

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者；大西三朗

疾患名；難治性の肝・胆道疾患（自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、
原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 12 年度 戸田剛太郎	原発性胆汁性肝硬変(PBC)特徴づける肉芽腫部における Propionibacterium acnes 遺伝子の検出。	
2	平成 13 年度 戸田剛太郎	大腸菌 OGDC E2 反応性 T 細胞クロンを用いて、PBC 発症に大腸菌関与の可能性。	
3	平成 18 年度 大西 三朗	自己免疫性肝炎における全染色体領域のマイクロサテライト解析により疾患感受性マーカーと疾患抵抗性マーカーを同定した。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 7 年度 小俣政男	PBC の胆管上皮細胞に PDC-E2 の強発現。	
2	平成 13 年度 戸田剛太郎	バイオインフォマティクスを用いた自己免疫性肝炎、PBC の肝組織に発現する遺伝子の解析。	
3	平成 16 年度 戸田剛太郎	胆管上皮細胞は Toll-like receptor を有し、innate immunity の一翼を担う。	
4	平成 17 年度 大西 三朗	酸化ストレスによる胆管上皮細胞での老化遺伝子の発現に抑制蛋白 bmi の低下が関与する。	
5	平成 17 年度 大西 三朗	動物モデルで胆管上皮に対する免疫寛容の破綻に CpG DNA 刺激による innate immunity が関与する。	

6	平成 18 年度 大西 三朗	肝炎重症化に Osteopontin の SNPs が関連する可能性を示した。	
7	平成 18 年度	PBC において PDC 特異的 T 細胞のアナジー誘導の機序を示した。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 14 年度 戸田剛太郎	B 型肝炎ウイルスキャリア(無症候性、慢性肝炎)再燃時におけるラミブジン早期投与による劇症化予防。	
2	平成 16 年度 戸田剛太郎	PBC の診断基準を改定し、症候性 PBC の定義を明確にした。	
3	平成 18 年度 大西 三朗	劇症肝炎に対する生体肝移植の適応と移植後の予後良好を示した。	
4	平成 19 年度	抗 gp210 抗体陽性は PBC の病期進展の risk factor である。	「合」 難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法に関する臨床研究班との共同研究

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 12-16 年度 戸田剛太郎	原発性胆汁性肝硬変に対する UDCA 投与は無症候性から症候性への移行を遅らせる。	
2	平成 12-16 年度 戸田剛太郎	原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate の有効性。	
3	平成 17 年度 大西 三朗	軽症の自己免疫性肝炎は UDCA 単独投与で寛解が得られる。	

4	平成 19 年度 大西 三朗	PBC に対する URSO と Bezafibrate の併用療法の生化学的改善効果を示した。	
---	-------------------	---	--

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	平成 17-19 年 大西 三朗	自己骨髄細胞移植を用いた肝臓再生療法の臨床研究	
2	平成 17-19 年 大西 三朗	劇症肝炎における医師主導治験によるヒト HGF の臨床試験	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1994 年	PBC における抗ミトコンドリア抗体の抗原エピトープ PDC E2 の胆管細胞、唾液腺細胞上皮における表出増強。	Joplin RE et al. Hepatology 19:1375,1994
2	1995	抗ミトコンドリア抗体(AMA)陰性 PBC において AMA の抗原エピトープ PDC E2 の胆管細胞管腔側膜における表出増強。	Tsuneyama K, et al. Hepatology 22:1440,1995
3	1996	AMA 陽性者の長期追跡による PBC 早期診断における AMA の有用性と AMA 出現機序の解明が原因究明につながる可能性。	Metcalf JV, et al. Lancet 348:1399, 1996
4	2004	PBC の大規模家系調査で、1 卵生双生児 8 組の中で 5 組は共に PBC であった。PBC の発症に遺伝因子が関与する。	Selmi C, et al. Gastroenterology 127:485.2004
5	2004	PBC の疫学調査で発症には遺伝因子と環境因子が関与する。	Sood S, et al. Gastroenterology 127:470.2004
6	2007	PBC における女性優位の発症には X 染色体の担う遺伝子産物が関与する。	Miozzo M, et al. Hepatology

