

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 9日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591752

研究課題名（和文）移植肝におけるC型肝炎ウイルス感染の分子メカニズムの解明

研究課題名（英文）Molecular mechanisms of hepatitis C reinfection in a transplanted liver

研究代表者

池上 徹（IKEGAMI TORU）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80432938

研究成果の概要（和文）：

C型肝炎硬変に対する肝移植術後インターフェロン(IFN)治療を48週以上施行し得た症例を対象とした。Core領域アミノ酸変異、NS5Aの変異、IL28BSNPとVR率およびSVR率との比較を行った。IFN治療によるSVR率は47.8%であった。IL28B major/major群(n=29)およびmajor含有群(n=20)のSVR率はそれぞれ68.9%および15.0%であった。また、major/major群の内、AA70/91(double wild=1)、ISDR(変異2個以上=1)、IRRDR(変異6個以上=1)で解析すると、合計ポイント0(n=5)、1(n=12)、2(n=10)、3(n=2)それぞれのSVR率は40.0%、66.7%、80.0%、100%であった。またmajor群のSVR率は15/19=78.9%、minor群のSVR率は33.3%であった。

研究成果の概要（英文）：

In 49 cases who underwent living donor liver transplantation for hepatitis C, mutations in the amino acids 70/91, ISDR, IRRDR, in addition of IL-28N single nuclear polymorphism were analyzed. It was drawn that the combination of viral, donor and recipient factors could forecast the interferon sensitivity in treating recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、消化器外科学

キーワード：移植再生医療、ウイルス、外科、臨床

1. 研究開始当初の背景

我が国におけるC型肝炎ウイルス(HCV)感染者数は200万人と推定され、HCVに対する肝移植症例も増加傾向にある。しかしながら、HCVに対する肝移植後の5年生存率は66%と他疾患に対する成績に比し不良であり、

その原因として、移植後ほぼ100%発生すると考えられるHCV再感染の問題がある。しかしながら、その制御は容易ではなく、インターフェロン治療によっても容易ではない。すなわち、HCVの肝細胞への感染のメカニズム、そしてその治療の主体であるインター

フェロンの感受性およびその効果のメカニズムの療法から、本病態に迫ることが必要である。

2. 研究の目的

HCV の急性期新規感染メカニズム (侵入・複製・放出) を、純粋なヒト肝臓への HCV 新規感染である“HCV 陽性例に対する肝移植”にて解析し、HCV 感染早期における抗ウイルス療法の可能性及びその妥当性を明らかにする。さらに、ウイルスの遺伝子解析から、インターフェロン治療の効果予測を行う。

3. 研究の方法

HCV の感染機構の解明に関して：HCV はゲノムの更正機構を持たず、その配列のなかに非常に mutation の多い領域を有する。HVR-1 を用いて SSCP 法を用いて多型解析を行う。また肝組織 RNA 量の変化/SSCP/単核球 HCV genome との比較検討を行う。HCV に対するインターフェロン感受性の評価に関して：IFN 施行 HCV 陽性移植患者におけるコア蛋白領域、ISDR (IFN sensitivity determining region) 領域、IRRDR (IFN and ribavirin resistance determining region) 領域の遺伝子変異を Direct sequencing 法により検出する。また、Donor および Recipient の IL28B 遺伝子変異解析を行う。

4. 研究成果

肝移植時の HCV 遺伝子多型に関する経時的検討に関して：HCV は移植前から多数の species として存在していたが、再循環 6 時間後に最も遺伝子型が集約されていた。更に direct sequence 法では、再循環後 6 時間後には HCV の遺伝子多型は 1 つに集約されていた。すなわち、新グラフト移植後 6 時間を目安にした HCV に対する治療が、HCV の escape 機構を効果的に排除した状態での治療となることが示唆された。また、肝外 HCV 複製の影響に関する検討：肝および血性 HCV 遺伝子比較。HCV RNA が最低値に近くなる再循環後 6 時間の時点でも HCV RNA 量は少量ではあるが存在した。SSCP にて検索した結果、移植前と移植後で大きく consensus が変化することが明らかとなった。HCV の移植後インターフェロン感受性に関して：1b 型症例の内、49 例でドナー・レシピエントの IL28B-SNP 解析が可能であった。IL28B major/major 群 (n=29) および major 含有群 (n=20) の SVR 率はそれぞれ 68.9% および 15.0% であった。また、major/major 群の内、AA70/91 (double wild=1)、ISDR (変異 2 個以上=1)、IRRDR (変異 6 個以上=1) で解析すると、合計ポイント 0 (n=5)、1 (n=12)、2 (n=10)、3 (n=2) それぞれの SVR 率は 40.0%、66.7%、80.0%、100% であった。また delayed VR 症例の内、major は 19 症例、

minor は 6 症例であるが、major 群の SVR 率は 15/19=78.9%、minor 群の SVR 率は 33.3% であった。

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 18 件)

1. Ikegami T, Soejima Y, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Fukuhara T, Ikeda T, Maehara Y. Evolving Strategies to Prevent Biliary Strictures after Living Donor Liver Transplantation Transplant Proc, 2010 ;42(9):3624-9.

