

最近の症例に限定すると、その短縮は見られていない。改正臓器移植法実施は劇症肝炎患者の脳死肝移植実施に寄与する有意な要因であるが、最近6ヶ月は待機期間が法改正前と同等であり、再移植例など10点登録症例数の増加が、その原因であると考えられた。

8. 新規治療法の開発に向けた基礎的研究

肝障害の成立機序に関しては井戸研究分担者、竹原研究協力者および福井研究協力者が、肝再生医療に関しては汐田研究協力者と坂井田研究協力者が発表した。

井戸研究分担者は急性肝不全におけるマクロファージの役割を、その産生するGpmnb(オステオアクチビン)との関連で検討している。マウス四塩化炭素障害肝モデルを用いて、経時的に単離したマクロファージにおける遺伝子発現解析を行い、浸潤マクロファージはM1からM2に形質転換し、Gpmbがこれに関与する可能性を提唱した。

福井研究協力者はガラクトサミンとエンドトキシンによるラット急性肝不全モデルで肝微小循環障害の意義を検討し、ADAMTS13も血中での活性は肝不全の進行とともに低下するが、肝におけるmRNA発現は増加し、肝および血中の抗原量は保持されていることを明らかにした。血中のADAMTS13活性低下は血小板血栓と微小循環障害を惹起し、肝障害の進展を助長する可能性があるが、その低下には何らかの阻害因子が関わっている可能性がある。

竹原研究協力者はBakとBaxの両者を肝細胞特異的にノックアウトしたマウスでは遅発性の肝細胞死が出現するが、この過程はネクローシスではなく、Bak/Bax以外のカスパーゼ活性に依存したアポトーシスが関与することを明らかにした。Bak/Baxは肝細胞アポトーシスを迅速に実行するために必須であるが、これに非依存性の経路も存在し、その抑制にはカスパーゼ阻害薬が有用であると考えられた¹¹⁾。

汐田研究協力者はヒトiPS細胞を成熟した肝細胞へ分化誘導するアプローチを検討している。28種類のヒトiPS細胞株から肝細胞分化指向性株を選択し、その分子機序として核内受容体の関与を明らかにした。

坂井田研究協力者は間葉系の細胞移植による肝再生医療に際して、供給源となる細胞を選別するための基礎的検討を行った。脂肪組織由来の間葉系細胞は組織因子活性が高度であり、これを経静脈的に投与すると肺の微小循環障害から致死的経過を辿る場合があることを、マウスモデルで実証した。細胞移植による肝再生医療では少量の骨髓液から細胞を培養増殖させる技術を開発することが求められる。

C. 結 論

非昏睡例、肝炎以外の症例も含めた急性肝不全、LOHF症例の実態が明らかになってきた。また、成因分類の診断基準と人工肝補助の実施に関する指針も確立し、治療の標準化は進んでいる。しかし、急性肝不全症例の内科的治療による救命率は未だ低率で、脳死肝移植も十分には実施されていないのが現状であ

る。実態調査を今後も進めて、わが国における問題点を解決する端緒を見出すとともに、基礎的研究の進歩によって新規治療法を確立することが、今後の課題となる。

D. 健康危険情報

2012年に発症した急性肝不全、LOHFには健康食品、サプリメントなどに起因する薬物性症例が含まれていた。

E. 研究発表

1. 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 藤原慶一, 市田隆文, 坪内博仁. 急性肝不全の成因分類. *肝臓 (in press)*
2. Mochida S, Takikawa Y, Nakatama N, Oektani M, Maiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, Ichida K, Tsubouchi H. Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res (in press)*
3. 藤原慶一, 織田成人, 井上和明, 荒田慎寿, 安部隆三, 滝川康裕, 井戸章雄, 持田 智, 坪内博仁, 横須賀収. 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言: high-flow CHDF, on-line HDFによる覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性. *肝臓 (in press)*
4. B型肝炎治療ガイドライン. *肝臓 2013; 54: 402-472. (<http://www.jsh.or.jp/>)*
5. Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. The proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol 2014; 24: 1-7.*
6. Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol 2012; 47: 664-677.*
7. Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Corticosteroid for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 1492.*
8. Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure. *Hepatol Res (in press)*
9. Arata S, Nozaki A, Takizawa K, Kondo M, Morimoto M, Numata K, Hayashi S, Watanabe T, Tanaka Y, Tanaka K. Hepatic failure in pregnancy successfully treated by online hemodiafiltration: Chronic hepatitis B virus infection without viral genome mutation. *Hepatol Res (in press)*
10. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E,

- Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol (in press)*
11. Kodama T, Hikita H, Kawaguchi T, Saito Y, Tanaka S, Shigekawa M, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Kanto T, Hiramatsu N, Tatsumi T, Takehara T. The Bcl-2 homology 3 (BH3)-only proteins Bim and Bid are functionally active and restrained by anti-apoptotic B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl-2) family proteins in healthy liver. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 30009-30018.

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分科会総括研究報告書

肝内結石症に関する研究

研究分担者 中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 教授

A. 研究目的

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究の一環として、肝内結石症分科会は肝内結石症の現状把握、診断・治療成績の向上とそのガイドライン作製、発癌機序の解明と発癌予測を主要な研究課題とした。この課題を達成するために、4つのワーキンググループ(疫学予後、診断治療、画像、発癌)を組織し、各ワーキンググループ主導の下、該当する事業計画の検討を行った。3年計画の最終年次にあたる本年度の班会議では、以下に述べるワーキンググループ研究、個別研究の成果が報告された。

B. 研究成果

1. ワーキンググループ

(1) 疫学予後ワーキンググループ

(代表研究協力者、森俊幸、杏林大)

森研究協力者は、第7期全国調査を行い解析した(94施設/299例の肝内結石症を登録)。結石遺残例は66例(22%)、結石再発例18例(6%)であった。胆道癌合併は7例(2.3%) (肝内胆管4例、肝外胆管2例、胆嚢1例)であった。肝内型の増加とビリルビン結石の再増加が明らかであった。非手術的治療の増加と手術的治療の減少が著しく、低侵襲治療の増加と普及が進んでいた。肝切除は手術的治療で最多であり、短期成績も良好で、肝内結石に対する根治治療として十分推奨されると思われた。一方、非手術的治療では経乳頭の内視鏡的治療が最多であったが、その短期成績は不良であった。内視鏡治療症例において、経過中の胆道狭窄と胆道拡張が結石再発の有意な危険因子であり、内視鏡的治療を行う際は切石のみでなく、胆道狭窄の解除と胆汁うっ滞の排除が重要であり、高度な胆管狭窄や胆管拡張の残存があれば、内視鏡的治療ではなく他の治療法を選択すべきと考えられた。

(2) 診断治療ワーキンググループ

(代表研究協力者、田妻進、広島大)

2009年に日本消化器病学会から胆石症診療ガイドラインが発表され、その中で肝内結石治療のあり方についてのフローチャートが示されている。本研究では実地診療での活用動態に関する調査結果をもとに診療ガイドラインの問題点を探った。多数症例の診療実績を有する全国25施設における診療実績調査から、①肝内結石症の背景として胆道系の手術既往例が過半数を占めるまでに増加していること、②治療手技としてバルーン内視鏡を用いた経十二指腸的アプローチが増加していることが分かり、それらの実情を考慮した胆石症診療ガイドライン改訂の必要性が示された。また、肝内結石症の診療ガイドとIgG4関連硬化性胆管炎臨

床診断基準を示した。

(3) 発癌予知(画像)ワーキンググループ

(代表研究協力者、佐田尚宏、自治医大)

肝内胆管癌合併肝内結石症の過半数がStage IVbで発見され予後不良である。早期発見に対する取り組みが急務であるが、これまでの検討で従来型のmodality(ERC, PTC(S)など)では早期発見は不可能であることが明らかとなった。また、急速に進化を遂げている新たなmodality(MD-CT, FDG-PET, Diffusion MRI, Perfusion CT)の有効性評価も症例数そのものが少ないため現時点では確立されていない。そのため、実臨床に寄与する鑑別診断情報を提供することを目的に、肝内胆管癌合併肝内結石症および肝内胆管癌非合併肝内結石症を集積した画像アトラスを作成した。

(4) 発癌ワーキンググループ

(代表研究協力者、中沼安二、金沢大)

発癌WGでは肝内結石症からの発癌に関する病理学的、生化学的アプローチを継続して行ってきた。本年度は、前癌/早期癌病変であるbiliary intraepithelial neoplasia (BiIN) とintraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)におけるKRAS, GNAS遺伝子変異の検討を行った。肝内結石症、肝内胆管癌、IPNBの病理組織切片より、マイクロダイセクション法等を用いて病変部を単離しDNAサンプルを作成、直接シーケンス法でKRAS codon12, 13, GNAS codon201領域の遺伝子変異を解析した。KRAS変異は肝内結石症に合併したBiIN病変の約30%、BiIN病変背景の異型のない胆管上皮や付属腺上皮の約40%、肝内胆管癌の約30%、IPNBの約50%に認められた。一方、GNAS変異はBiIN病変、肝内胆管癌にはみられず、IPNBの約50%に認められた。以上より、肝内結石症からの発癌の約1/3は腺癌と同様、早期段階でのKRAS変異を経由すること、乳頭型異型病変の発生には腺癌と同様にGNAS変異が関与する可能性があることが示唆された。

2. 個別研究

(1) 疫学・予後

森研究協力者は、術前に肝内胆管癌を強く疑い手術を施行し、術後の最終病理診断で癌を認めなかった症例を「肝内胆管癌偽陽性症例」と定義し、その臨床病理像を検討した。肝内胆管癌疑陽性症例は、高齢男性・左葉例が約70%で、肝内結石合併例・胆道治療歴・肝萎縮・腫瘍マーカー異常例は15~25%、生検施行例6%、細胞診施行例25%、葉切除が約70%、肝不全等の重大な合併症はなく手術関連死亡も無し、肝内結石の

有無による特徴は無しという特徴があった。

八坂研究協力者は、肝内結石症多発地域である長崎県・上五島地区において、肝内結石症および総胆管結石症、胆嚢結石症の発症率の変化について調査した。上五島地区の肝内結石症の全胆石症に占める割合は2010年～2013年で3.9%であり、全胆石症の増加のためその割合は減少傾向にあった。患者実数は横ばい状態で、年1～2例の発症をみた。しかし、1970年以降の生年者に現在のところ肝内結石症新診断例がなく、高齢者人口が減少しはじめることから、今後有病率は低下していくことが予測された。

(2) 診断・治療

椰野研究協力者は、胆道再建の手術既往を有する肝内結石症の検討を行った。経過を追跡しえた肝内結石症81例中、27例（男性5例、女性22例、平均年齢57歳）が過去に胆道系疾患のため胆道再建術の既往を有していた。治療法は、胆管癌合併のあった3例中、2例に癌の進展度に応じた肝切除、1例は局所進行のため非切除となった。胆管癌合併のない24例に対しては、21例にPTCSを施行、2例は経過観察、1例は結石が片葉に局在し肝萎縮を認めたため肝切除を施行した。PTCS施行例（21例）では、PTCS終了後、胆管狭窄・肝萎縮を認めなかった17例は経過観察、胆管狭窄・肝萎縮を認めた4例は手術を施行した。治療後の平均観察期間は6年（1-13年）であり、27例中6例（22%）に結石が再発した。

内山研究協力者は、肝内結石症に対する遺残のない根治治療として肝切除術が望まれるが、現在の腹腔鏡治療の進歩に伴い、良性疾患である肝内結石症の肝切除にも低侵襲である腹腔鏡下肝切除が応用されるべきと考え、完全腹腔鏡下肝切除術症例を従来の開腹例との比較検討を行った。その結果、腹腔鏡下肝切除は従来の開腹手術よりも安全に低侵襲で施行することが可能であることが明らかとなった。

露口研究協力者は、近年、胆道再建術後肝内結石症に対して普及しつつあるダブルバルーン（DBE）内視鏡によるERCPの成績を検討した。最近4年間に施行した13症例（のべ27件）の背景疾患は良性疾患9例、悪性疾患が4例で、結石除去には成功しているが再発、胆管炎を繰り返す症例があり、経皮経肝胆道鏡（PTCS）同様、根治性には難点が認められた。胆道再建術後例に対するDBE-ERCPは結石除去に有効であるが、胆管狭窄や肝葉萎縮に対しては従来どおり肝切除を考慮すべきと考えられた。

(3) 発癌・治療

田妻研究協力者は、胆汁中リゾリン脂質の胆管上皮細胞に対する細胞障害と発癌に関する検討を行い、lysoPCは胆管上皮細胞に対し酸化ストレスを誘導し、DNA傷害を惹起する可能性を示した。

