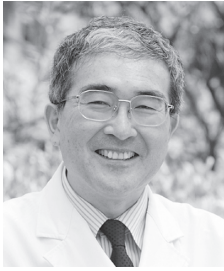
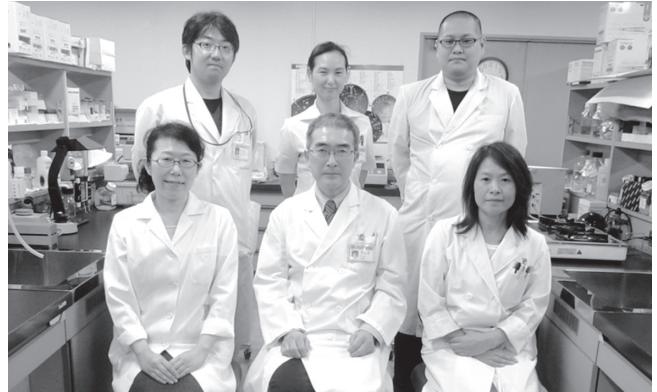


研究室紹介



大学病院 消化器内科・肝臓内科
持田 智



消化器内科・肝臓内科(旧第三内科)には1994年2月に故藤原研司教授が、同年5月に現診療科長の持田が赴任し、同年中に福祉棟地下の研究室が完成、前任地以来の研究を継続できるようになった。しかし、2013年には福祉棟が取り壊される予定で、6月には研究室が第2研究棟に移動した。本年は当科にとって節目であり、今までの研究の経緯を紹介する。

①広汎肝壊死の成立機序と新規治療法

劇症肝炎、肝移植後primary non-functionなど急性肝不全に特徴的な広汎肝壊死の成立機序をラットモデルで検討した。前任地の検討で、活性化肝macrophageが類洞内皮細胞障害、類洞内凝固を惹起し、微小循環障害を介して肝壊死が成立することを明らかにしたが、macrophage活性化にはbacterial translocationが関与し(Hepatology 1998)、類洞内皮細胞障害は接着分子を介して調節されること(Hepatology 1996)、その背景には類洞における抗凝固活性の特殊性が寄与することを証明した(Thromb Res 1995, Transplantation 1996)。これら成果は腸内殺菌の臨床応用、組替型thrombomodulinとTFPIの開発に繋がった(Thromb Res 1997, Hepatology 1998, Hepatology 1999, 特開平8-003065, 特開平8-143472)。

②肝再生と線維化

肝類洞再構築の概念を提唱し、ラットモデルでVEGFを介する肝細胞と類洞壁細胞間における相互作用を明確にした(BBRC 1996, BBRC 1999)。また、単離細胞の実験から、VEGFが類洞内皮細胞のみならず星細胞にも作用し(BBRC 1999)、類洞血流を調節すること(BBRC 2000)、類洞再構築にはangiopoietin系も関与することを証明した(Hepatol Res 2004)。一方、肝線維化に関しては、ラットモデルと単離細胞を用いて、茵陳蒿湯など漢方薬(J Hepatol 2004, Life Sci 2006)

および脂質メディエーターなどの治療効果を証明し(Life Sci 1997, Am J Physiol Gastroenterol Liver Physiol 2000)、肝線維化改善で星細胞はapoptosisを生じることを明らかにした(Hepatol Res 1999, BBRC 2001)。

③病態を規定する宿主要因

肝macrophage活性化の要因としてosteopontinに注目し、ラットモデルと単離細胞を用いて、障害肝では肝細胞、活性化Kupffer細胞と星細胞がこれを発現し、macrophageの肝浸潤を誘導することを証明した(BBRC 1999, J Gastroenterol 2000, Hepatol Res 2004)。また、肝細胞に本因子を発現するtransgenicマウスを作製し、肝炎および肝外病変を自然発症すること(BBRC 2004, Hepatol Res 2005)、免疫平衡破綻で広汎肝壊死を発症し得ることを実証した(J Gastroenterol 2004)。このマウスは現在ではMount Sinaiに移送し、アルコール性肝障害に関する共同研究を続けている。

一方、osteopontinのヒト遺伝子はpromoter領域を解析し、新規SNPsを発見した(BBRC 2004, 特開2005-95043)。これらSNPsはC型慢性肝炎の肝炎活動性(BBRC 2004)、インターフェロン(IFN)治療の効果(J Gastroenterol 2005)、肝発癌に関連する(Hepatol Int 2013)。特に、nt-155のSNPは肝病態の性差を規定しており、転写因子を介した調節機構の研究を続けている。なお、宿主要因に関しては、厚労省研究班のGWAS研究に参加し、IFN治療の効果を規定するIL28B遺伝子関連SNPs(Nature Gen 2009)、副作用である貧血発症に関連するITPA遺伝子SNP(Hum Mol Genet 2011)の発見に繋がった。GWAS研究はB型肝炎にも広がり、その病態を規定する宿主要因を明らかにしている(PloS One 2012, BMC Med Gent 2012)。

④急性肝不全のデータマイニング解析

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

班」で劇症肝炎分科会の事務局を担当しており(1999～2004年, 2011年以降), 全国からの登録症例を解析している(Hepato Res 2008, J Gastroenterol 2012, Hepato Res 2013). 予後予測では肝移植適応ガイドラインの精度低下を明らかにし(Hepato Res 2008), 肝移植症例の予後を解析して(Liver Transplant 2012), 肝移植非実施例を基に有用性の高い新ガイドラインを作成した(Hepato Res 2012). また, データマイニングに注目し, Self-Organizing Map法で急性肝不全症例をクラスタリングし(J Gastroenterol 2011), 決定木法による予後予測システムを確立した(J Gastroenterol 2012). これら成果を基に「急性肝不全の診断基準」を作成し(Hepato Res 2011), radial basis function法, back propagation法およびこれらを統合したハイブリット型予後予測モデルを完成した. 現在は急性肝不全症例が発生すると, 全国から臨床データが研究室に送られ, 算出した予測死亡率を基に肝移植適応を決定するスタンドアローン・システムを運用している.

