

106704

Tリンパ球誘発肝炎モデルを用いた自己免疫性肝炎の 治療法の研究

課題番号 10670442

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）

研究成果報告書

平成13年2月

研究代表者 中村公英

旭川医科大学医学部助教授

はしがき

自己免疫性肝炎は肝細胞障害の発現と持続に自己免疫機序が関与していると考えられる慢性肝炎の一つである。我が国においては比較的稀な疾患と考えられてきたが、B、C型ウイルス性肝炎の診断法の確立と免疫学的検査法の進歩により疾患概念が確立し、年々症例数が増加している。自己免疫性肝炎の治療としては古くから免疫抑制剤である副腎皮質ホルモンが第一選択薬として使用されてきたが、人種遺伝学的相違から我が国の自己免疫性肝炎が諸外国に比べ高齢の女性に多く発病するため重篤な副作用が高率に出現し、このことが本疾患患者の生命予後を不良としている。自己免疫性肝炎は免疫学的な機序により肝細胞障害が若起され、活性化Tリンパ球が病態に深く関わっていることが推測されている。しかし、自己免疫性肝炎の有用な動物モデルが確立されていなかったことから、本症の発症機序や治療薬の開発が困難であった。一方、マウスに Concanavalin A (Con A) を単回静脈投与することにより、Tリンパ球活性化を介した肝炎モデルが報告され、催炎性サイトカインであるTNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β が肝細胞障害に関わっていることから、自己免疫性肝炎の研究に有用なモデルと考えられた。そこで研究者らは本モデルを用いて自己免疫性肝炎の発症機序を明らかにすることと、新たな治療薬を見出すことを目的とした。

研究経過ならびに成果

平成10年度

まず本モデルとヒトの自己免疫性肝炎との近似性を明らかにするとともに、免疫学的肝細胞障害発症機序をサイトカイン産生能の面から検討した。Con A 誘発肝炎は雌マウスにおいて雄マウスに比べより重症の肝細胞障害が出現し、発症機序としてCon AによるIFN- γ 、TNF- α 、CXCケモカインの一つであるMacrophage inflammatory protein-2 (MIP-2)などの炎症性サイトカイン産生能の性差が関与する結果がえられ、本モデルが自己免疫性肝炎の有用なモデルであると結論された。

平成11年度

本モデルはIFN- γ やTNF- α が肝細胞障害を引き起こすことがすでに報告されていたが、MIP-2の同定は研究者が初めてであった。そこで、MIP-2が肝障害発症に関与しているか否について検討した。その結果MIP-2はTNF- α によって誘導され、多核白血球の肝局所への遊走活性化を行ない、IFN- γ やTNF- α と同様に肝障害発症に関与していることを明らかにした。従って本モデルでは肝細胞障害の発症において、サイトカインとともにケモカインが重要な役割を担っている可能性が示唆された。

平成12年度

本モデルを用いてサイトカインやケモカイン産生抑制の面から肝障害発症を阻止しうる薬剤の検討を行った。その結果、抗凝固剤であるAntithrombin IIIが肝障害発症を阻止し、その作用機序としてTNF- α からのMIP-2産生を抑制すること、また、細胞外マトリックスである高分子ヒアルロン酸がTNF- α 、IFN- γ 、MIP-2産生を抑制し、肝障害発症を阻止することを見いだした。

研究組織

研究代表者: 中村公英 (旭川医科大学医学部)

研究経費

平成10年度	1,000千円
平成11年度	800千円
平成12年度	1,100千円
計	2,900千円

研究発表

論文

- 1、免疫学的肝細胞障害におけるCXCケモカインと多核白血球の関与
中村 公英、高本秀二郎、中出幸臣、伊藤 拓、岡本 聡、岡田充巧、田森啓介、
麻生和信、牧野 勲、米田政志: 薬理と臨床 印刷中, 2001.
- 2、自己免疫性肝炎に対するウルソデオキシコール酸(UDCA)の長期投与効果と予後.
中村公英、米田政志、牧野 勲: 肝臓 41:523-26, 2000.
- 3、慢性肝疾患の最近の話題.
中村公英: Pharma Medica 18:115-128, 2000.
- 4、胆汁酸の腸肝循環.
中村公英、牧野 勲: The Lipid 11:229-234, 2000.
- 5、C型慢性肝炎に対するIFN再投与と今後の展望.
中村公英: Medical Tribune 1-4, 2000.
- 6、中枢性corticotropin-releasing factorの肝血流および急性肝障害に対する効果
米田政志、横浜吏郎、中村公英、寺野 彰.
消化器心身医学 7: 8-12, 2000.
- 7、Effect of ursodeoxycholic acid on autoimmune-associated chronic hepatitis C.
Nakamura K, Yoneda M, Takamoto S, Nakade Y, Yokohama S, Tamori K, Aso K, Matui T, Sato
Y, Aoshima M, Makino I: J Gastroenterol and Hepatol 14:413-418, 1999.
- 8、高齢者の肝、胆、膵疾患とその対策—肝硬変.
中村公英、牧野 勲: 老化と疾患 12:48-51, 1999.
- 9、難治性肝疾患:診断と治療の進歩 I.自己免疫性肝炎 4.治療の進歩.
中村公英、牧野 勲: 日内会誌 88:591-596, 1999.
- 10、ウルソデオキシコール酸による自己免疫性肝疾患の治療.
中村公英、牧野 勲: BIO Clinica 14:820-824, 1999.