海野研究協力者は、胆汁酸刺激による肝細胞表現型の変化をLC-MS/MS同時絶対定量法にて検討し、肝細胞内グルタチオン動態の解析を行った。その結果、胆汁酸刺激によってもたらされる酸化ストレスがGSH合成を促進させ、細胞保護作用をもたらす可能

性を示した。

中沼研究分担者は、胆管癌におけるオートファジー分子発現と上皮-間葉移行（epithelial-mesenchymal transition, EMT）の関連性について検討した。胆管癌細胞株でTGF- β を用いてEMTを誘導し、オートファジー阻害剤の添加の有無によるEMT関連遺伝子の発現量をreal-time PCRにて比較検討した結果、オートファジー阻害剤添加群でのEMT関連遺伝子（vimentin）の発現低下が有意に認められた。また、胆管癌手術検体を用いてオートファジーおよびEMT関連分子の発現を免疫組織化学的に検討したところ、オートファジー関連分子 ambra-1とEMT転写因子 snail に有意な関連性を認めた。以上より、胆管癌においてオートファジーとEMTの相互関連性が示唆され、胆管癌の発癌・進展にはオートファジーの関与が考えられた。

正田研究協力者は、胆管癌検出に有用な糖タンパクマーカー、WFA-MUC1の発見、および簡易測定キットの開発に成功した（平成25年10月、米国特許取得）。WFA-MUC1は、従来の腫瘍マーカーであるCA19-9と比較して、胆汁および血清において同等の診断能力を有すると考えられた。WFA-MUC1とCA19-9とのコンビネーション解析にて、胆管癌診断精度が向上することが確認出来た。今後、血清・胆汁のより多検体を用いた本コンビネーションの有用性を引き続き検証していくことが肝要と考えられた。

本多研究協力者は、胆汁におけるmicroRNA（miRNA）に着目し、腫瘍マーカーとしての可能性を検討した。腫瘍群、非腫瘍群の胆汁中における380種のmiRNAをTaqMan-PCR法を用いて測定した結果、腫瘍群と非腫瘍群を分ける15個のmiRNAが同定された。さらに、胆道系腫瘍に特異的な2つのmiR-451及びmiR-486を同定した。miR-451は胆汁中に分泌される分泌優位のmiRNAで、胆管癌細胞株Huh28細胞で過剰発現させるとEMTシグナルの低下、炎症シグナルの低下を認めた。一方、miR-486を過剰発現させるとEMTシグナル、炎症シグナルの亢進が認められた。これらの2つのmiRNAは診断・病態解析及び治療応用の観点からも有用で、今後の機能解析が必要と考えられた。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

Ⅲ-1. 自己免疫性肝炎分科会

【ワーキンググループ研究報告】

1. 病態解析ワーキング
福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
2. 診断ワーキング
診断ガイドライン作成について
東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 銭谷 幹男
3. 治療指針の作成ワーキング
自己免疫性肝炎の診療ガイドラインの作成：治療指針・治療管理について
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学 山本 和秀

【分担研究報告】

1. 急性発症型自己免疫性肝炎の臨床像
済生会今治医療福祉センター 恩地 森一
2. 自己免疫性肝炎の再燃を繰り返す人為的因子の解析
国立病院機構信州上田医療センター 吉澤 要
3. 自己免疫性肝炎における miRNA、mRNA 発現動態の検討
東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 銭谷 幹男
4. 自己免疫性肝炎例における抗 PCK2抗体に関する研究
福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科 大平 弘正
5. 自己免疫性肝炎診断における複数検査間の共分散調整感度およびエビデンス統合モデルの検討
(公益財団法人) 日本医療機能評価機構 森實 敏夫
6. 自己免疫性肝炎の病態と治療への応用
慶應義塾大学医学部 消化器内科 海老沼浩利
7. 肝細胞での MHC クラス II 分子発現と肝傷害
新潟大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科 青柳 豊
8. 自己免疫性肝炎の診断における抗 PD-1抗体の有用性
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学 山本 和秀
9. 自己免疫性肝疾患における転写抑制因子に関する研究
福井大学医学部 第二内科 中本 安成
10. 新たに確立した動物モデルを用いた自己免疫性肝炎の病態解明と新規治療法の開発
京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 渡部 則彦

11. 小児期発症自己免疫性肝炎の長期的経過

済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 藤澤 知雄

12. 自己免疫性肝炎に対する UDCA 療法の解析

虎の門病院分院 臨床検査部 鈴木 義之

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

自己免疫性肝炎分科会
分担研究報告書

病態解析ワーキング

研究協力者 大平 弘正 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科 教授

研究要旨：①厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で行われた全国調査などの結果から、自己免疫性肝炎の診療実態の変化が明らかとなったため、自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針の改訂を行った。②患者・家族向けのガイドブック（Q&A）の作成を行った。

共同研究者

青柳 豊 新潟大学大学院消化器内科学
恩地 森一 済生会今治医療福祉センター
吉澤 要 国立病院機構上田医療センター
阿部 雅則 愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科学

たいと考えている。

E. 結 論

我が国の実態や実情を考慮した診断指針・治療指針、患者・家族向けのガイドブックの作成を行った。

A. 研究目的

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（2008年～2010年）では、日本肝臓学会の理事・評議員の所属する施設を対象に全国アンケート調査を施行し、本邦における自己免疫性肝炎の病態および診療の実態を明らかにした。本調査を受けて「自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針」の改訂を行うことが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
恩地森一，銭谷幹男，山本和秀，坪内博仁：自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針（2013年）肝臓 54: 723-725, 2013.
2. 学会発表
なし

B. 研究方法

- 1) 他のWGと連携しながら「自己免疫性肝炎の診療指針・治療指針」の作成を行う。
- 2) 班所属の先生方とともに、患者・家族のための自己免疫性肝炎ガイドブックの作成を行う。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

C. 研究結果

- 1) 「自己免疫性肝炎の診療指針・治療指針（2013年）」を取りまとめて発表した。
- 2) 「患者・家族のための自己免疫性肝炎ガイドブック」を作成し、東京肝臓友の会会員の意見も参考にしながら取りまとめた。

