

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

FALD (Fontan 術後肝臓合併症) のレジストリ構築と病態解明に基づく
診療ガイドライン作成に資する研究

研究協力者 考藤 達哉 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
研究センター長

研究要旨：全国多施設共同で FALD 患者の臨床情報と検体の収集を行う研究グループ (FALD-J) と厚生労働省研究班 (代表：田中篤) との共同で、全国 FALD 患者の疫学調査を行う。FALD 患者コホートを基にした肝線維化診断法の開発、肝線維化・発がんのバイオマーカーの探索、FALD 肝生検組織を収集し、病理学的診断法の確立を目指す。これらの知見を基に診療ガイドライン作成に資することを目標とする。また FALD モデルの解析を通して肝線維化と肝がんのバイオマーカーを探索し、FALD-J 共同研究から臨床応用の可能性を評価する。FALD モデルの解析から、うっ血肝は炎症を介さずに肝臓被膜近傍優位に肝線維化を誘導すること、発がんの Initiation を受けた肝臓におけるうっ血は肝がんを Promotion することが明らかになった。同モデルでの肝線維化には Sphingosine-1-phosphate (S1P) と S1P 受容体 2 (S1PR2) が関与し、肝がん発症には類洞内皮細胞の活性化 (Capillarization) と S1P、S1PR1 が関与することを明らかにした。

共同研究者

大藤さとこ (大阪公立大学)

田中 篤 (帝京大学)

A. 研究目的

FALD モデルの解析を通して肝線維化と肝がんのバイオマーカーを探索し、FALD-J 共同研究から臨床応用の可能性を評価する。

B. 研究方法

マウス下大静脈部分結紮 (pIVCL) によるうっ血肝のモデルを樹立した。

(倫理面への配慮)

患者からの試料提供を受ける場合には、試料提供者、その家族、および同様の肝疾患患者の人権、尊厳が保護されるよう十分に配慮す

る。厚生労働省等により定められた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日)に準拠し当該研究機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームド・コンセントに係わる手続きを実施し、提供試料、個人情報厳格に管理、保存する。インフォームド・コンセントおよびインフォームド・アセントは文書で説明し、文書で同意を得る。本研究の開始に先立ち、臨床研究責任医師または臨床研究分担医師は対象者および未成年の場合には親権者に対して説明文書に基づいて説明した後、対象者および親権者になることについての本人の自由意思に基づいた同意を文書により得る。解析結果の管理については、ネットワークから独立したコンピューターを使用することで、データ流出が起きないように対策を講じている。

解析結果の公表に際しては、個人情報保護を徹底する。研究参加施設における検体利用に関しては、各施設の倫理委員会において迅速に申請、承認が得られる見通しである。動物実験に関しては「動物の保護および管理に関する法律」(昭和48年法律第105号)および「実験動物の飼育及び保管に関する基準」(昭和55年総理府公示第6号)の法律および基準の他、「大学等における実験動物について」(文部科学省国際学術局長通知、文学情第141号)の通知を踏まえつつ、動物実験が有効かつ適切に行われるよう配慮する。当該研究機関の動物実験倫理委員会に申請し、承認を得た後に実施する。遺伝子組換え実験においては「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(平成15年法律第97号)を遵守する。

C. 研究結果

pIVCL 後 6 週の時点で肝被膜近傍に線維化を認めた。同モデルは他の肝線維化モデル (CDD 摂食 NASH モデル、胆管結紮モデル等) に比べて ALT 上昇は軽度で免疫細胞の浸潤も軽度であった。同系マウスに化学発癌剤 (Diethyl-nitrosoamine, DEN) 投与後に pIVCL を行うと、pIVCL19 週後に著明な肝腫瘍形成を認めた。DEN 投与なしでも pIVCL マウスは 52 週後に約 80% のマウスで肝腫瘍形成を認めた。同モデルでの肝線維化には Sphingosine-1-phosphate (S1P) と S1P 受容体 2 (S1PR2) が関与し、肝がん発症には類洞内皮細胞の活性化

(Capillarization) と S1P、S1PR1 が関与することを明らかにした。

D. 考察

うっ血肝は炎症を介さずに肝臓被膜近傍優位に肝線維化を誘導すること、発がんの Initiation を受けた肝臓におけるうっ血は

肝がんを Promotion することが明らかになった。

E. 結論

pIVCL マウス、DEN+pIVCL マウスは FALD の肝線維化・発がん病態を反映するモデルとして有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawai H, Osawa Y, Matsuda M, Tsunoda T, Yanagida K, Hishikawa D, Okawara M, Sakamoto Y, Shimagaki T, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Hashi K, Doi H, Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Sugiyama M, Okuzaki D, Komatsu H, Inui A, Tamura-Nakano M, Oyama C, Shindou H, Kusano H, Kage M, Ikegami T, Yanaga K, **Kanto T***. Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive hepatopathy. *Hepatology* 2021 76(1):112-125.

2. 学会発表

1. 河合裕成, 大澤陽介, 考藤達哉. FALD の病態解明を目指した発癌機序と局在解析-うっ血肝モデルマウスを用いて. 第 58 回日本肝臓学会総会 (横浜). 2022 年 6 月 1-2 日
2. 大澤陽介, 河合裕成, 考藤達哉. うっ血肝線維化における CD44 の役割. 第 57 回日本肝臓学会総会 (札幌). 2021 年 6 月 17-18 日
3. 河合裕成, 大澤陽介, 考藤達哉. うっ血肝は末梢側優位な線維化・腫瘍形成を誘導する. 第 57 回日本肝臓学会総会 (札幌). 2021 年 6 月 17-18 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