

乳児劇症肝不全の臨床病理学的解析とその新しい重症度分類の確立

研究分担者：小林健一郎 国立成育医療研究センター研究所小児血液腫瘍研究部

研究協力者：岡田容子 国立成育医療研究センター研究所小児血液腫瘍研究部

研究要旨 劇症肝不全は、急激な経過で肝機能傷害と多臓器不全とを呈する致死率の高い難病である。本研究では、新しいバイオマーカーであるサイトカイン X の臨床的意義を検証した。その結果、本症の急性度と肝組織中のサイトカイン X 濃度とに強い相関を認めた。サイトカイン X は、肝中心静脈の血管壁とその周囲の結合組織に強発現し、その発現度は血管傷害の重症度と相関していた。

サイトカイン X の分解酵素である肝酵素 Y は、慢性肝不全では健常者と比較して高値であるが、劇症肝不全では極低値であった。このことが、劇症肝不全ではサイトカイン X が分解されず異常高値が遷延する原因の一つと考えた。肝酵素 Y は炎症性サイトカイン X の N 末端アミノ酸を切断することで、その肝傷害性をリセットできるため、酵素 Y 補充療法が本症に対する分子標的治療になる可能性が示唆された。

A. 研究目的

小児劇症型肝不全は、成人と異なり肝炎ウイルスの関与がまれで、その病態には依然として不明な点が多い。これまで、本症に対して血液浄化療法や肝移植等の集学的治療が積極的に行われているが、乳児症例での救命率は 54% と依然として低い。この理由として、本症の病態メカニズムが依然と不明であること、客観的指標に基づく重症度分類が確立されていないこと、病態特異的な治療介入が不十分であったこと等が挙げられる。当研究の目的は分子病態機構の解明に基づく重症度分類を確立とその臨床的意義の検証にある。

B. 研究方法

国立成育医療センターで施行された小児肝移植症例のデータを集計・分析する。

(倫理面への配慮)

ヒト試料を使用する研究については、すでに成育医療研究センターで「生体肝移植時に生じる余剰肝等からのヒト肝細胞の分離・保存：受付番号 385」および小児劇症肝不全の病態解明に関する研究(課題番号 466)の倫理承認済みで

あり、臨床研究の倫理指針と個人情報保護法を遵守し研究を実施した。

C. 研究結果

RayBiotech 社のプロテインアレイを用いて、正常肝臓(生体肝移植ドナー)、小児慢性肝不全、小児劇症肝不全の 3 群の肝組織で炎症性サイトカインの網羅的解析を行い、劇症肝不全に特徴的なケモカインプロファイルを同定した(図 1)。

サイトカイン X は間質細胞が産生する肝細胞アポトーシス誘導因子であり、肝局所ではサイトカイン X のパラクラインな作用による肝実質傷害が劇症肝不全の本態に組み込まれているものと推察された。劇症肝不全では、発症に至る時間経過(急性経過)とその重症度には一定の相関があり、英国の診断基準では黄疸発症から肝性脳症までの時間経過に基づき病型分類が行われている。興味深いことに、発症から肝移植が施行される期間(0~7 日間、8~28 日間、29~72 日間)とサイトカイン X との間に強い相関を認めた。(図 2)。

すでに先行研究では、セリンプロテアーゼ活性を有する肝酵素 Y が、サイトカイン X の N 末端アミノ酸を切断して、その細胞傷害性をリセ

ットすることを見出している。そこで、サイトカイン X とそれを分解する肝酵素 Y の発現度に基づく “ 新しい重症度分類(組織診断) ” を構築した(図 3)。この成果は、“ サイトカイン X に対する酵素 Y 補充療法 ” という新しい分子標的治療のコンパニオン診断への応用が期待される。

D. 考察

(1) サイトカイン X と肝酵素 Y の発現度に基づく乳児劇症肝不全の新しい重症度分類では劇症肝不全の患者を健常者や慢性肝不全から識別することが可能で、急性度のバイオマーカーとして活用できる。本症は急激な経過で多臓器不全に陥る難病であり、客観的指標に基づく重症度の評価を行うことは、患者家族への病状説明、肝移植施設への救急搬送、肝移植のドナー確保等の救命の連鎖(chain of survival)をさらに円滑に進めることが期待される。また、確度の高い治療方針の決定により本症の予後を大きく改善できる可能性がある。

