

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591584

研究課題名（和文）NASHのSPIO-MRIによる評価：クッパー細胞機能とCD14抗原との関連

研究課題名（英文）CD14 expression and Kupffer cell dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis: Superparamagnetic iron oxide-magnetic resonance image and pathologic correlation

研究代表者

藤本 公則（FUJIMOTO KIMINORI）

久留米大学・大学病院・准教授

研究者番号：00199366

研究成果の概要（和文）：SPIO造影MRI検査（SPIO-MRI）および肝組織診断が可能であった32人の患者（非アルコール性脂肪肝炎〔NASH〕24人、単純性脂肪肝8人）を対象とし、SPIO-MRIから得られた肝筋信号強度低下比にてKupffer細胞（KC）貪食能を推測し、その値と肝病理組織にてBrunt分類（線維化、炎症の評価）とCD68、CD14による免疫化学染色の結果との相関を検討した。その結果、SPIO-MRIを用いて推測したKC貪食能は、病理組織学的に評価したNASH病勢およびCD14陽性KC数と有意な相関を認めた。NASHの病因論としてKC貪食能低下が挙げられているが、我々の結果は、これを強く支持した。さらに非侵襲的検査法であるMRIによって比較的侵襲性の高い病理組織の結果を推測できることは、今後、NASH患者の診療に恩恵を与えるものと思われる。

研究成果の概要（英文）：Kupffer cell (KC) function and CD14 expression contributes to pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), but these relationships remain unclear. This retrospective study included 32 patients (24 with NASH and eight with simple steatosis) who had previously undergone superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging (SPIO-MRI). All subjects were diagnosed pathologically and were evaluated for Brunt classification (necroinflammation grade and fibrosis stage), and number of CD14-positive KCs. There were statistically significant differences in percent reduction of liver-to-muscle signal intensity ratio (reduction-%LMR), as a surrogate parameter of KC function, and number of CD14-positive KCs between NASH and simple steatosis patients. A high correlation was seen between number of CD14-positive KCs and reduction-%LMR. KC phagocytic function evaluated with SPIO-MRI correlated with histopathological severity and number of CD14-positive KCs. These results support the concept that KC phagocytic dysfunction contributes to the pathogenesis of NASH.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：SPIO 造影 MRI、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、単純性脂肪肝、Kupffer 機能、CD14 抗体

1. 研究開始当初の背景

Kupffer 細胞 (KC) 機能と CD14 抗体発現は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の病因のひとつと考えられているが、両者の関係はまだ十分解明されていない。SPIO 造影 MRI は KC 貪食機能を評価でき、非侵襲的検査として確立しているが、NASH における評価(線維化、炎症、病勢など)はまだ十分なされていない。

2. 研究の目的

- (1) 肝の網内系細胞である KC に特異的に取り込まれ、その造影効果を発現する MR 用肝特異性造影剤 (商品名: リゾビスト、Superparamagnetic Iron Oxide: SPIO) を用いて非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) の患者における KC 機能を評価し、KC 機能に KC (免疫染色: CD68、CD14) の発現がどのように関与しているかを明らかにする。
- (2) 特に CD14 を介して活性化された KC の発現と NASH の病理学的所見との関連性を解析し、さらには単純性脂肪肝 (simple hepatic steatosis) との違いを解明すること。

3. 研究の方法

- (1) 病理学的に診断された非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) ならびに単純性脂肪肝患者における Kupffer 細胞 (KC) 機能を SPIO-MRI にて解析する。
- (2) MRI にて評価された KC 機能と KC (免疫染色: CD68、CD14) の発現に関して解析する。
- (3) 成果を国内ない海外の学会で発表、さらに英語論文文化し国際学会誌へ投稿する。

4. 研究成果

SPIO-MRI および肝組織診断が可能であった32人の患者 (NASH 24人、単純性脂肪肝 8人) を対象とし、SPIO-MRI から得られた LMR% (肝一筋信号強度低下比) にて KC 貪食機能を推測し、その値と肝病理組織にて Brunt 分類 (線維化、炎症の評価) と CD68、CD14 による免疫化学染色の結果との相関を検討した。その結果、SPIO-MRI を用いて推測した KC 貪食能は、病理組織学的に評価した NASH 病勢および CD14 陽性 KC 数と有意な相関を認めた。NASH の病因論として KC 貪食能低下が挙げられているが、我々の結果は、これを強く支持した。さらに非侵襲的検査法である