D. 考 察

国際自己免疫性肝炎グループ（IAIHG）から国際診断基準および簡易型スコアリングシステムが提唱されている。また、米国肝臓学会、英国消化器病学会からAIHの診療ガイドラインが発表されている。しかし、諸外国（特に欧米）と日本では自己免疫性肝炎の臨床像、特に疫学や治療について種々の相違がみられることが明らかとなっており、我が国の実態や実情を考慮した診断指針・治療指針の改訂を行った。今回作成された診断指針・治療指針は日常臨床での評価や医学の進歩などに伴い、定期的に見直していく必要がある。

また、今回患者・家族向けのガイドブック（Q&A）も初めて作成を試みた。このガイドブックについても患者さんなどの意見を反映しながら改訂を図ってい

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

自己免疫性肝炎分科会
分担研究報告書

診断ワーキング 診断ガイドライン作成について

研究分担者 銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎の最新全国集計の結果に基づいた診断指針の改訂を踏まえた、わが国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医等自己免疫性肝炎の診療に携わる医師を対象とした診療ガイドラインの中の診断指針を作成した。作成に当たっては、1993年から2012年の間に報告された英文原著論文、および必要に応じわが国の邦文論文をエビデンスとして用い、ガイドラインの解説に参考文献として明記した。また、ガイドラインのそれぞれについてエビデンスの強さ、推奨度を付記した。パブリックコメントを受けたのち、発表予定である。

共同研究者

高橋 宏樹 東京慈恵会医科大学
渡部 則彦 京都大学大学院消化器内科
海老沼浩利 慶應義塾大学医学部
藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院
森實 敏夫 日本医療機能評価機構
恩地 森一 済生会今治医療福祉センター
阿部 雅則 愛媛大学大学院

A. 研究目的

新たに策定された自己免疫性肝炎の診断指針の効果的運用を目指し、一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医の実際の診療上有用なガイドラインを策定する。

B. 研究方法

ガイドライン策定に当たってはエビデンスを重視し、1993年1月1日から2012年12月31日までに報告された英文論文をPubMed-MedlineおよびCochrane Libraryを用いて適宜なキーワードにより検索、検索された文献をアブストラクトで一次スクリーニングした。その後、内容を吟味して二次スクリーニングを行い、さらに推奨度、エビデンスの強さを加味し、ガイドラインのエビデンスを示す文献として採用した。なお、キーワード検索で選択されないが、重要である文献、検索対象期間外であるが重要である文献は別途採用した。自己免疫性肝炎には人種差があることが既知であるので、邦文報告について医学中央雑誌および厚生労働省班会議報告書についても検索、評価を行い必要に応じ邦文文献も追加した。

また、ガイドライン中の解説について必要と思われる項目については欄外メモを作成し、診療上の便宜となるように配慮した。ガイドラインのエビデンスの強さと推奨度の分類はGRADEシステムに準じ、「Minds診療ガイドライン作成の手引き」(2013)のよって行った。すなわち、選択された報告文献について質評価をバイアスリスク、非直截性、アウトカム率により判定し、それぞれの解説についてエビデンスの強さはA

(強), B (中), C (弱), D (非常に弱い) に、推奨度は1. (強い), 2. (弱い) を付加した。

C. 研究結果

検索式はSearch ((autoimmune hepatitis) AND (symptom OR complaint OR characteristics)) NOT (review OR editorial OR comment [Publication Type]) NOT (case report OR case reports) の形式で、各ガイドライン項目に沿って検索した。選択された報告文献をGRADEシステムで分類、有用論文を選択、さらに根拠となる代表文献として最終的に3本を選択、選択数をそれぞれ記載した。ガイドラインはクリニカルクエスチョンによる解説を設定、診断については、12項目を付与した。

D. 考 察

最新の全国集計に基づく、現状のわが国の自己免疫性肝炎診療に有用な診断ガイドラインを策定した。特に、近年増加傾向のある急性発症症例、重症化症例の診断について明記し、診断上の注意点も記載した。またすでに海外で報告されている米国肝臓学会 (American Association for the Study of Liver Diseases)、英国消化器病学会 (British Society of Gastroenterology) による診療ガイドラインとの整合性、日常汎用されているいわゆる自己免疫性肝炎診断スコアの位置づけも明確にした。さらに鑑別が困難な薬物性肝障害との鑑別方法にDDW-J 2004薬物性肝障害スコアリングの使用についても明記した。現状で特異的な診断指標がない自己免疫性肝炎の診断ガイドラインであるため、診断は除外診断が基本であることは、本診断ガイドラインでも同様の状態である。したがって本診療ガイドラインは医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

E. 結 論

わが国の自己免疫性肝炎の実情に即した診断ガイドラインを策定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mikio Zeniya, Hiroki Takahashi: Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis-Historical review and present problem Jikeikai Med J 58:89-93,2011
2. Yamamoto,K, Miyake, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M. et al.: Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. Hepatol Res 42:630-638,2012
3. Ohira H, AbeK, Takahashi A, Zeniya M. et al: Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. J gastroenterol 48: 109-114,2012
4. Nakano M saeki C, Takahashi H, Honnma S, Tajiri H, Zeniya M.: Activated natural killer T cells producing interferon-gamma elicit promoting activity to murine dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. Clin Exp Immunol 170:274-282,2012
5. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M et al.: Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. Am J Hum Genet 91:721-728,2012
6. Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y.: Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. J clin Gastroenterol 47:174-181,2012
7. Mikio Zeniya, Hiroki Takahashi : Characteristics of autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific region: historical review Hepatol Int,6 : 342-349,2012
8. 中川良 高橋宏樹 室山良介 後藤覚 中野真範 佐伯千里 鳥巢勇一 加藤直也 銭谷幹男 原発性胆汁性肝硬変における CD4+T 細胞内 microRNA の網羅的解析 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013年6月 肝臓54巻 2013
9. 高野啓子 高橋宏樹 銭谷幹男 男性自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変症例の臨床像の検討 第21回 JDDW 東京 2013年10月肝臓54巻 2013
10. Hiroki TAKAHASHI Keiko TAKANO Ryo NAKAGAWA Masanori NAKANO Chisato SAEKI Mikio ZENIYA Not only IL-17 but IL-22 secreted by Th17 contributes to the pathogenesis of autoimmune liver diseases 64th AASLD Washington DC USA Nov 2013 Hepatology Vol58 S1 2013
11. David N. Assis Hiroki Takahashi Lin Leng Richard Bucala Mikio Zeniya James L. Boyer A novel risk factor for severity of autoimmune hepatitis (AIH): a high expression macrophage migration inhibitory factor (MIF) allele is associated with inflammatory markers in both American and Japanese patients 64th AASLD Washington DC USA Nov 2013 Hepatology Vol58 S1 2013
12. Ryo Nakagawa Ryosuke Muroyama Hiroki Takahashi Keiko Takano Wenwen Li Kaku Goto Masahiro Nakano Chisato Saeki Yuichi Torisu Naoya Kato Mikio Zeniya Specifically expressed miRNAs in CD4+ T cells participate in the