E. 結論

平成 26 年度は、病態特異的な分子病態機構の解明に基づく “ 新しい重症度分類 ” の確立と分子標的治療の理論的構築ができた。平成 27 年度は、その臨床的意義の確立のために、症例数を増やしてその臨床的意義を多角的に検証することにした。

サイトカイン X と肝酵素 Y とはいずれもパラフィン固定標本を用いた後方視的な臨床病理学的な解析が可能であり、過去の症例の再整理にも有用である。本研究をきっかけとして小児肝不全病態の理解が進むことが期待できる。

[参考文献]

F. 健康危険情報

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

劇症肝不全の診断方法、及び予防又は治療薬剤として特許出願予定である。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

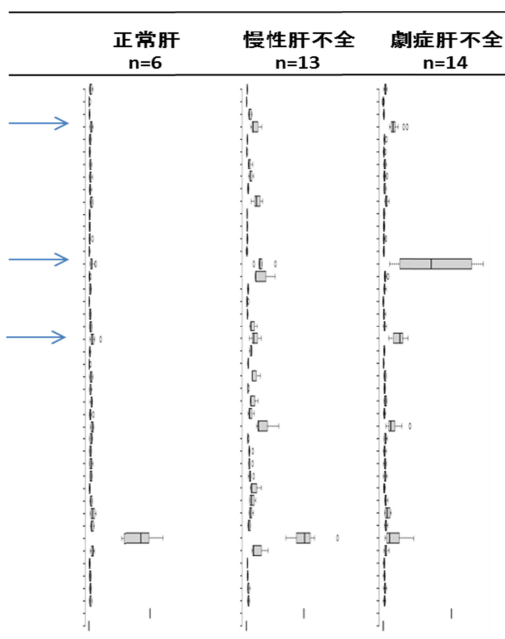


図 1

正常肝臓(生体肝移植ドナー)、小児慢性肝不全、小児劇症肝不全の3群の肝組織で炎症性サイトカインの網羅的解析を行い、劇症肝不全に特徴的なサイトカインプロファイルを認めた。本症で有意に上昇したサイトカインを矢印で示す。