11、Concanavalin A誘発マウス肝炎における性差発現機序の検討。

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、岡田充巧、田森啓介、松井朋子、麻生和信、佐藤洋一、青島 優、牧野 勲、米田政志: 薬理と臨床 27: S1495-S1497, 1999.

12、胆汁うっ滞とcholestatic factors.

中村公英、牧野 勲: 消化器疾患 Ver.2 - State of arts II.肝、胆、膵 (玉熊正悦、石井裕正 編集) 12-14, 1999.

13、原発性胆汁性肝硬変症 治療 (薬物療法)

中村公英、牧野 勲: 図説消化器病シリーズ 12 非肝炎ウイルス性肝疾患 (戸田剛太郎 編集) 123-129, 1999.

14、中枢性Thyrotropin-releasing Hormoneによる肝血流増加作用

米田政志、寺野 彰、中出幸臣、横浜吏郎、田森啓介、佐藤洋一、中村公英、牧野 勲 薬理と臨床 27: S1525-S1528, 1999.

15、ウルソデオキシコール酸投与者の尿中イソウルソデオキシコール酸、ウルソコール酸の測定とその臨床的意義.

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、横浜吏郎、麻生和信、佐藤洋一、青島 優、米田政志、牧野 勲: 肝臓 39:526-532, 1998.

16、自己免疫性肝炎類似C型肝炎に対するウルソデオキシコールの投与効果.

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、田森啓介、岡田充巧、麻生和信、佐藤洋一、青島 優、米田政志、牧野 勲: 臨床胆汁酸研究の進歩 1998 (亀田治男、牧野 勲 監修) 71-76, 1998

17、Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis.

Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Aso K, Aoshima M, Hasegawa T, Makino I: J Gastroenterol and Hepatol 13:490-495, 1998.

18、 $3\beta,7\beta$ -dihydroxy- 5β -cholan-24-oic acid (iso UDCA)の血中動態の検討.

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、横浜吏郎、麻生和信、青島 優、佐藤洋一、米田政志、牧野 勲: 薬理と臨床 suppl 2 S317-321, 1998

19、疾患別最新処方 胆道運動異常.

中村公英: (矢崎義雄、戸田剛太郎 監修) メジカルビュー社、374-375, 1998

20、 Long-term effect of α -glucosidase inhibitor on late dumping syndrome. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Ohnishi K, Harada H, Kyoudou T, Yoshida Y, Makino I.
J Gastroenterol and Hepatol 13:1201-1206, 1998.

発表

1、第86回日本消化器病学会総会 2000、4月20日、新潟市

Concanavalin A(Con A)誘発マウス肝炎モデルにおけるMacrophage inflammatory protein-2の関与について

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、岡田充巧、麻生和信、米田政志、牧野 勲.

2、 Annual meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego, CA, May 20, 2000.

Macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) induced by TNF- α plays a pivotal role in concanavalin A-induced hepatitis in mice.

K. Nakamura, S. Takamoto, M. Yoneda, Y. Nakade, M. Okada, K. Aso, Y. Sato, and I. Makino.

3、第36回日本肝臓学会総会 2000、6月8日、福岡市

Concanavalin A誘発マウス肝炎モデルに対するAntithrombin IIIの治療効果と投与時間の検討

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、田森啓介、岡田充巧、麻生和信、米田政志、牧野 勲

4、第21回日本炎症学会 2000、7月4日、東京都

Concanavalin A (Con A) 誘発マウス肝炎モデルの肝細胞障害発症におけるCXCケモカインと白血球の役割

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、岡田充巧、麻生和信、牧野 勲.

5、第9回箱根肝臓シンポジウム 2000、7月28日、神奈川県箱根町

Concanavalin A(Con A)肝障害モデルにおけるケモカインとサイトカインの関与

中村公英

6、第4回日本肝臓学会大会 2000、10月25日、神戸市

免疫学的肝細胞障害におけるNSAIDsの肝障害増悪機序の検討

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、伊藤 拓、岡田充巧、田森啓介、麻生和信、米田政志、牧野 勲.

7、第8回肝病態生理研究会 2000、10月24日、神戸市

免疫学的肝細胞障害発症におけるCXCケモカインと多核白血球の関与

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、伊藤 拓、岡田充巧、麻生和信、牧野 勲

8、第96回日本内科学会講演会 1999、4月1日、東京

自己免疫性肝炎に対する長期UDCA療法

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、田森啓介、岡田充巧、麻生和信、佐藤洋一、
米田政志、牧野 勲

9、第85回日本消化器病学会総会 1999、4月23日、長崎市

原発性胆汁性肝硬変症におけるUDCA投与早期の肝機能改善効果と血中胆汁酸代謝への影
響

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、岡田充巧、田森啓介、麻生和信、佐藤洋一、青島
優、米田政志、牧野 勲

10、 Annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, FL, May 16,
1999.

Antithrombin III prevents concanavalin A-induced hepatitis by reducing macrophage inflammatory
protein-2 in mice.

K. Nakamura, S. Takamoto, M. Yoneda, Y. Nakade, M. Okada, K. Tamori, T. Matsui, K. Aso, Y.
Sato, and I. Makino.

11、第35回日本肝臓学会総会 1999、6月24日、東京

Concanavalin A誘発マウス肝炎モデルに対するAntithrombin IIIの効果と作用機序の検討

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、田森啓介、岡田充巧、松井朋子、麻生和信、青島
優、佐藤洋一、米田政志、牧野 勲

12、第7回肝病態生理研究会 1999、6月23日、東京

Concanavalin A誘発マウス肝炎における性差発現機序の検討

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、岡田充巧、松井朋子、麻生和信、佐藤洋一、青島
優、米田政志、牧野 勲.

13、第3回日本肝臓学会大会 1999、10月28日、広島市

ワークショップ2 一肝疾患における自己抗体とその意義

C型肝炎における自己抗体出現と年齢、性差の関連

中村公英、米田政志、牧野 勲

14、1998年日本消化器関連学会週間 1998、4月15日、横浜市

EIA法による尿中N-アセチルグルコサミン抱合型UDCA (GlcNAc-UDCA)の測定

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、横浜吏郎、麻生和信、佐藤洋一、青島 優、
米田政志、牧野 勲、後藤順一

15、第11回臨床胆汁酸研究会 1998、7月25日、東京

自己免疫性肝炎類似C型肝炎におけるウルソデオキシコール酸 (UDCA)の治療効果

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、田森啓介、麻生和信、佐藤洋一、青島 優、
米田政志、牧野 勲

16、第2回日本肝臓病大会 パネルディスカッション 3- わが国における自己免疫性肝
炎の予後、1998、10月17日、金沢市

自己免疫性肝炎に対するウルソデオキシコール酸(UDCA)の長期投与効果と予後
中村公英、米田政志

17、第40回日本消化器病学会大会 1998、10月29日、東京

Concanavalin A誘発マウス肝炎の肝障害重症度とサイトカイン産生能における性差の検討

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、田森啓介、松井朋子、麻生和信、佐藤洋一、
青島 優、米田政志、牧野 勲

18、第32回日本肝臓学会東部会 ワークショップ III-治療学へ向けての肝病態解明
の基礎研究、1998、12月4日、札幌市

Concanavalin A 誘発マウス肝炎モデルにおける免疫学的肝障害発症機序における性差の検
討

中村公英、高本秀二郎、中出幸臣、田森啓介、松井朋子、麻生和信、佐藤洋一、
青島 優、米田政志、牧野 勲

講演会

1、日医社保指導者講習会 2000、1月30日、札幌市

肝疾患の日常診療

中村公英

2、OIF座談会 2000、4月1日、札幌

C型慢性肝炎に対するIFN再投与と今後の展望

中村公英、松嶋 喬、豊田成司、渡邊正夫、辻 邦彦

3、北海道医師会認定生涯教育講座 2000、7月14日、滝川市
自己免疫性肝疾患の診断とウルソデオキシコール酸療法
中村公英

4、平成12年度旭川医科大学公開講座 2000、11月1日、旭川市
肝、胆、臓の癌
中村公英

5、B型慢性肝炎治療指針検討会 2000、11月23日、札幌市
B型肝炎に対するラミブジンの使用経験
中村公英

6、第9回肝臓週間、市民公開講座—99肝臓フォーラム— 1999、5月29日、旭川市
肝臓病の診断と内科的治療
中村公英

7、第35回日本肝臓学会総会 ランチョンセミナー 1999、6月25日、東京
自己免疫性肝炎のUDCA療法
中村公英

8、札幌北区学術講演会 1999、6月29日、札幌市
自己免疫性肝疾患の診断とウルソデオキシコール酸療法
中村公英

9、日本消化器病学会北海道支部市民公開講座 1999、11月23日、名寄市
肝臓癌をなくすために
中村公英

10、座談会 慢性肝疾患の最近の話題 1999、12月10日、札幌市
中村公英、松嶋 喬、後藤賢一郎、髭 修平

11、学術講演会 1998、7月17日、旭川市
当科におけるC型肝炎の診断と治療
中村公英

12、手稲区、西区支部学術講演会1998、6月30日、札幌市

自己免疫性肝疾患のUDCA療法

中村公英