(2) 発症機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
--	----	----	----

1	1996	小児におけるウイルス（麻疹ウイルス、HHV-6）感染後の自己免疫性肝炎発症。	Vento S et al. Am J Gastroenterol 91:2618,1996 Schmitt K Lancet348: 966,1996
2	2000	劇症肝不全発症への TNF の関与。	Streez K et al. Gastroenterology 119:446,2000
3	2002	PDC E2 特異的自己反応性 CTL の PBC 肝への集積。	Kita H et al. J Clin Invest 109:1231,2002

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

時期	内容	文献

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	内容	文献	
1	1996	劇症肝炎治療にブタ肝を用いたハイブリッド型バイオ人工肝の使用。	Chen SC et al. Int J Artif Organs 19:664,1996
2	1996	PBC における UDCA の予後改善効果。	Lindor KD et al. Gastroenterology 110:1515,1996
3	2002	PBC に対する bezafibrate の有効性。	Kurihara T et al. Am J Gastroenterol 197:212,2002
4	2006	早期の PBC に対する Ursodeoxycholic acid の投与が病気の進展を遅らせる。(Meta-analysis 解析)	Shi J, et al. Amer J Gastroenterol. 101:1529-38, 2006

ウ その他根本治療の開発についてもの

時期	内容	文献

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	自己免疫性肝炎に関わる環境要因。	ある。	肝細胞障害における標的抗原の同定。標的抗原とウイルス、細菌遺伝子産物の分子同一性。
2	原発性胆汁性肝硬変における抗ミトコンドリア抗体出現の機序。	ある。	細菌抗原などの分子擬態による抗ミトコンドリア抗体の誘導の可能性。
3	原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する胆管狭窄との鑑別診断の作成	ある。	難治性膵疾患に関する調査研究班との合同WGで分類と治療の指針を作成中。
4	劇症肝炎のWGで肝移植の適応、早期診断、標準治療のガイドラインを作成する。	ある。	Data-miningのソフト開発によるガイドラインの作成を準備中。

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	肝炎劇症化の機序の解明。	ある。	劇症化例と非劇症化例について劇症化前の臨床パラメータ、遺伝子発現等を比較する。
2	PBCの発症と進展に関する因子の解析。	ある。	PBCの発症について定点観察を行い、分子疫学的解析をする。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	自己免疫性肝炎についてはコルチコステロイドの寛解誘導における有用性は確立されているが、維持療法は副作用を伴う。副作用の軽減のためにUDCA、アザチオプリン併用の有効性を検討する。	ある。	有効例の免疫に関わる遺伝子、アザチオプリン代謝に関わる遺伝子等のSNP解析を行う。
2	原発性胆汁性肝硬変の進展を阻止する薬物。	ある。	bezafibrate, UDCA 併用により臨床検査所見の正常化例もあり、これらの薬物の作用機序の解明から有効な薬物の開発を目指す。
3	肝炎劇症化の予防、劇症肝炎の内科的治療。	ある。	劇症肝炎の多様な原因に対応した予防・治療法の最適条件を探索する。
4	PBC におけるURSO と Bezafibrate 併用療法の病理学的改善効果を検討する。	ある。	現在、治療前後の肝生検標本を集めている。

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	抗核抗体陰性の自己免疫性機序による肝炎の劇症化予防策。	ある。		早期診断基準を策定し、免疫抑制剤による治療指針を作成する。
2	原発性硬化性肝硬変についてわが国独自の診断基準を策定する。	ある。		平成18年度は2回目の全国調査を行い実態を明らかにする。
3	小児自己免疫性肝炎の診断基準と治療指針を策定する。	ある。		小児に対する長期のステロイド療法は発育障害の副作用があり、代替の治療法を検討する。
4	PBC の予後予測における抗gp210抗体の意義を検討する。	ある。		WG で多数症例について検証を進めている。