

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

胆管細胞から明らかにする PBC バイオマーカーの探索

研究協力者 下田 慎治 九州大学大学院病態修復内科学講座 准教授

研究要旨：PBC では環境因子としての自然免疫リガンド、あるいは免疫細胞から産生される 2 型 IFN が病態形成に深く関与する。PBC 胆管細胞が自然免疫リガンド、2 型 IFN で刺激を受けた場合の網羅的アレイ解析の結果と、疾患感受性の指標となる PBC ゲノムワイド関連解析の結果を統合し、胆管細胞での疾患感受性バイオマーカーの絞り込みを行なった。

A．研究目的

PBC は遺伝的素因と環境要因が発症に関与する臓器得意的自己免疫疾患である。ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートの使用で予後が改善するが、進行した症例や治療反応性に乏しいものでは、非代償性肝硬変にまで進展し肝臓移植でしか究明できなくなることから、治療反応性バイオマーカーや新規治療の標的分子を同定することが重要である。

B．研究方法

生体肝臓移植で摘出された PBC 肝臓より胆管細胞を分離培養して、PBC 環境を模倣することで変動する遺伝子を Agilent 社マイクロアレイキットで網羅的に検索した。次に、アレイで有意に変動した遺伝子情報と、日本人 PBC ゲノムワイド関連解析(GWAS)での疾患感受性や治療反応性・免疫反応の表現形といった様々な解析情報を統合し、胆管細胞を軸にしたバイオマーカーや治療標的分子の探索を行なった。

(倫理面への配慮)

九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会

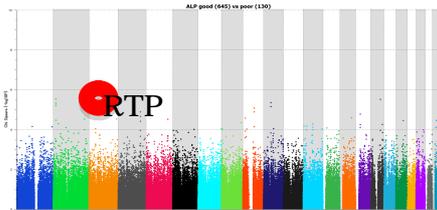
(1)生体肝移植時に摘出される肝臓・脾臓由来の免疫細胞と胆管細胞の培養系から得られる情報の網羅的解析(九州大学病院許可番号 30-253)

(2)原発性胆汁性胆管炎の治療反応性を規定するバイオマーカーに関する後ろ向き研究(九州大学病院許可番号 30-457)として、許可された臨床研究である。

C．研究結果

3名の PBC 胆管細胞を自然免疫リガンドで刺激した場合に共通して発現が亢進する遺伝子が 323、発現が減弱する遺伝子が 101 存在した。またこの 3名の PBC 胆管細胞を IFNG 刺激した場合に共通して発現が亢進する遺伝子が 359、発現が減弱する遺伝子が 26 存在した。さらに PBC 15名と対照 5名の肝生検でのアレイ解析で PBC で発現が亢進する遺伝子が 1292、発現が減弱する遺伝子が 1766 存在した。全てに共通して PBC で発現亢進を認めた遺伝子が 40 存在した。この 40の遺伝子の中で、これまでに明らかにされた日本人 PBC GWAS の上位遺伝子として hit するものを探索した。GWAS では健常者 vs PBC 以外の比較として、PBC の中で免疫グロブリンの多寡

による比較、抗 gp210 抗体の有無による比較、治療反応性による比較などを用いた。その結果、ウルソデオキシコール酸による治療1年後の反応性が良好であった645名と不良であった130名を比較したGWASの上位に40の遺伝子の中でRTP4がhitした。



D. 考察

RTP4は1型IFNによって誘導されてくる遺伝子の1つである。このRTP4が治療反応性を規定している可能性があり、今後PBCと対照での胆管における発現、PBCでの治療反応性別の発現についての評価が必要と考えられた。

E. 結論

RTP4はPBC胆管での治療反応性バイオマーカー候補である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hitomi Y, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. POGlut1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. Sci Rep. 2019 Jan 14;9(1):102. doi: 10.1038/s41598-018-36490-1.

Aiba Y, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. Sci Rep. 2018

Aug 7;8(1):11808. doi: 10.1038/s41598-018-30146-w.

Nishida N, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. NELFC and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. Sci Rep. 2018 May 23;8(1):8071. doi: 10.1038/s41598-018-26369-6.

Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population.

Kawashima M, et al, Shimoda S, et al, Nakamura M. Hum Mol Genet. 2017 Feb 1;26(3):650-659. doi: 10.1093/hmg/ddw406.

2. 学会発表

下田 慎治, 原田 憲一, 中村 稔 PBCでは病態に深く関与する免疫細胞からのIFN-g産生をUDCAが制御する 第104回日本消化器病学会総会 東京 2018年4月19日
下田 慎治, 河野 聡, 原田 憲一 自己免疫性肝疾患の診断と治療の進歩 PBCで鍵となるIFN-g産生とUDCA有効性の疾患模倣培養系を用いたメカニズム解析 第54回日本肝臓学会総会 大阪 2018年6月14日

G. 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