

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19790480
 研究課題名 (和文)
 肝移植後 C 型肝炎重症化機構に関与する宿主側要因とウイルス側要因の検討
 研究課題名 (英文)
 Analysis of risk factors for progression of hepatitis C after liver transplantation
 研究代表者
 上田 佳秀 (YOSHIHIDE UEDA)
 京都大学・医学研究科・助教
 研究者番号：90378662

研究成果の概要：

肝移植後 C 型肝炎重症化に関与する因子として、インターフェロン治療のウイルス学的効果が重要であることを明らかにした。さらに、血中の胆道系酵素の上昇が肝移植後 C 型肝炎の線維化進行の危険因子であること、インターフェロン治療によりその改善が期待できることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	1,700,000	0	1,700,000
20 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	420,000	3,520,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：肝臓病学

1. 研究開始当初の背景

我が国における慢性肝疾患の成因の約 75% が C 型肝炎ウイルス (HCV) によるものであり、近年、C 型肝炎硬変・肝癌に対する肝移植症例が増加してきている。C 型肝炎疾患に対する肝移植後は、適切な予防措置を行わないとほとんどの症例で C 型肝炎の再発を認め、免疫抑制剤などの影響を受けて 10~25% の症例が移植後 5 年以内という短い期間で急速に

肝硬変へと進行することが明らかとなっている。京都大学では、これまで 1200 例以上の肝移植が行われ、そのうち C 型肝炎疾患に対する肝移植例が 130 例を超えている。そのうち、移植後 5 年以内に肝生検にて肝硬変と診断された例が 5 例存在し、2 例は肝不全で死亡、1 例は再移植となった。3 例は 1 年以内という非常に短い期間で肝硬変に進行した。しかしながら、その重症化の危険因子については十分に明らかとなっていない。これらの

重症化例の臨床的背景の検討から、肝臓の線維化進行の危険因子として、男性ドナーと女性レシピエントの2つが有意差をもっていた。また、海外からの移植後C型肝炎重症化に関与する因子の検討から、高齢ドナー、高齢レシピエント、免疫抑制剤の種類、ステロイドパルス療法、生体肝移植といった要素が明らかとなっている。これらのうち、年齢、性別については通常のC型慢性肝炎の重症化やインターフェロン治療の有効性にも影響を与える因子として知られており、高齢、女性が危険因子となっている。しかしながら、なぜ年齢や性別がC型肝炎の重症化に影響を与えるかについては全くわかっておらず、このメカニズムの解明はC型肝炎の病態解明のみならず、新しい治療法の開発へとつながる可能性があると考えられる。

一方、肝移植後C型肝炎重症化に関与するウイルス側の要因についても十分に明らかとなっていない。HCVは肝移植後すぐにグラフト肝に再感染し、数時間後から肝内で複製が開始することが知られている。血中HCV-RNAは術後数日で移植前のレベルに戻り、その後も免疫抑制剤などの影響で急速に増加し、1ヶ月後には移植前の10~100倍のウイルス量に達することが知られている。このように、肝移植後のウイルス量の変化は明らかとなっているが、ウイルス量は肝炎重症化とは関連せず、他のウイルス側要因が存在する可能性が考えられる。C型肝炎患者では同一宿主内においてもHCVゲノムの多様性を認めることが知られておりquasispeciesと呼ばれているが、肝移植後には特定のHCVクローンが増殖するという報告がある。しかしながら、その遺伝子配列の特徴やC型肝炎重症化に関与しているHCV配列についての検討はなされていない。

さらに、移植後C型肝炎に対する標準的治療法は確立されておらず、インターフェロン+リバビリン治療が行われているがその著効率は25%程度にとどまっている。その治療効果に関与する宿主側因子ならびにウイルス側因子も十分に解析されていない。また、ウイルスを排除できない大部分の症例に対する対策についても確立されておらず、肝移植後C型肝炎に対する新たな対策法の確立が急務である。