⑤門脈圧亢進症, 炎症性腸疾患, アルコール性肝炎, 肝癌

当科は消化管領域では門脈圧亢進症による消化管出血と炎症性腸疾患の症例が豊富である. 前者に関しては, NSAID起因性潰瘍(World J Gastroenterol 2008), vascular ectasiaによる消化管出血(World J Gastroenterol 2013)の実態を解明し, 食道胃静脈瘤ではballoon-occluded retrograde transvenous obliterationを駆使した治療体系を確立した(J Gastroenterol Hepato in press). 炎症性腸疾患では合成プロテアーゼ阻害薬を併用することで, 抗TNF- α 剤の効果向上を臨床試験を行っている. 重症型アルコール性肝炎では副腎皮質ステロイドのパルス投与と顆粒球除去療法を併用したsequential療法を考案し, 臨床試験を実施している. 肝癌に関しては, ラジオ波焼灼療法と肝動注化学療法の症例数が豊富で, 後者では新規白金製剤の有用性を証明し(J Gastroenterol 2012), その効果向上を目指した検討を進めている.

⑥B型, C型肝炎ウイルス

劇症肝炎との関連で, B型肝炎ウイルス(HBV), E型肝炎ウイルス, TTウイルスなどの分子ウイルス学的解析を行った(Hepato Res 2001, Intervirology 2007, Virology 2007, Emerg Infect Dis 2009). 最近では, 抗ウイルス療法との関連で, HBVとC型肝炎ウイルス(HCV)を解析している.

HBVでは核酸アナログ製剤であるentecavirの臨床応用に寄与し(Hepato Int 2009, Hepato Int 2010), その中止基準に関する検討から, ウイルス増殖能を規定する要因を研究している. 生体内および培養細胞におけるHBV動態と, ウイルス遺伝子の全塩基配

列を比較することで, ポリメラーゼ蛋白のterminal protein domainにおけるアミノ酸変異が増殖速度を規定することを発見し(投稿中), その臨床的意義を明確にして, 簡易検査法を確立することを目指している. また, これら研究の過程で, HBVはアジア株と中南米株が組み換えを生じ, 新たな遺伝子型に進化していることを発見した(投稿中). また, 免疫抑制・化学療法による再活性化のHBV予防ガイドラインの作成に寄与し(肝臓 2009, Mod Rheumatol 2012), その有用性を検証する厚労省研究班で事務局を担当している.

HCVの抗ウイルス療法では, IFN- β の1日2分割投与法(Hepato Res 1998, J Gastroenterol 2002)とトリバビリン併用療法(Gut 2005), 2重膜濾過HCV除去療法(Hepato Res 2007)など新規治療法を開発した. また, ペグIFNとトリバビリンの併用療法が標準治療となった後は, 埼玉県全体を組織し, その治療効果を向上させる臨床研究を行った(Intern Med 2012). 2012年以降は新薬であるテラプレビル保険適応に対応して, ヒト遺伝子, 治療効果, 薬物コンプライアンスを考慮して治療期間を設定するAG&RGTトライアルを実施, 埼玉県では極めて高い治療成績が達成できている(投稿中).

2013年6月15日から遡った連続10論文

—それ以前の主要論文は本文中に掲載—

- 1) Imai Y, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using a microballoon catheter for intractable gastric fundal varices. J Gastroenterol Hepato (in press).
- 2) Hamaoka K, et al. SNPs in the promoter region of osteopontin gene as a possible host factor for sex difference in hepatocellular carcinoma development in patients with HCV. Hepato Int 2013;7:683-92.
- 3) Imai Y, et al. Long-term therapeutic efficacy of endoscopic coagulation for gastric vascular ectasia according to the type of lesions. World J Gastroenterol 2013;19:2799-805.
- 4) Oketani M, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. Hepato Res 2013;43:97-105.
- 5) Ueda T, et al. Retreatment with Peginterferon α -2a + ribavirin in patients who failed previous peginterferon α -2b + ribavirin combination therapy. Dig Dis 2012;30:554-60.
- 6) Harigai M, et al. The proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy Mod Rheumatol 2012 Dec16 [Epub ahead of press].
- 7) Sugawara K, et al. Acute liver failure in Japan:

- Definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012;47:849-61.
- 8) Nishida N, et al. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One* 2012;7:e39175.
- 9) Sawai H, et al. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet* 2012;13:47.
- 10) Yamashiki N, et al. Outcomes after living liver transplantation for acute liver failure in Japan: Results of a nationwide survey. *Liver Transplant* 2012;18:1069-77.