2. Fukuhara T, Taketomi A, Okano S, Ikegami T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y. Mutations in hepatitis C virus genotype 1b and the sensitivity of interferon-ribavirin therapy after liver transplantation. J Hepatol. 2010;52:672-80.

3. Takeishi K, Shirabe K, Toshima T, Ikegami T, Morita K, Fukuhara T, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. De novo autoimmune hepatitis subsequent to switching from type 2b to type 2a alpha-pegylated interferon treatment for recurrent hepatitis C after liver transplantation: report of a case. Surg Today. 2011;41(7):1016-9.

4. Uchiyama H, Mano Y, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Shirabe K, Maehara Y. Kinetics of Anti-Blood Type Isoagglutinin Titers and B Lymphocytes in ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation With Rituximab and Plasma Exchange. Transplantation. 2011;92:1134-9.

5. Ikegami T, Shirabe K, Morita K, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Kayashima H, Hashimoto N, Maehara Y. Minimal hilar dissection prevents biliary anastomotic stricture after living donor liver transplantation. Transplantation. 2011;92:1147-51.

6. Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Ninomiya M, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y. Bacterial Sepsis

after Living Donor Liver Transplantation: The Impact of Early Enteral Nutrition. J Am Coll Surg. 2012 Mar;214(3):288-95.

7. Ikegami T, Shirabe K, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Maehara Y. The impact of renal replacement therapy before or after living donor liver transplantation. Clin Transplant, 2012;26:143-8.

8. Yoshizumi T, Shirabe K, Taketomi A, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H, Yoshimatsu M, Ikegami T, Soejima Y, Maehara Y. Risk factors that increase mortality after living donor liver transplantation. Transplantation. 2012 ;93:93-8.

9. Uchiyama H, Shirabe K, Morita M, Kakeji Y, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Harada N, Kayashima H, Morita K, Maehara Y. Expanding the applications of microvascular surgical techniques to digestive surgeries: a technical review. Surg Today. 2012;42:111-20.

10. Ikegami T, Soejima Y, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Fukuhara T, Ikeda T, Maehara Y. Evolving Strategies to Prevent Biliary Strictures after Living Donor Liver Transplantation Transplant Proc, 2010 ;42(9):3624-9.

11. Taketomi A, Fukuhara T, Morita K, Kayashima H, Ninomiya M, Yamashita Y, Ikegami T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y. Improved Results of a Surgical Resection for the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation. Ann Surg Oncol. 2010 Sep;17(9):2283-9.

12. Taketomi A, Toshima T, Kitagawa D, Motomura T, Takeishi K, Mano Y, Kayashima H, Sugimachi K, Aishima S, Yamashita Y, Ikegami T, Gion T, Uchiyama H, Soejima Y, Maeda T, Shirabe K, Maehara Y. Predictors of Extrahepatic Recurrence After Curative Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2010 Oct;17(10):2740-6.

13. Uchiyama H, Ikegami T, Soejima Y, Ninomiya M, Kayashima H, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y. Use of recipient's left hepatic artery for artery reconstruction in right lobe living donor

liver transplantation with duct-to-duct anastomosis. Transplantation. 2010;89:1016-21

14. Morita K, Taketomi A, Soejima Y, Ikegami T, Fukuhara T, Iguchi T, Nagata S, Sugimachi K, Gion T, Maehara Y. De novo hepatocellular carcinoma in a liver graft with sustained hepatitis C viral clearance after living donor liver transplantation Liver Transpl, 2009;15:1412-6.

15. 武富紹信, 本村貴志, 福原崇介, 池上徹, 吉住朋晴, 調憲, 前原喜彦
インターフェロンの上手な使い方 肝移植後のHCV感染に対するPEG-IFN/Ribavirin療法. 肝・胆・膵 63巻6号 Page1158-1164、2011年11月

16. 森田和豊, 調憲, 本村貴志, 間野洋平, 戸島剛男, 橋本直隆, 萱島寛人, 増田稔郎, 池上徹, 吉住朋晴, 武富紹信, 池田哲夫, 前原喜彦肝臓治療のアルゴリズム. 外科治療 105巻5号 Page429-434、2011年11月

17. 本村貴志, 武富紹信, 福原崇介, 池上徹, 吉住朋晴, 調憲, 前原喜彦
Donor と Recipient の宿主遺伝子背景からみた再発 HCV に対する IFN 感受性予測 肝・胆・膵 63巻1号 Page135-142、2011年7月

18. 池上徹、永田茂行、副島雄二、武富紹信、祇園智信、杉町圭史、内山秀昭、吉住朋晴、原田昇、前原喜彦
C型肝炎患者の術前・術後管理 外科 71巻4号 Page399-406、2009年4月

[学会発表] (計9件)

1. 森田和豊, 武富紹信, 梅田健二, 井口友宏, 永田茂行, 杉町圭史, 池上徹, 祇園智信, 副島雄二, 前原喜彦
C型肝炎における肝組織中のmicroRNA-122発現の意義
第64回日本消化器外科学会総会
平成21年7月16-18日、大阪

2. 本村貴志, 武富紹信, 福原崇介, 吉屋匠平, 武藤純, 的野る美, 間野洋平, 戸島剛男, 森田和豊, 萱島寛人, 池上徹, 吉住朋晴, 調憲, 前原喜彦
宿主 IL28B/ITPA 遺伝子多型解析から見た移植後再発 HCV に対する治療戦略
第19回日本消化器関連学会週間
平成23年10月20-23日、福岡

3. 福原崇介, 武富紹信, 副島雄二, 森田和豊, 植田茂, 永田茂行, 杉町圭史, 池上徹, 祇園智信, 前原喜彦

肝移植後再発 HCV に対する IFN 治療におけるウイルス RNA 変異による効果予測
第 64 回日本消化器外科学会総会
平成 21 年 7 月 16-18 日、大阪

4. 吉住朋晴, 武富紹信, 副島雄二, 原田昇, 山下洋市, 杉町圭史, 丸山晴司, 池上徹, 永田茂行, 前原喜彦

HCV 陽性例に対する生体肝移植後のステロイド使用法
第 29 回日本移植学会
2009 年 7 月 22-23 日、仙台

5. 戸島剛男, 武富紹信, 武石一樹, 梅田健二, 福原崇介, 森田和豊, 植田茂, 井口友宏, 實藤健作, 永田茂行, 杉町圭史, 池上徹, 祇園智信, 副島雄二, 前原喜彦

C 型肝炎陽性肝細胞癌術後における初回 IFN 治療の有効性
第 109 回日本外科学会
2009 年 4 月 2-4 日、福岡

6. 萱島寛人, 戸島剛男, 岡野慎士, 吉屋匠平, 武藤純, 的野る美, 本村貴志, 間野洋平, 森田和豊, 福原崇介, 池上徹, 吉住朋晴, 武富紹信, 調憲, 前原喜彦

生体肝移植後の肝癌再発予防を目指した IL12/DC 併用 Neoadjuvant immunotherapy の展開
第 49 回日本癌治療学会総会
平成 23 年 10 月 27 日-29 日、名古屋

7. 森田和豊, 調憲, 武富紹信, 吉屋匠平, 武藤純, 的野る美, 本村貴志, 間野洋平, 戸島剛男, 橋本直隆, 萱島寛人, 増田稔郎, 池上徹, 吉住朋晴, 前原喜彦

肝・胆 肝細胞癌に対する生体肝移植後の予後因子としての microRNA 発現の意義
第 49 回日本癌治療学会
平成 23 年 10 月 27 日-29 日、名古屋

8. 池上徹, 副島雄二, 調憲, 武富紹信, 内山秀昭, 吉住朋晴, 二宮瑞樹, 萱島寛人, 森田和豊, 武石一樹, 前原喜彦

血液型不適合肝移植における新しい免疫抑制プロトコールの有用性
第 110 回日本外科学会定期学術集会、
2010 年 4 月 8 日-10 日、名古屋

9. 戸島剛男, 武富紹信, 武石一樹, 永田茂行, 杉町圭史, 池上徹, 祇園智信, 副島雄二, 前原喜彦

Elasticity Imaging による新規低侵襲な肝線

維化測定法の検討

第 64 回日本消化器外科学会総会、
平成 21 年 7 月 16-18 日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池上 徹 (IKEGAMI TORU)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：80432938

(2) 研究分担者

武富 紹信 (TAKETOMI AKINOBU)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：70363364

杉町 圭史 (SUGIMACHI KEISHI)
九州大学・大学病院・特任助教
研究者番号：90452763

(3) 連携研究者

()

研究者番号：