2. 研究の目的

肝移植後C型肝炎重症化機構を解明する目的で、重症化に関与する宿主側ならびにウイルス側の因子を明らかにする。

3. 研究の方法

肝移植後C型肝炎重症化に関与する宿主側因子を明らかにするため、京都大学における肝移植後C型肝炎症例の肝線維化進行の実態とそれに関与する因子の解析を行った。また、ウイルス側因子を明らかにする目的で、肝移植後C型肝炎症例の血中のC型肝炎ウイルスの遺伝子配列の解析を行った。

4. 研究成果

インターフェロンとリバビリンの併用療法の効果と重症化との関連について明らかにした。併用療法を行った肝移植後C型肝炎症例40例について、治療効果によりウイルス排除群(14例)、生化学的反応群(14例)、無効群(12例)の3群に分類し、それぞれの1年または2-4年経過後の肝組織所見における肝炎活動性と肝線維化の変化を解析した。その結果、ウイルス排除群では肝炎の活動性は抑制され、線維化の進行も抑制された。一方、生化学的反応群と無効群では肝炎の活動性は抑えられず、2-4年の長期の経過で線維化の進行を認めた。これらのことから、肝移植後C型肝炎の重症化の抑制のためにはウイルスを排除することが重要であり、生化学的反応を認めても肝炎活動性は低下せず、治療終了後には線維化が進行することが明らかとなった。

さらに、当院にて抗ウイルス治療を行った肝移植後C型肝炎症例80例の重症化に関与する宿主側因子について検討を行った結果、血中の胆道系酵素上昇(γ -GTP正常上限の4倍以上またはALP1.2倍以上)が線維化進行に関与することが明らかとなった。胆道系

酵素上昇は肝移植後 C 型肝炎症例の 69%に認められ、胆道系酵素上昇を示した症例の半数以上では、インターフェロン治療による C 型肝炎ウイルス(HCV)の減少に伴い胆道系酵素も低下した。すなわち、胆道系酵素上昇は線維化進行の予測や治療適応決定に重要であり、HCV による胆汁うっ滞性肝炎のコントロールが肝線維化抑制につながる可能性が示唆された。

また、肝移植後 C 型肝炎重症化に関与するウイルス側の要因について、移植前、移植後 3 週間、再発時、重症化時、インターフェロン治療前、治療後のそれぞれの段階で、患者血清より RNA を抽出し、HCV の超過変領域(HVR1)の RT-PCR を行い sequence 解析にて遺伝子配列を同定した。その結果、肝移植前後で異なる HCV クローンが増殖することが明らかとなった。さらに、インターフェロン治療後には特定のクローンが残存することも明らかとなった。

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 2 件)

1. Ueda Y, Takada Y, Haga H, Nabeshima M, Marusawa H, Ito T, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S, Chiba T. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 855-862. 査読有

2. Takada Y, Ito T, Ueda Y, Haga H, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Effects of double-filtration plasmapheresis combined with interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 2008; 14: 1044-1047. 査読有

[学会発表] (計 5 件)

1. 上田 佳秀、高田 泰次、羽賀 博典、他. 肝移植後 C 型慢性肝炎に対する治療成績と問題点. 第 25 回日本肝移植研究会. 2007 年 7 月 5 日. 東京.

2. Yoshihide Ueda, Yasutsugu Takada, Hironori Haga, et al. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. DDW 2008, 2008.5.19. San Diego, USA.

3. 上田 佳秀、高田 泰次、江川 裕人、他. 肝移植後 C 型肝炎に対する治療戦略. 第 26 回日本肝移植研究会. 2008 年 6 月 20 日. 横浜.

4. Yoshihide Ueda, Yasutsugu Takada, Hiroto Egawa, et al. Treatment strategy for recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. The 7th Korea-Japan Transplantation Forum. 2008.10.11. Seoul, Korea.

5. Yoshihide Ueda. Management of HBV and HCV after liver transplantation. Theodor Bilharz Research Institute 2nd International Liver Disease Symposium. 2008.11.23. Giza, Egypt.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 佳秀 (YOSHIHIDE UEDA)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90378662

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし