を用いた細胞移植治療が期待されている。我々は、幹細胞のひとつである血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)移植による肝臓再生療法を目指し、初年度(平成20年度)は、自己末梢血単核球細胞(CD34陽性細胞を含む細胞集団)を全身投与し、3名の患者(HCV:2例、アルコール:1例)に対し細胞移植を行った。治療効果として肝での血流改善とともに、肝機能の改善、腹水や浮腫の改善を認め、肝予備能の改善効果を確認した。次年度(平成21年度)以降は、不要な細胞(CD34陰性細胞)を取り除き、純化したCD34陽性細胞のみを移植細胞として用いるよう改良し、さらに、細胞の投与は、治療効率を高めるため局所投与(肝動注投与)を行った。平成23年1月までに8症例(HBV:1例、HCV:6例、アルコール:1例)を経験した。現在も進行中の臨床研究であるが、安全性について、脾破裂など重篤な有害事象の発生はなく、肝発癌も認めていない。有効性について、肝予備能を示すChild-Pughスコア・MELDスコアの改善、血清アルブミン値の上昇、PT-INR値の低下、門脈血流量の増加、腹水量の低下、内服利尿剤の減量・中止、SF-36v2を用いたQOL(生活の質)評価の改善等の結果が得られた。移植細胞数に依存して肝予備能が改善し、有効な肝硬変症の肝臓再生療法であることが示唆された。

A. 研究目的

肝硬変症の進展に伴う肝不全による本邦での死者は年間約9千人にのぼる。さらに、B型・C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者の多くは肝細胞癌を発症する。肝細胞癌による年間死亡者数は年々増加し、2002年には3万4千人となっており、肝硬変症に関連した年間死亡者数は4万人を超える計算になる。また、肝硬変患者の中には結果的に医療行為によってC型肝炎ウイルスに感染した患者も多く含まれておりこれらの患者に対して十分な対策を講じることは急務と考えられる。しかし、進行した肝硬変症に対する根本的な治療法は肝移植しかなく、その肝移植も慢性的なドナー不足に悩まされ一般的な治療法として普及してい

ない現状がある。肝臓は優れた予備能力を有しており、肝硬変症に進展しても肝全体の70～80%が障害されない限りほとんど症状がなく日常生活を送ることが可能である。また、肝硬変症では原因の如何にかかわらず慢性の肝細胞障害と再生不全、活性化された肝星細胞による肝線維化の進展、偽小葉形成、血流障害が疾患の本体をなしている。よって、肝硬変症の病態を形成するこれらの因子を改善できれば、完治はできないまでも肝硬変患者の予後を改善することは十分に可能と考えられる。

骨髄由来の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell, EPC)は1997年、浅原らにより成人ヒト末梢血中の単核球成分の一部(CD34陽性