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

自己免疫性肝炎分科会
分担研究報告書

治療指針の作成ワーキング

自己免疫性肝炎の診療ガイドラインの作成：治療指針・治療管理について

研究協力者 山本 和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学 教授

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）における診療ガイドラインを作成した。その中で、治療ワーキンググループとして、治療指針の作成、AIH患者の治療管理及びクリニカル・クエスチョンにおけるAIHの薬物治療、経過観察を担当した。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）の診療ガイドライン、特に治療指針、治療管理、クリニカル・クエスチョン（薬物治療、経過観察）を作成する。

B. 研究方法

本研究班におけるこれまでの研究成果及び米国肝臓学会や英国消化器病学会のAIH診療ガイドラインを参考にしながら、わが国の実態を考慮してガイドラインを作成した。エビデンスの強さについては、1993年1月から2012年12月までの英語の原著論文（PubMed-Medline 及び Cochrane Library）にてキーワード検索、医学中央雑誌、厚生労働省班会議報告書などの検索を行い決定した。

C. 研究結果

i) 治療指針

1. 診断が確定した例では原則としてプレドニゾンによる治療を行う。
2. プレドニゾン初期投与量は充分量（0.6mg/kg/日以上）とし、血清トランスアミナーゼ値と血清IgG値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。
3. ウルソデオキシコール酸（600mg/日）は、プレドニゾンの減量時に併用あるいは軽症例に単独投与することがある。
4. 再燃を繰り返す例や副作用のためプレドニゾンを使用しにくい例では、アザチオプリン（保険未収載、50-100mg/日）の使用を考慮する。

ii) ガイドライン

薬物療法

- 副腎皮質ステロイドはAIHに対して有効であり、予後を改善することが確認されている。（推奨度1，エビデンスの強さA）
- 副作用や合併症で副腎皮質ステロイドを使用できない例や副腎皮質ステロイド抵抗例では、アザチオプリンが有効である。（推奨度1，エビデンスの強さC）。
- 高齢者や軽症例ではウルソデオキシコール酸により

肝機能が改善する場合がある。（推奨度1，エビデンスの強さC）。

副作用・合併症の対策

- 副腎皮質ステロイド長期投与に伴う副作用・合併症に対する予防、対処が必要となる。（推奨度1，エビデンスの強さC）
- 進行例では肝硬変に伴う症候が生じ、これらに対する対処が必要となる。（推奨度1，エビデンスの強さC）

経過観察

肝炎の再燃、副作用・合併症の有無、肝細胞癌の合併などを早期に把握するために、定期的な検査を行い経過観察が必要である。

肝移植の適応

- 肝不全に至ったAIHでは肝移植が適応になる。（推奨度1，エビデンスの強さB）
- 日本における肝移植の10年生存率は75%と良好であり、他の疾患と比較して同等の成績である。

専門医への紹介

- 診断及び治療方針の決定、初期治療の開始時には、専門医への相談が望ましい。（推奨度1，エビデンスの強さC）
- 急性発症の場合、早期に重症化する症例が存在し、専門医に相談することが望ましい。（推奨度1，エビデンスの強さC）
- 維持療法中や寛解中においても、年1-2回は専門医のチェックが望ましい。（推奨度1，エビデンスの強さC）

iii) クリニカル・クエスチョンの作成と解答及び根拠となる文献の検索

D. 考 察

作成案は作成委員で意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する班員全員に送付してコメントを募り、修正を加えてコンセンサスを得た。

E. 結 論

わが国におけるAIH診療ガイドラインを作成した。医療の進歩に伴い将来改定する必要がある。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

急性発症型自己免疫性肝炎の臨床像

研究分担者 恩地 森一 済生会今治医療福祉センター センター長

研究要旨: 臨床的に急性肝炎様に発症した急性発症型自己免疫性肝炎の臨床像について班内調査を行い、急性肝炎期141例と急性増悪期27例について臨床像を解析した。①診断時血清 IgG 値は急性肝炎期が有意に低かった。また、抗核抗体陽性 (80倍以上) の割合は、急性肝炎期で有意に低かった。②急性肝炎期では11.9%がステロイド反応不良であった。③急性肝炎期では20例 (16.1%) が死亡または移植の転帰をとっており、これらの症例では診断時のビリルビン 18.3 ± 10.6 mg/dl, PT 37.6 ± 26.9 %と進行例が多く、生存例に比し抗核抗体陽性例が多かった。

共同研究者

阿部 雅則 愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学・准教授

A. 研究目的

臨床経過により急性肝炎様に発症する AIH には、病理組織学的にも急性肝炎として発症する症例 (急性肝炎期) と、病理組織学的には門脈域の線維化と高度の炎症細胞浸潤があり、慢性肝疾患の経過中に増悪して発症する症例 (急性増悪期) の2つの病態がある。このうち、急性肝炎期の症例では、血清 IgG 値が低値で、自己抗体が陰性・低力価のことがあり、国際診断基準で診断が困難なこともある。(肝臓 2011; 52: 23; Hepatol Res 2011; 41: 497)。今回、班内調査を行い、急性肝炎期 AIH の臨床像を急性増悪期症例と比較した。

B. 研究方法

自己免疫性肝炎の急性肝炎期症例の臨床像を明らかにする目的で班内調査を実施した。調査対象は、2007年1月1日から2012年12月31日に診断した急性発症型 (急性肝炎期, 急性増悪期) 自己免疫性とした。(愛大医病倫 1205003号)

C. 研究結果

- 1) 37施設にアンケート用紙を送付し、22施設から回答を得た (回収率59%)。登録症例は急性肝炎期141例、急性増悪期27例であった。
- 2) 診断時ビリルビン、トランスアミナーゼ、プロトロンビン時間は急性肝炎期と急性増悪期で差がなかった。血清 IgG 値は急性肝炎期 (2251 ± 830 mg/dl) が急性増悪期 (3155 ± 1413 mg/dl) に比し、有意に低かった ($p=0.0004$)。また、抗核抗体陽性 (80倍以上) の割合は、急性肝炎期 (64.2%) で急性増悪期 (91.7%) に比し有意に低かった ($p=0.0078$)。
- 3) 急性増悪期では全例がステロイド治療に反応を示した。一方、急性肝炎期では11.9%がステロイド反応不良であった。
- 4) 予後が判明している症例のうち、急性肝炎期では20例 (16.1%) が死亡または移植となり、その死因

は肝不全、感染症など肝疾患および治療に関連するものであった。これらの症例では、診断時のビリルビン 18.3 ± 10.6 mg/dl, PT 37.6 ± 26.9 %と進行例が多く、生存例に比し抗核抗体陽性例 (84.2%) が多かった。

D. 考察

急性肝炎期 AIH では、血清 IgG が高値を示さないあるいは自己抗体が陰性・低力価のことがあり、診断困難が存在することが研究者を含め多くの施設から報告されている。今回、多施設共同研究によってその臨床像が改めて確認された。

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班では、2013年に自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針の改訂を行ったが、依然として急性肝炎期 AIH の診断は困難であり、急性肝炎期 AIH の診断指針・治療指針の作成が必要と考えられる。

E. 結論

急性肝炎期 AIH 症例では、診断困難で予後不良な症例が存在する。より適切な診断・治療方針の決定のためには今後とも症例を追加して解析を継続していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Abe M, Hiasa Y, Onji M: T helper 17 cells in autoimmune liver disease. Clin Dev Immunol 2013: 607073, 2013.
 - 2) 恩地森一, 銭谷幹男, 山本和秀, 坪内博仁: 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針 (2013年). 肝臓 54: 723-725, 2013.
 - 3) 阿部雅則, 恩地森一: 肝胆膵疾患; 予後の変遷 自己免疫性肝炎の予後. 肝胆膵 66: 447-453, 2013.
 - 4) 阿部雅則, 恩地森一: 肝臓治療学 自己免疫性肝疾患の治療学. 細胞 45: 223-231, 2013.

- 5) 阿部雅則, 恩地森一: 自己免疫性疾患・アレルギー疾患 (後編) それぞれの疾患の理解 自己免疫性肝炎. 最新医学 68: 1335-1343, 2013.
 - 6) 阿部雅則, 恩地森一: 自己免疫性肝炎. 内科学書 改訂第8版, 小川聡編, p271-274, 中山書店, 東京, 2013.
 - 7) 阿部雅則, 恩地森一: 自己免疫性肝炎 臨床病態学2 (第2版), 北村聖編, p126-128, ヌーヴェルヒロカワ, 東京, 2013.
2. 学会発表
- 1) 阿部雅則, 眞柴寿枝, 恩地森一: 本邦における自己免疫性肝炎の予後. 第50回日本肝臓学会総会シンポジウム, 東京, 2013年.
 - 2) 阿部雅則, 眞柴寿枝, 恩地森一: 急性発症型自己免疫性肝炎の臨床的特徴. 第17回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション, 東京, 2013年.
 - 3) 多田藤政, 阿部雅則, 恩地森一: 急性肝炎期自己免疫性肝炎の長期経過と予後. 第17回日本肝臓学会大会 ワークショップ, 東京, 2013年.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

自己免疫性肝炎の再燃を繰り返す人為的因子の解析

研究協力者 吉澤 要 信州大学消化器内科特任教授 国立病院機構信州上田医療センター地域医療教育センター部長

研究要旨：自己免疫性肝炎は、ステロイド治療を適切に行うことにより予後は良好であるが、2回以上再燃を繰り返す症例では肝疾患関連死亡が多い。再燃を繰り返す要因の1つに、人為的因子として、ステロイド投与法の違いがある。ステロイドの早期の減量や中止が、再燃の人為的要因であることが判明し、さらに、1度再燃したにも関わらず、不十分な増量や、早期減量、中止により再燃を繰り返すことも明らかとなった。治療ガイドラインに沿った適切なステロイド治療が必要である。

共同研究者

梅村 武司 信州大学消化器内科 准教授
松本 晶博 信州大学消化器内科臨床 准教授

A. 研究目的

自己免疫性肝炎の再燃を繰り返す要因には、遺伝的要因、発症時の検査値、組織などの因子と、人為的因子すなわち、治療法の因子が考えられる。ステロイド投与法（初期投与量、減量法、維持量および再燃時の増量・減量法、維持量）がある程度一定でないと遺伝的要因などの解析は困難である。今回、再燃の要因としての人為的な再燃要因の重要性を解明することを目的とした。

B. 研究方法

症例は、1974年から2013年までに、信州大学および関連施設で、長期に観察し、詳細な治療歴の追跡可能な、国際診断基準で疑診以上の85症例（無再燃62例、1回再燃10例、2回再燃13例）とした。ただし、ステロイドパルス症例は除いた。

C. 研究結果

無再燃症例と再燃症例では、性別、診断時の年齢、重症度、肝硬変の有無、AST値、AIHスコア、HLA DR4保有率に差はなかった。肝疾患関連死亡は、有意に再燃例で多かった（ $p=0.026$ ）。初期投与量は再燃の有無にかかわらず、中間値30mg/dayであったが、減量速度に差があり、無再燃症例では平均28週かけて維持量まで減量していたが、再燃例では平均17週であった（ $p=0.009$ ）。また、それまでのステロイド総投与量は、無再燃例では3,184mgであったが再燃例は2,042mgと有意に少量であった（ $p=0.05$ ）。さらに、再燃後の増量・減量については、初回再燃後の、再燃をしていない群では、再燃時に全例20mgに増量していたが、再度再燃した症例では、20mgに増量したのは8/13で、15mg以下あるいは増量せずに再燃を起こしていた。一度再燃したにもかかわらず、1回目再燃時と同じかそれ以下に減量、あるいは中止をして再度再燃をしていた。減量速度も早急であった（症例が少なく統計解析はしていない）。

D. 考察

自己免疫性肝炎は、ステロイドにより適切に治療されていれば予後は良好で、一般日本人の平均寿命と同じであること、2回以上再燃を繰り返すことにより肝疾患関連死亡が増加することを報告した（Yoshizawa K, et al. Hepatology 2012）。1990年以前の症例での再発率が高く、この原因を解析したところ、治療法が確立されておらず、患者ごとのステロイド投与法にばらつきがあり、早期減量や中止がみられたことを昨年本会で報告した。今回の解析の結果、ステロイド投与量の減量速度に差があり、再燃例では無再燃症例に比して有意に減量速度が速かった。また、維持量までのステロイド総投与量も、無再燃例に比し有意に少量であった。さらに、再発後の増量も不十分なものが多く、減量も早く、前回再燃時よりも減量、あるいは中止しており、1度再燃後は慎重な減量が必要であり、中止は困難と考えられた。

AIH治療ガイドラインに沿った適切なステロイド投与にもかかわらず再燃する症例も少数はあると思われるが、ほぼ同一の治療経過での再燃、非再燃につき、多施設共同での遺伝的要因などの解析が必要である。

E. 結論

自己免疫性肝炎のステロイド治療において、早急な減量や中止、再燃時における不十分な増量や、1回目再燃時以下への減量や中止により再燃が繰り返されることが示された。特に、1度再燃した場合は、十分な増量、慎重な減量・維持療法が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Migita K, Nakamura M, Abiru S, Jiuchi Y, Nagaoka S, Komori A, Hashimoto S, Bekki S, Yamasaki K, Komatsu T, Shimada M, Kouno H, Hijioka T, Kohjima M, Nakamura M, Kato M, Yoshizawa K, Ohta H, Nakamura Y, Takezaki E, Nishimura H, Sato T, Ario K, Hirashima N, Oohara Y, Naganuma A, Muro T, Sakai H, Mita

E, Sugi K, Yamashita H, Makita F, Yatsunami H, Ishibashi H, Yasunami M. Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to type-1 autoimmune hepatitis in the Japanese population. PLoS One. 2013 Aug 22;8 (8) e71382

2. 学会発表

- 1) 吉澤 要, 松本晶博, 梅村武司 自己免疫性肝炎の再燃を繰り返す因子の解析 (パネルディスカッション) 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月 東京 (肝臓 54, supplement (2) 2013)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

自己免疫性肝炎における miRNA, mRNA 発現動態の検討

研究分担者 銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学 教授

研究要旨: ヒト自己免疫性肝炎 (AIH) 発症への miRNA の関与を明らかにする目的で未治療 AIH 症例の肝内 miRNA 発現プロファイルを網羅的に解析した。対照に用いた病理学的異常所見がない肝組織に比し AIH 肝内では miR-155 が有意に発現増強し、門脈域内 CD4 細胞に発現していた。そこで miR-155 の免疫学的肝障害への関与機序を明らかにする目的で、miR-155 ノックアウトマウスを用い免疫学的肝障害モデルの ConA 誘導肝炎作製を試みたところ、肝炎の軽減は認めなかった。

一方、末梢血 CD4 細胞の mRNA 発現プロファイルの副腎皮質ステロイド治療による変化を明らかにする目的で治療前、治療後のプロファイルを健常人と比較検討したところ、治療により発現が健常人レベルまで低下する遺伝子、改善するが健常人レベルまでは低下しない遺伝子、治療により増加する遺伝子のグループが存在し、それぞれが発症、慢性化、治療効果発現に関与する遺伝子と考えられた。

共同研究者

高橋 宏樹 東京慈恵会医科大学大学院 消化器内科 講師
佐伯 千里 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 助教
中野 真範 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 助教

A. 研究目的

近年 mRNA 発現を転写後レベルで制御するマイクロ RNA (miRNA) の自己免疫性疾患の病態形成への関与が報告されている。昨年までの研究により、副腎皮質ステロイド治療未施行の AIH 症例の肝内の CD4 細胞には miRNA-155 が有意に高発現していることを明らかにした。そこで miR-155 の免疫学的肝障害への関与機序を明らかにする目的で、miR-155 ノックアウトマウスを用い ConA 誘導肝炎作製を試みた。

また CD4 細胞における mRNA 発現プロファイルの副腎皮質ステロイド治療による変化を明らかにする目的で、治療前、治療後の発現プロファイルを網羅的に解析し健常人と比較検討した。

B. 研究方法

(i) miR-155 ノックアウトマウスでの ConA 肝炎の検討

ワイルドタイプマウスに Concanavalin A (ConA) を尾静脈より投与し (10 μ g/g), 血中 ALT 値, 肝内 miR-155 発現量を経時的に検討した。また miR-155 ノックアウトマウスを用いて同様の検討を行い, ワイルドタイプマウスと比較検討した。

(ii) CD4 細胞における mRNA 発現プロファイルの副腎皮質ステロイド治療による変化の検討

対象は、診断確定した副腎皮質ステロイド治療を施行していない AIH 症例 3 例, 副腎皮質ステロイド治療により寛解状態にある AIH 症例 7 例, 健常人 7 例である。

各症例の末梢血から分離した CD4 陽性細胞から

RNA を分離し, Agilent 社の Expression microarray 用いて mRNA 発現プロファイルの網羅的解析を行った。未治療群, 治療群, 健常群の各群間で発現に差異のある mRNA を同定するとともに, それら mRNA 群を Gene Ontology 解析により分類し免疫反応に関連する mRNA を同定した。

なお, 本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会における審査の承認を受けて行った (受付番号 23-033 6494)。検体を提供していただく際に患者さんには主治医より, 検体提供者に対する人権擁護上の配慮, 研究方法による研究対象者に対する不利益, 危険性の排除に関して書面を用いて説明と理解 (インフォームド Consent) を充分に行い書面にて承諾を得ている。

C. 研究結果

(i) miR-155 ノックアウトマウスでの ConA 肝炎の検討

ワイルドタイプマウスでは投与後 12 時間をピークとした ALT 値の上昇を認め, 投与後 6 時間から肝内 miRNA の増加を認めた。一方, ノックアウトマウスでもワイルドタイプと同様に投与後 12 時間をピークとした ALT 値の上昇を認め, ワイルドタイプマウスとの差異は認めなかった。

(ii) CD4 細胞における mRNA 発現プロファイルの副腎皮質ステロイド治療による変化

健常人に比し, 未治療 AIH 症例で有意に発現増加している免疫反応関連 mRNA は 718 種, 低下している mRNA は 317 種, 寛解期 AIH 症例で有意に発現増加している免疫反応関連 mRNA は 377 種, 低下している mRNA は 352 種, 未治療 AIH 症例に比し寛解期 AIH 症例で有意に発現増加している免疫反応関連 mRNA は 359 種, 低下している mRNA は 194 種存在した。