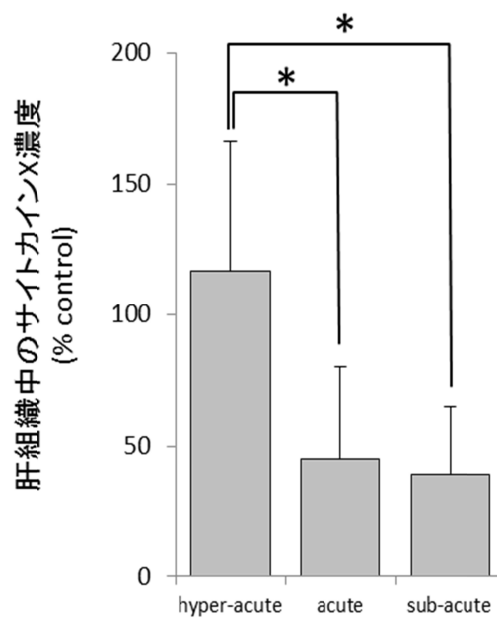
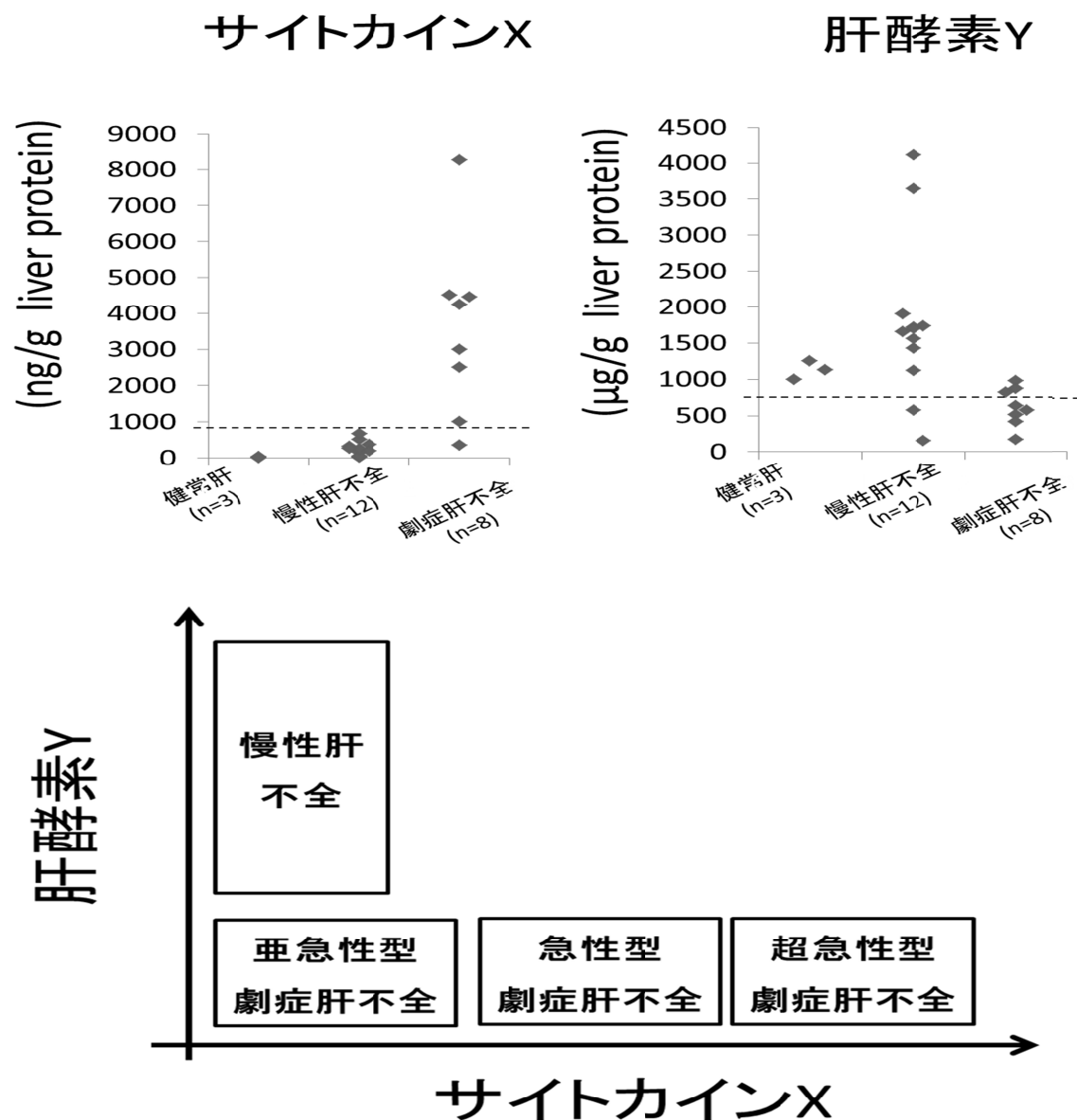


図 2

サイトカイン X と病型との関連性。
発症から肝移植が施行される期間(0～7 日間, hyper-acute; 8～28 日間, acute; 29～72 日間, sub-acute)とサイトカイン X との間に強い相関を認めた。



肝組織中のサイトカインXと肝酵素Y濃度を2次元でプロットすると各病型に細分類できる。

図3

(上段)健康肝、慢性肝不全及び劇症肝不全の肝組織中のサイトカインX(左)及び肝酵素Y濃度(右)を示す。劇症肝不全では肝組織中のサイトカインX濃度が上昇するが、肝酵素Y濃度は著減する。
(下段)劇症肝不全(超急性、亜急性、急性)及び慢性肝不全の肝組織におけるサイトカインX濃度及び肝酵素Yの分布を示す。