MRI によって比較的侵襲性の高い病理組織の結果を推測できることは、今後、NASH 患者の診療に恩恵を与えるものと思われる。

以上の研究成果の一部は、国内の研究会で特別講演、一般口演、核磁気共鳴医学会のシンポジウムで発表し、国際誌である *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2010 IF =2.41; 5-year IF=2.35) に投稿、査読を得て平成23年11月30日に掲載許可として受理され、平成24年4月に掲載された。さらに追加データから得られた研究結果を国際オンライン誌である *PLoS One* (2010IF=4.411; 5-year IF=4.61) に投稿、査読を得て平成24年2月23日に掲載許可として受理され、平成24年3月16日に掲載された (主な発表論文ならびに学会発表参照)。

以上、当該年度の研究実施計画としてあげた「成果を国内ない海外の学会で発表、さらに英語論文文化し国際学会誌へ投稿する」ことを確実に実行した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Morita Y, Nakashima O, Ono N, Kawahara A, Kage M, Hayabuchi N, Ueno T, CD14 expression and Kupffer cell dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis: superparamagnetic iron oxide-magnetic resonance image and pathologic correlation, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 査読有、27(4)、2012、789-796、DOI:10.1111/j.1440-1746.2011.07057.x
- ② Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Nakashima O, Okuda K, Hayabuchi N, Sata M, Quantification of hepatic iron concentration in chronic viral hepatitis: usefulness of T2-weighted single-shot spin-echo echo-planar MR imaging, *PLoS One*, 査読有、7(3)、2012、e33868 DOI: 10.1371/journal.pone.0033868
- ③ Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Chronic hepatitis and cirrhosis on MR imaging, *Magnetic Resonance Imaging Clinics North America*, 査読有、18(3)、2010、

pp.383-402.

[学会発表] (計 8 件)

- ① 藤本公則、東南辰幸、他、NASH の Kupffer 細胞機能 : SPIO-MRI と肝病理組織学的所見との相関、第 68 回日本医学放射線学会総会、2009 年 4 月 18 日、パシフィコ横浜 (横浜市)
- ② 東南辰幸、藤本公則、びまん性肝疾患の MRI、筑後メタボリックシンドロームカンファレンス、2010 年 7 月 23 日、久留米市
- ③ 東南辰幸、藤本公則、他、NASH における CD14 receptor の発現と Kupffer 細胞機能障害 : SPIO-MRI と病理組織学的所見との相関、第 25 回筑後 DDF、2010 年 10 月 8 日、久留米市
- ④ Tonan T, Fujimoto K, et al. CD14 Receptor Expression and Kupffer Cell Phagocyte Dysfunction in Nonalcoholic Steatohepatitis: SPIO-MRI and Pathologic Correlation, The 9th JSH Single Topic Conference "NASH 2010", 2010 年 11 月 18-19 日、Tokyo
- ⑤ 東南辰幸、藤本公則、他、NASH における CD14 receptor の発現と Kupffer 細胞機能障害 : SPIO-MRI と病理組織学的所見との相関、第 30 回アルコール医学生物学研究会学術集会、2010 年 11 月 26-27 日、久留米市
- ⑥ 東南辰幸、藤本公則、他、びまん性肝疾患の MRI : 線維化・鉄・脂肪肝・Kupffer 細胞機能の評価、糖尿病アドバイザー in 島根 (特別講演)、2011 年 7 月 9 日、松江市
- ⑦ 東南辰幸、藤本公則、他、組織特異性造影剤を用いた肝機能診断、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会 (シンポジウム)、2011 年 9 月 29 日、北九州市
- ⑧ 東南辰幸、藤本公則、他、NASH における Kupffer 細胞機能評価 : SPIO-MRI と病理学的所見との相関、第 18 回肝血流動態イメージ研究会、2012 年 1 月 28 日、神戸市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤本 公則 (FUJIMOTO KIMINORI)
久留米大学・大学病院・准教授
研究者番号 : 00199366

(2)研究分担者

東南 辰幸 (TONAN TATSUYUKI)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号 : 40268892

川口 淳 (KAWAGUCHI ATSUSHI)
久留米大学・バイオ統計センター・講師
研究者番号 : 60389319

河原 明彦 (KAWAHARA AKIHIRO)
久留米大学・大学病院・臨床検査技師
研究者番号 : 00469347

早瀬 尚文 (HAYABUCHI NAOFUMI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号 : 20108731

(3)連携研究者

()
研究者番号 :