これらの発現変化のパターンは 3 群に分割され, 治療により発現が健常人レベルまで低下する mRNA, 改善するが健常人レベルまでは低下しない mRNA, 治療により増加する mRNA の 3 群に分けられた。

D. 考 察

これまでの検討により未治療の AIH 症例の肝内では miR-155 が有意に高発現しており、特に CD4 細胞での発現増加が観察された。miR-155 は Th1 細胞の機能に関連することから、miR-155 の AIH 発症への関与が示唆された。そこで免疫学的肝障害モデルとされている ConA 肝炎における miR-155 の関与を明らかにする目的で、miR-155 ノックアウトマウスを用い ConA 肝炎誘導を試みたところ、ワイルドタイプとの肝炎誘導の差異はみられなかった。この結果の解釈には、ConA 肝炎における肝障害が Th1 反応以外の機序により誘導されている可能性、miR-155 単独の欠損では Th1 反応に影響が生じない可能性等が考えられ、現在それらの可能性を検証している。

一方、末梢血 CD4 細胞の mRNA 発現プロファイルの副腎皮質ステロイド治療による変化の解析により、治療により発現が健常人レベルまで低下する mRNA、改善するが健常人レベルまでは低下しない mRNA、治療により増加する mRNA の 3 群の免疫反応に関連する mRNA の存在が明らかにされた。治療により発現が健常人レベルまで低下する群は AIH の発症、改善するが健常人レベルまでは低下しない群は AIH の慢性炎症、治療により増加する群は副腎皮質ステロイドの作用機序にそれぞれ関連する mRNA と考えられ、現在それらの mRNA と病態との関連を検討している。

E. 結 論

ヒト AIH 肝内で発現増加していた miR-155 は、マウスの免疫学的肝障害モデルの病態形成には関わらない可能性が示された。一方、副腎皮質ステロイド治療により CD4 細胞の mRNA 発現プロファイルは変化を示し、増減パターンの評価により、AIH の発症、慢性化、治療効果発現に関連する mRNA の同定、病態への関与の解析の可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto, K, Miyake, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M. et al.: Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 42:630-638, 2012
2. Ohira H, Abe K, Takahashi A, Zeniya M. et al.: Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *J gastroenterol* 48: 109-114, 2012
3. Nakano M, Saeki C, Takahashi H, Honnma S, Tajiri H, Zeniya M.: Activated natural killer T cells producing interferon-gamma elicit promoting activity to murine dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clin Exp Immunol* 170:274-282, 2012

4. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M et al.: Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet* 91:721-728, 2012

5. Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y.: Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 47:174-181, 2012

6. Mikio Zeniya, Hiroki Takahashi: Characteristics of autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific region: historical review *Hepatol Int* 6: 342-349, 2012

2. 学会発表

1. 高橋宏樹 佐伯千里 銭谷幹男 自己免疫性肝炎軽症例の臨床像と治療 第99回日本消化器病学会総会 鹿児島 2013年3月 日本消化器病学会誌110巻 2013
2. Chisato Saeki Hiroki Takahashi Masanori Nakano Ryo Nakagawa Yuichi Torisu Hisao Tajiri Mikio Zeniya Integrated analysis of miRNA-mRNA profiling reveals that miR-155 may participate in the pathogenesis of autoimmune hepatitis by regulating Th1 and Treg responses. DDW 2013 Orlando USA May 2013
3. 佐伯千里 高橋宏樹 銭谷幹男 自己免疫性肝炎における肝内 miRNA 発現プロファイルと病態の関連 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013年6月 肝臓54巻 2013
4. 高橋宏樹 高野啓子 中川良 杉田知典 中野真範 佐伯千里 相澤摩周 北原拓也 鳥巢勇一 佐藤憲一 天野克之 石川智久 穂苅厚史 田尻久雄 銭谷幹男 自己免疫性肝疾患における NKT1、NKT2細胞サイトカイン産生プロファイルの解析 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013年6月 肝臓54巻 2013
5. 高野啓子 高橋宏樹 中野真範 佐伯千里 鳥巢勇一 天野克之、小池和彦、田尻久雄 銭谷幹男 原発性胆汁性肝硬変の性差による発症時臨床像・治療反応性・予後の差異の検討 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013年6月 肝臓54巻 2013
6. 中川良 高橋宏樹 室山良介 後藤覚 中野真範 佐伯千里 鳥巢勇一 加藤直也 銭谷幹男 原発性胆汁性肝硬変における CD4+T 細胞内 microRNA の網羅的解析 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013年6月 肝臓54巻 2013
7. 中野真範 高橋宏樹 中川良 杉田知典 佐伯千里 相澤摩周 北原拓也 鳥巢勇一 佐藤憲一 天野克之 石川智久 穂苅厚史 高木一郎 田尻久雄 銭谷幹男 自己免疫性肝炎の副腎皮質ステロイド治療における ALT 完全正常化と再燃の関

連 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013年6月
肝臓54巻 2013

8. 中川良 加藤直也 銭谷幹男 原発性胆汁性肝硬変における末梢血 CD4+T 細胞の microRNA 発現動態の解析 第21回 JDDW 東京 2013年10月肝臓54巻 2013
9. 高野啓子 高橋宏樹 銭谷幹男 男性自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症例の臨床像の検討 第21回 JDDW 東京 2013年10月肝臓54巻 2013
10. Hiroki Takahashi Keiko Takano Ryo Nakagawa Masanori Nakano Chisato Saeki Mikio Zeniya Not only IL-17 but IL-22 secreted by Th17 contributes to the pathogenesis of autoimmune liver diseases 64th AASLD Washington DC USA Nov 2013 Hepatology Vol58 S1 2013
11. David N. Assis Hiroki Takahashi Lin Leng Richard Bucala Mikio Zeniya James L. Boyer A novel risk factor for severity of autoimmune hepatitis (AIH): a high expression macrophage migration inhibitory factor (MIF) allele is associated with inflammatory markers in both American and Japanese patients 64th AASLD Washington DC USA Nov 2013 Hepatology Vol58 S1 2013
12. Ryo Nakagawa Ryosuke Muroyama Hiroki Takahashi Keiko Takano Wenwen Li Kaku Goto Masahiro Nakano Chisato Saeki Yuichi Torisul Naoya Kato Mikio Zeniya Specifically expressed miRNAs in CD4+ T cells participate in the pathogenesis of PBC 64th AASLD Washington DC USA Nov 2013 Hepatology Vol58 S1 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし