

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790659

研究課題名(和文)

原発性硬化性胆管炎の病態解明と診断法の開発

研究課題名(英文)

Clarification of pathogenesis for primary sclerosing cholangitis

研究代表者

上田 佳秀 (UEDA YOSHIHIDE)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90378662

研究成果の概要(和文)：原発性硬化性胆管炎に対する生体肝移植症例について、肝移植後再発のリスクファクターとして血縁ドナー、サイトメガロウイルス感染が明らかとなった。これは原発性硬化性胆管炎の病態として、遺伝的素因と環境因子の両者が関与していることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Blood-relative donor and cytomegalovirus infection were identified as risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation, suggesting that both genetic factor and environmental factor are important for pathogenesis of primary sclerosing cholangitis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
平成 22 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：消化器内科学

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：原発性硬化性胆管炎、肝移植、再発

1. 研究開始当初の背景

原発性硬化性胆管炎(PSC)について

PSC は、肝内外の胆管に多発性ないしびまん性に狭窄や閉塞をきたす、原因不明の進行性の慢性胆汁うっ滞性肝疾患である。その診断は、胆管造影所見と臨床像が合致すること、ならびに二次性硬化性胆管炎の原因を除外することによって行なわれ、確定診断のための有効な検査は確立されていない。予後を改善することができる有効な内科的治療法は存在せず、唯一の根本的治療法は肝移植とされている。これまで PSC を含む胆汁うっ滞性疾患の肝移植成績

は良好とされ、積極的に肝移植が進められてきたが、最近になり PSC の肝移植成績について疑問がもたれるようになってきている。

PSCに対する生体肝移植成績

肝移植研究会から発表されている本邦の肝移植症例登録報告によると、PSC に対する生体肝移植後の患者生存率は 5 年 70.1%、10 年 54.9%であり、生体肝移植症例 4292 例全体の患者生存率(5 年 76.0%、10 年 72.4%)と比較して明らかに低い結果となっている(日本肝移植研究会：肝移

植症例登録報告. 移植 43: 45-55, 2008)。京都大学でも、2007年8月までに30例のPSC症例に対する肝移植術を行ってきたが、その患者生存率は5年68%、10年58%と他の疾患に対する肝移植成績よりも明らかに悪い成績であった。さらに、生存例の中にも再移植症例、すなわちグラフト肝不全例が多数含まれていることが明らかとなり、グラフト生存率は5年59%、10年0%と非常に悪い成績であった。この結果は、欧米からの報告によるPSCに対する脳死肝移植の成績と比較しても明らかに悪い結果であり(Maheshwari A et al. Am J Gastroenterol 2004;99:538-42)、日本の生体肝移植においてPSCの肝移植後の予後が悪いことが明らかとなってきた。

PSCの生体肝移植後再発

PSCに対する肝移植後の予後不良の原因について検討した結果、PSCの肝移植後再発が日本での生体肝移植症例で特に高率であり、さらに再発後の進行も速いことが明らかとなった。すなわち、日本でのPSCに対する生体肝移植後は、欧米の脳死肝移植後と比較してPSC再発が多いこと、再発後の進行が速いこと、その結果としてグラフト生存率が低いことが明らかとなった。このPSCの肝移植後再発の原因を追究することによって、これまで全く不明であったPSC自体の病態解明への手がかりがつかめる可能性がある。

2. 研究の目的

以上の背景から、本研究では、原発性硬化性胆管炎の病因の解明、ならびに診断のための特異的発現遺伝子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 原発性硬化性胆管炎(PSC)の肝移植後再発のリスクファクター解析

① 京都大学におけるPSC肝移植症例の解析

京都大学におけるPSC肝移植症例30例についての臨床像についての詳細な解析を行い、PSCの移植後再発のリスクファクターの同定を行った。また、グラフト生存に関与する因子の解析を行った。さらに、病理組織学的な解析から、PSCの肝移植後の進行に関与する組織所見についての解析を行った。

② 全国調査によるPSC肝移植症例の解析

肝移植研究会に登録されている114例

のPSCに対する生体肝移植症例について、その臨床像の全国調査を行い、再発ならびに進行のリスクファクター解析を行った。

(2) 原発性硬化性胆管炎(PSC)の肝組織における遺伝子発現の網羅的解析

京都大学にて施行されたPSCに対する肝移植症例10例の摘出肝組織(凍結標本)よりRNAを抽出し、同時にコントロールとして、正常肝(ドナー肝)、ならびに同様に胆汁うっ滞性肝硬変を呈する原発性胆汁性肝硬変(PBC)の肝移植症例の摘出肝、それぞれ10例ずつからRNAを抽出した。PSC、PBC、正常肝の3種のRNAを使用し、肝臓内でのmRNAの発現状態の違いについて、マイクロアレイ法を用いて網羅的に解析を行った。

4. 研究成果

(1) 原発性硬化性胆管炎(PSC)の肝移植後症例の臨床像の解析

① 京都大学におけるPSC肝移植症例の解析

これまで京都大学にて施行されたPSCに対する肝移植症例30例の臨床像についての詳細な解析を行った。まず、グラフト生存と再発の現状について解析し、その後グラフト生存とPSC再発に関与する危険因子の解析を行った。その結果、単変量解析(logrank test)と多変量解析(Cox regression analysis)の両方で有意差をもって同定されたPSC再発のリスクファクターは、血縁ドナーであること、周術期のサイトメガロウイルス(CMV)感染症、の2つであった。さらに、ヒト主要組織適合性抗原であるHLAの解析から、ドナーのHLA-DR15がPSC再発の危険因子であることも明らかとなった。グラフトロスに関与する因子の解析から、年齢が低いことが唯一のリスクファクターとして同定された。

また、京都大学においてPSC再発からグラフトロスに至った症例の病理組織学的な解析からは、自己免疫性肝炎様の活動性肝炎の合併が、肝移植後の再発PSCの急速な進行に関与することが明らかとなった。すなわち、PSCに自己免疫性肝炎が合併することによって、急速に肝不全へと進行する可能性が考えられた。

② 全国調査によるPSC肝移植症例の解析

全国の移植施設へのアンケート調査

により、PSC 肝移植後長期成績に関する全国多施設共同研究を行った。2008 年 12 月までに行われた PSC 症例に対する肝移植例 114 例の集計を行った。0.3-153 ヶ月（中央値 42 ヶ月）の観察における患者生存率は 1 年 83%、5 年 74%、10 年 57%、グラフト生存率は 1 年 82%、5 年 70%、10 年 34%であり、欧米の成績より明らかに低い成績であった。成績が悪い原因として、PSC 再発の問題が明らかになったため、PSC 再発に関与する因子について検討を行った。その結果、単変量解析（logrank test）と多変量解析（Cox regression analysis）でともに有意差をもって同定された PSC 再発のリスクファクターは、術前の MELD スコアが 24 以上、一親等ドナーからの肝移植例、3 ヶ月以内のサイトメガロウイルス（CMV）アンチゲネミア陽性、1 年以内の胆管吻合部合併症の 4 つであった。さらに、PSC 肝移植後のグラフトロスに関与する因子の解析を行った。その結果、術前の MELD スコアが 24 以上であることと一親等ドナーからの肝移植例の 2 つが独立したリスクファクターとして同定された。

(2) 原発性硬化性胆管炎 (PSC) の肝組織における遺伝子発現の網羅的解析

これまで京都大学にて施行された PSC に対する肝移植症例 30 例の中で、典型的な PSC の臨床像を示し、若年発症かつ潰瘍性大腸炎合併例 10 例について、摘出肝組織（凍結標本）より RNA を抽出した。さらにコントロールとして、正常肝（ドナー肝）、ならびに同様に胆汁うっ滞性肝硬変を呈する原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の肝移植症例の摘出肝、それぞれ 10 例ずつから RNA を抽出した。抽出した PSC、PBC、正常肝の 3 種の RNA を使用し、肝臓内での mRNA の発現状態の違いについて、マイクロアレイ法を用いて網羅的に解析を行った。

その結果より、正常肝や PBC の肝組織にて発現を認めず、PSC 特異的に発現している遺伝子の探索を行い、PSC 特異的に発現している可能性のある遺伝子候補を 10 個同定した。現在これらの遺伝子について、複数例の PSC 症例ならびにコントロールの肝組織にて発現の確認を行っている。

5. 主な発表論文等 (研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yoshizawa A, Ueda Y, Ichida T, Ueno Y, Uemoto S, Harada K, Nakanuma Y: Frequent overlap of active hepatitis in recurrent primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation relates to its rapidly progressive course. Hum Pathol in press. 査読有.
2. Egawa H, Ueda Y, Ichida T, Teramukai S, Nakanuma Y, Onishi S, Tsubouchi H: Risk Factors for Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis after Living Donor Liver Transplantation in Japanese Registry. Am J Transplant 11: 518-527:2011. 査読有.
3. Egawa H, Taira K, Teramukai S, Haga H, Ueda Y, Yonezawa A, Masuda S, Tsuji H, Ashihara E, Takada Y, Uemoto S: Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation: a single center experience. Dig Dis Sci 54: 1347-54: 2009. 査読有.

[学会発表] (計 6 件)

1. 上田 佳秀、上本 伸二、千葉 勉. 内科医からみた各臓器移植の適応条件 成人生体肝移植の適応決定における問題点. 第 46 回日本移植学会. 2010 年 10 月 21 日. 京都.
2. 吉澤 淳、上田 佳秀、上本 伸二. 自己免疫性肝胆道系疾患に対する肝移植症例の検討. JDDW 2010. 2010 年 10 月 13 日. 横浜.
3. 江川 裕人、上田 佳秀、市田 隆文、手良向 聡、上本 伸二、中沼 安二、坪内 博仁. 原発性硬化性胆管炎に対する生体肝移植全国調査報告. JDDW 2010. 2010 年 10 月 13 日. 横浜.
4. 江川 裕人、上田 佳秀、市田 隆文、手良向 聡、上本 伸二、中沼 安二、坪内 博仁. 原発性硬化性胆管炎に対する生体肝移植全国調査報告. 第 28 回日本肝移植研究会. 2010 年 7 月 1 日. 広島.
5. 江川 裕人、上田 佳秀、市田 隆文. 本

邦における原発性硬化性胆管炎の肝移植
後長期成績：再発の現状と危険因子に関
する多施設共同研究. 第 46 回日本肝臓学
会総会. 2010 年 5 月 28 日. 山形.

6. 上田 佳秀. 京都大学におけるPSCに対す
る肝移植の経験. 第 27 回日本肝移植研究
会 2009 年 7 月 11 日. 静岡.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 佳秀 (UEDA YOSHIHIDE)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：90378662

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし