

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

急性発症自己免疫性肝炎鑑別の新規バイオマーカー探索

研究協力者 高木 章乃夫 岡山大学病院消化器内科 准教授

研究要旨：急性発症自己免疫性肝炎はしばしば抗核抗体陽性など慢性自己免疫性肝炎の特徴を有さず、診断に苦慮する場合もあり診断関連バイオマーカー探索は重要な研究テーマである。慢性自己免疫性肝炎の診断有用性を既報している抗 PD-1 抗体の急性発症自己免疫性肝炎での意義を探索した。しばしば鑑別に問題となる薬物性肝障害全例で陰性になる Cutoff 値で、本症の陽性率 43.5%であった。鑑別に有用である可能性があり、血液検査データや肝生検組織像との関連を検討する予定である。

A．研究目的

急性発症自己免疫性肝炎はしばしば高 IgG 血症や抗核抗体陽性などの慢性自己免疫性肝炎の診断的特徴を有さず、診断に苦慮する場合も少なくない。早期診断・早期治療開始が今後の予後を決する可能性もあり、診断関連バイオマーカー探索は重要な研究テーマである。過去に本分科会での研究で、血清抗 PD-1 抗体が慢性自己免疫性肝炎の診断に有用である可能性を既報している(Miyake Y, et al.Hepatol Res.2014)。本研究の目的は抗 PD-1 抗体の急性発症自己免疫性肝炎での意義を探索することである。

B．研究方法

1)ELISA 法：間接 ELISA 法により、抗 PD-1 抗体を検出する。非特異的反応は、ELISA プレート、使用 Buffer 液などを複数種類確認し、最小化した。標準抗 PD-1 抗体を利用して、検量線を作成し、絶対値として結果をだした。

2)患者検体：分担研究者・協力者施設で臨床的に急性発症自己免疫性肝炎と診断された症例 23 例、薬物性肝障害 18 例を現在ま

でに検討できている。

(倫理面への配慮)

各施設での倫理委員会に本研究に関する申請を行ったうえで、検体を利用している。

C．研究結果

抗 PD-1 抗体の濃度は中央値で 0.0545 μ g/ml であった。急性発症自己免疫性肝炎で中央値 0.0687 μ g/ml、薬物性肝障害で中央値 0.0371 μ g/ml であり、有意に急性発症自己免疫性肝炎が高値であった。また、薬物性肝障害の最高値は 0.0743 μ g/ml であり、0.0743 μ g/ml を Cutoff 値とすると、急性発症自己免疫性肝炎で 43.5%が陽性となった。臨床データとの関連を現在、検討中である。

D．考察

PD-1 は動物モデルなどでも自己免疫性肝炎発症に関係する分子である可能性が示されている。病態との関連も想定される意義のある抗 PD-1 抗体は鑑別診断に有用な参考データになる可能性がある。

E．結論

血清抗 PD-1 抗体は、急性発症自己免疫性肝炎で高値になり、薬物性肝障害との鑑別の一助となる可能性がある。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特許第 5996438 号：抑制性補助刺激分子に対する抗体をマーカーとする慢性炎症性疾患の検査方法
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし