

# 新潟大学第三内科におけるPBC研究の歴史をめぐって

済生会新潟第二病院

上村 朝輝(昭和42年卒)

## はじめに

昭和42年4月に新潟大学第三内科(現消化器内科)が開講し初代教授として市田文弘教授が就任されました。間もなく県内の病院から原因不明の黄疸例が次々に紹介され、当時は研究レベルであった抗ミトコンドリア抗体の検索により原発性胆汁性肝硬変(現在の原発性胆汁性胆管炎 PBC)であることが診断されました。これを契機に本症の研究は、その後に急速に進歩するウイルス肝炎の研究とともに教室のメインテーマとなっていくたのです。

ここでは第三内科におけるPBC研究の歴史について、私の視点だけから紹介したものです。欠落している部分や研究に携わった方々が記載されていない場合があるかも知れませんがその点をご容赦ください。

なお、ここに記載された内容は研究の歴史であり、その後の進歩による現在のPBC研究とは別ではありますが、温故知新という見方でご覧いただければ幸いです。また、ここに記しました内容は第7回新潟PBC研究会(2011年6月23日)における講演内容を中心にしたものです。

# PBC疾患概念の歴史

1892: Hanot “ Hypertroptic Cirrhosis ”

持続性進行性黄疸, 肝脾腫, 黄色腫, を呈する肝硬変

1948: Mac Mahon “Pericholangiolitic Biliary Cirrhosis”

皮膚搔痒感, 黄疸, 肝脾腫, 高コレステロール血症,  
病理組織学的所見:

門脈域周辺細胆管周囲炎  
小葉間胆管の消失

1950: Ahrens “Primary Biliary Cirrhosis”

(17例: 全例女性)

病理組織学的所見:

Mac Mahon の症例と同様の所見

# 本邦におけるPBCの報告

1967: 大北速男 他 : 慢性肝内閉塞性黄疸  
(原発性胆汁性肝硬変)の1例  
(肝臓' 8:278, 1967)

1968: 市田文弘 他 : 慢性肝内胆汁うっ滞症  
(日本医事新報, 2300:3, 1968)

慢性肝内胆汁うづ滞症

新潟大学医学部市田内科
教授 市田 文弘
市井吉三郎 井上恭一
田中 繁 長沼佑幸

原発性胆汁性肝硬変

一般に胆汁うづ滞 (Cholestasis) とは、組織学的に肝小葉内に使用される胆汁うづ滞の所見に対して見られる用語で、通常、毛細胆管内の胆栓形成、肝細胞および星細胞の細胞質内の胆汁性色素沈着として光顕的に観察される。胆汁うづ滞の組織学的所見を示すものには、腫瘍あるいは胆石などによる肝外閉塞性黄疸、黄疸を伴う急性ウイルス性肝炎のほか、肝外胆管系の機械的閉塞が証明されないに拘らず、小葉中心部に胆汁うづ滞である著明な胆汁うづ滞の組織学的所見を示す肝内胆汁うづ滞症 (Intrahepatic cholestasis) がある。この肝内胆汁うづ滞症はウイルス性肝炎 (Type A) の型、薬剤性肝障害 (Drug-induced hepatic injury)、Recurrent jaundice in pregnancy、Benign recurrent cholestasis などと区別して見られることは既に周知に属する。そこでこの肝内胆汁うづ滞症を歴史的に眺めると、一九三七年 Epinger がカタル性黄疸の症例の中に Ertrahelpatische Verschluss der Gallenwege

脈瘤よりの出血などによつて死の転機をとることが多い。組織学的には、初発病巣として前述の如く小葉間の中等大胆管の上皮細胞に変性、壊死所見が見られ、かかる胆管周囲にしばしば非中心を有するリンパ球、形質細胞を主体とした濾胞性細胞集塊を伴い、二次的にこれより小さい胆管系、即ち最小胆管、細胆管の上皮細胞の変性、壊死ないし管腔の閉塞が惹起されるが、終末的なとしての肝硬変の組織像は本症に特長のないパターンを示さないといわれている。Rubinらは肝硬変の所見として、PBCの名称を用いることは不適当であり、その組織学的特長を表現する "Chronic non-suppurative destructive cholangitis" なる名称を用いることを提唱している。また Albot は本疾患に対する組織学的特長を Focal cholangitis with pericholangiolitis in adults と表現し、前述の特長像のほか、グリニン輸における血管腫様の血管拡張の存在を強調している。一方、本症の患者血清に高頻度に証明される血清抗体価の診断的意義およびその抗原に関する検査が近時盛んに行なわれている。三例の PBC 患者血清について各種臓器 (甲状腺、胃、腎、肝など) に対する抗体の有無を螢光抗体法を用いて検査した Walker の報告によると、通常の閉塞性黄疸胆汁うづ滞を伴う各種肝疾患ではいずれも血清抗体は陰性であるが、PBC では全例陽性で、肝系抗体分画による吸着後の反応が陰性化することを指摘している。

慢性肝内閉塞性黄疸 (原発性胆汁性肝硬変) の 1 例

大北 速男 清永 伍市 近藤 七郎 進士 義剛
堂野 前 崇 松岡 建造 垣内 義亨
(大阪大学 西川内科)

原因不明の慢性肝内閉塞性黄疸 (原発性胆汁性肝硬変) は、本邦においてはきわめてまれな疾患であるが、近年の診断技術の発達とともに免疫学的機序の関与という点で注目されてきた。最近われわれは興味ある例を経験したので報告する。

症 例

患者 坂〇き〇子, 61 才, 女子。
主訴: 皮膚痒疹。
家族歴: 父は心臓病。母は老衰で死亡。伯父 (2 人) は胃癌で死亡。姪が黄疸に罹患。
既往歴: 20 才肺結核, 49 才子宮筋腫, 59 才腎盂炎および交通事故により第 7 頸椎脱臼。患者は性病を否定。煙草を吸わず。酒は少々飲む。輸血および黄疸の既往はない。
現病歴: 昭和 35 年より右季肋部鈍痛を、昭和 38 年より全身の痒疹をときどき訴えることがあった。昭和 40 年 2 月 4 日悪心、右季肋部鈍痛、尿黄染に気づき、主治医より黄疸を指摘された。当時 (2 月 8 日) の肝機能は、黄疸指数 21, Kunkel 22 u., TTT 6 u.,

CCF (H) であった。昭和 40 年 2 月 22 日阪大西川内科の外来を受診して、肝および脾腫大を指摘された。それ以後、5 月 13 日に皮膚痒疹を主訴として入院するまでの間、外来で胆嚢造影 (陰性)、肝機能検査、腹腔鏡兼肝生検 (第 1 回) を施行した。
入院時所見: 体格中等大。栄養良。皮膚は黄疸色を示し、vascular spider (胸部に数個)、手掌紅斑、xanthoma を認める。意識清明、知能正常。体温 36.2°C。脈拍分時 60、調律整。血圧 106/68 mmHg。眼底結膜は軽度貧血性、眼球結膜に黄疸を認める。心筋に異常なく、肺境界は第 6 肋間、腹部は平坦。軟で、肝は 2 横指、脾は 1 横指触知するも、腹水は認められない。肝臓は辺縁鈍。表面やや不整。硬度はやや硬く、圧痛を認める。
検査成績: 表 1 のごとく、検尿ではビリルビンがときどき陽性、便は灰白黄色で、血球が異常に速く、軽度の貧血を示しているが、他の血清学的検査、腎機能検査、眼底検査、EKG 等には異常を認めない。肝機能検査成績では黄疸指数の上昇、血中 alkaline phosphatase, cholesterol および  $\gamma$ -globulin の増加が目立っている。表 2, 3, 4 は、外来、入院および退院後の肝機能検査。

表 1. 検 査 成 績

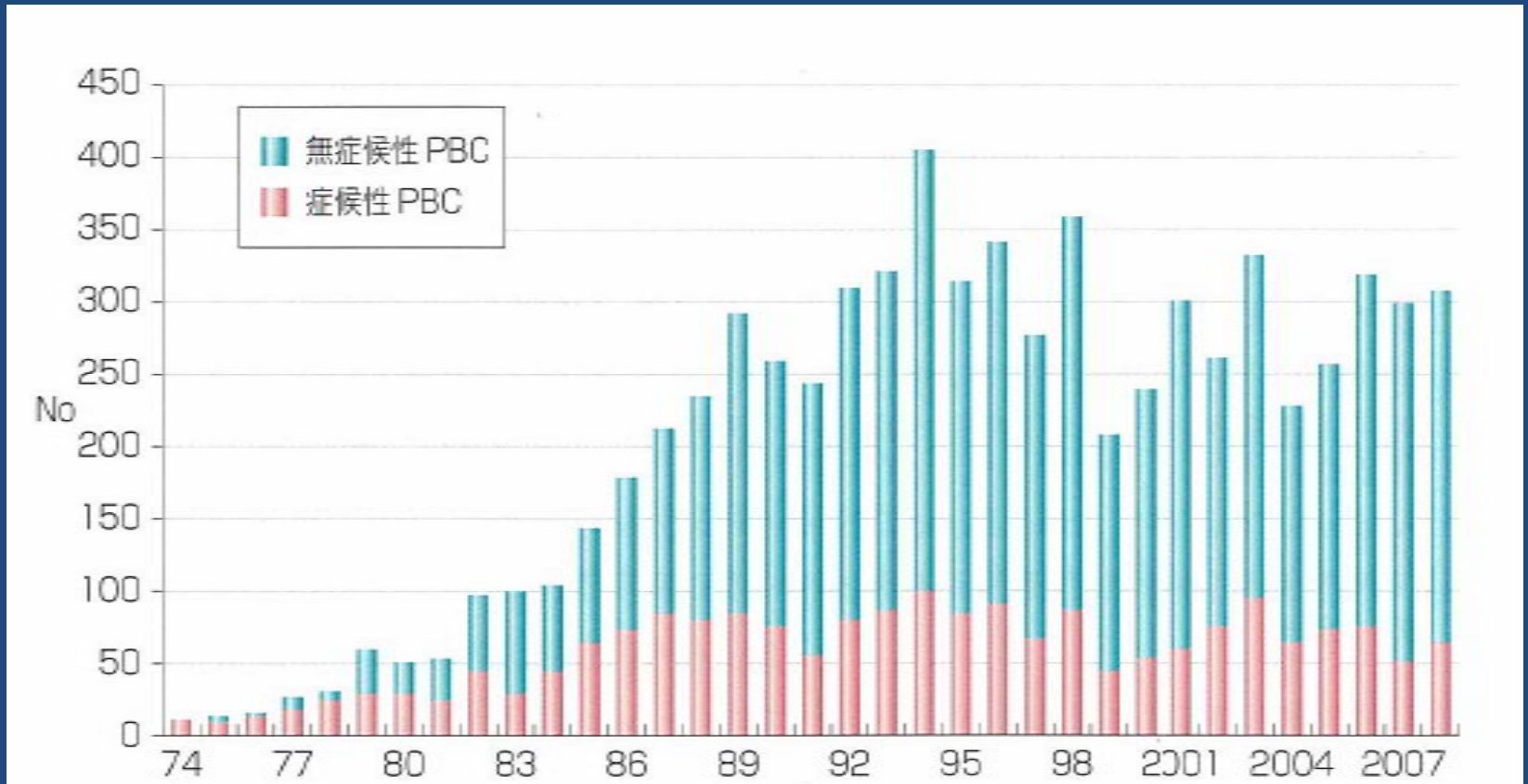
Table with 4 columns: 検査項目 (尿糖, 尿蛋白, 尿ビリルビン, 便潜血, 血沈, WaR, 後血), 結果 (糖 (-), 蛋白 正常, ビリルビン (-)~(±), 便潜血 (-), 血沈 99mm, 122mm, WaR 陰性, 後血 赤血球 374x10^4, 白血球 74%, 血小板 2400, 好中球 52%), 検査項目 (肝臓), 結果 (好酸球 4%, 好塩球 1%, 単球 5%, リンパ球 38%, CRP 陰性, ASLO 125 T.U., RA (-), Waaler Rose 23 dils, 異常なし, PSP 45%, Conc. test 1013, 1018, 1024, EKG 異常なし, LE 現象 陰性)

症例 H-I, 四六才, 主腫。
主訴: 皮膚痒疹。
家族歴: 特記事項なし。妊娠三回、いずれも黄疸なし。
現病歴: 昭和四一年三月、とくに誘因なく、手掌、足趾に皮膚痒疹感があり、六月黄疸を指摘され、某病院へ入院した。当時

なお治療としては、皮膚痒疹感、黄疸に対する対症療法、免疫学的機構の関与に対する治療、胆内胆汁うづ滞による外科的療法などが行なわれている。前者にはハステラミンが用いられ、ある程度の効果を示すが、限界があり、免疫学的機構に対してはイムンを使用しているが効果は期待されな。しかし最近、肝細胞の Glucuronyl transferase 活性を induce するといわれる Hydrocortisil が本疾患に用いられ有効なことが報告されている。しかし著者らの経験では、投与一週目に黄疸の軽減を見たと、三週目には前値に復している。

# PBCの疫学

## (PBCの発生数の推移)



出典

(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：原発性胆汁性肝硬変の診療ガイド)  
(井上恭一 他 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班の成績が基礎となっている)

# PBCの組織学的病期分類

## Scheuer分類

- 1期 CNSDC (florid duct lesion)
- 2期 Ductular proliferation
- 3期 Scarring
- 4期 Cirrhosis

## Ludig分類

- 1期 Portal hepatitis
- 2期 Interface hepatitis
- 3期 Bridging necrosis and/or Septal fibrosis
- 4期 Cirrhosis

# 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編集 原発性胆汁性肝硬変( PBC ) の診療ガイド

上記ガイドに示されているPBCの病理所見

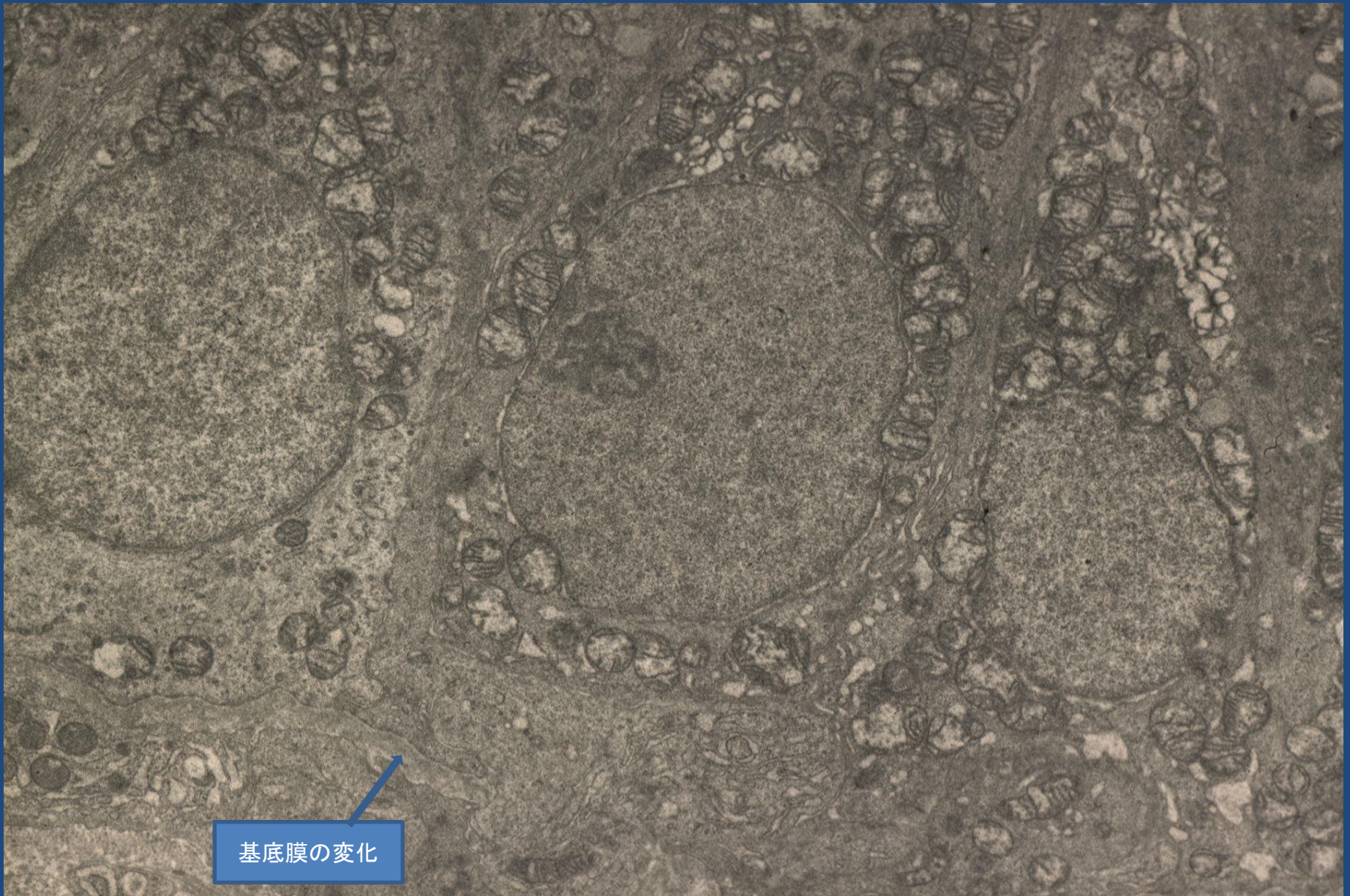
詳細な組織所見のスコア化によるStage 分類 を  
含む病理所見の記載法が提唱されているが  
この分野の専門病理医以外には利用しにくい。



## PBCにおける胆管病変の電子顕微鏡的所見

- 胆管細胞基底膜の変化 …… 多層化、肥厚、断裂
- 胆管上皮のbasolateral sideの間隙形成、上皮の剥離崩壊、(基底膜側への脱落)

(仲、片桐、上村)



基底膜の変化

# PBCにおける銅の組織内分布の研究

1. 電子顕微鏡的X線アナライザー解析による  
PBC例の肝細胞内銅の同定（仲）
2. 電子線アナライザー法を用いたPBCにおける銅の  
組織内分布（藤村、野本）

PBC例の肝細胞内には銅の沈着が存在することが同定され（上記研究1）、PBCにおける肝組織内銅の局在は本症の増悪、進展に関与する（上記研究2）。

# PBC と AMA

1958 Mackey 肝・腎ホモジネートと反応する血中抗体 (CFT)

1965 Walker // // // (IFT) :

AMAと命名

1983 Nagai 超音波処理ミトコンドリア分画を抗原とした  
ELIZA法によるAMA測定系開発

# AMAのSubtype (亜分画, 亜型)

抗ミトコンドリア抗体 subtype	臨床像	対応抗原蛋白の性状			検出法			
		構成成分	臓器特異性	局在部位	IFT	CFT	ELISA	Ib
anti-M1	早期梅毒	cardiolipin	(-)	ミトコンドリア内膜	+	+	(+)	-
anti-M2	PBCに特異的	PDC-E2, protein X BCOADC-E2, OGDC-E2	(-)	ミトコンドリア内膜	+	+	+	+
anti-M3	Venocuran起因性 pseudolupus症候群	不明	(-)	ミトコンドリア外膜	+	+	+	-
anti-M4	末期(?)PBC(CAH- PBC mixed form)	sulphite oxidase ?	(-)	ミトコンドリア外膜	-	+	+	-
anti-M5 a	} 膠原病 (抗核抗体 +/-)	不明	(-)	ミトコンドリア内膜	+	-	-	-
b		不明	肝・腎	ミトコンドリア外膜	+	+	+	+
anti-M6	Iproniazid起因性 肝炎	不明	肝・腎・膵	ミトコンドリア外膜	+	+	+	-
anti-M7 a	} 心筋症 急性心筋炎	sarcosine	心	ミトコンドリア内膜	-	-	+	+
b		dehydrogenase ?	心・腎	ミトコンドリア内膜	-	-	+	+
anti-M8	PBC(重症度に関係)	不明	(-)	ミトコンドリア外膜	-	+	+	-
anti-M9 a	} 早期(?) PBC	glycogen	肝	ミトコンドリア外膜	-	-	+	+
b		phosphorylase ?	肝・腎	ミトコンドリア外膜	-	-	+	+

IFT : 蛍光抗体間接法, CFT : 補体結合法, ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay, Ib : Western immunoblot, immunoblotting

( 永井、吉田、本田、打越、上遠野 )

# AMA対応抗原の分子生物学的同定

AMAの対応抗原 : ( Gershwin, Yeaman )

2-オキソ酸脱水素酵素複合体 (2-oxo acid dehydrogenase complex : 2-OADC)  
である酵素群の中で下記の酵素を自己抗原として認識

	サブユニット
1. ピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase complex : PDC)	E1, E2, E3
2. 分岐鎖オキソ酸脱水素酵素 (branched chain 2-oxo acid dehydrogenase complex : BCOADC)	E1, E2, E3
3. オキソグルタル酸脱水素酵素 (2-oxoglutarate dehydrogenase complex : OGDC)	E1, E2, E3

PDC-E2 component

BCOADC-E2 component

OGDC-E2 component

E3 binding protein

AMAの対応抗原

## AMA対応抗原

ピルビン酸脱水素酵素のE2 component ( PDC-E2 )  
： 自己抗原として最も高頻度に認識される

( PDH抗体の測定系(ELISA) 開発 : 鶴谷 )※

「MESACUP-2テスト」 として臨床応用

※ BCOADC-E2, OGDC-E2, E3BP などの抗体検出は不可

# AMA( 抗PDC抗体)測定キットの開発

PDC を抗原として用いたELISA法の開発

PBC における「MESACUP ミトコンドリア M2」キット  
を用いた抗 PDH 抗体の測定

: 肝胆膵 22 : 149-152, 1991

(上村、鶴谷)



# AMA の出現様式とPBCの病態

PDC-E2抗体単独(+)

PDC-E2, BCOADC-E2抗体 両者(+)

PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2 抗体 三者(+)

… 一般的

BCOADC-E2抗体単独(+)… 病態が異なる？

(吉田、早川)

VIIth Biennial Scientific Meeting of the Asian Pacific  
Association for the Study of the Liver  
(Jakarta, 1990)

Symposium : “ Basic Hepatology” 「 PBC 」

「 The role of mitochondria in primary biliary cirrhosis 」  
( Kamimura , Hayakawa et al ) 発表

要旨 : PBCにおけるCNSDC 病変部の胆管上皮にPDH の  
発現を免疫染色により証明(早川)

# 抗gp210抗体

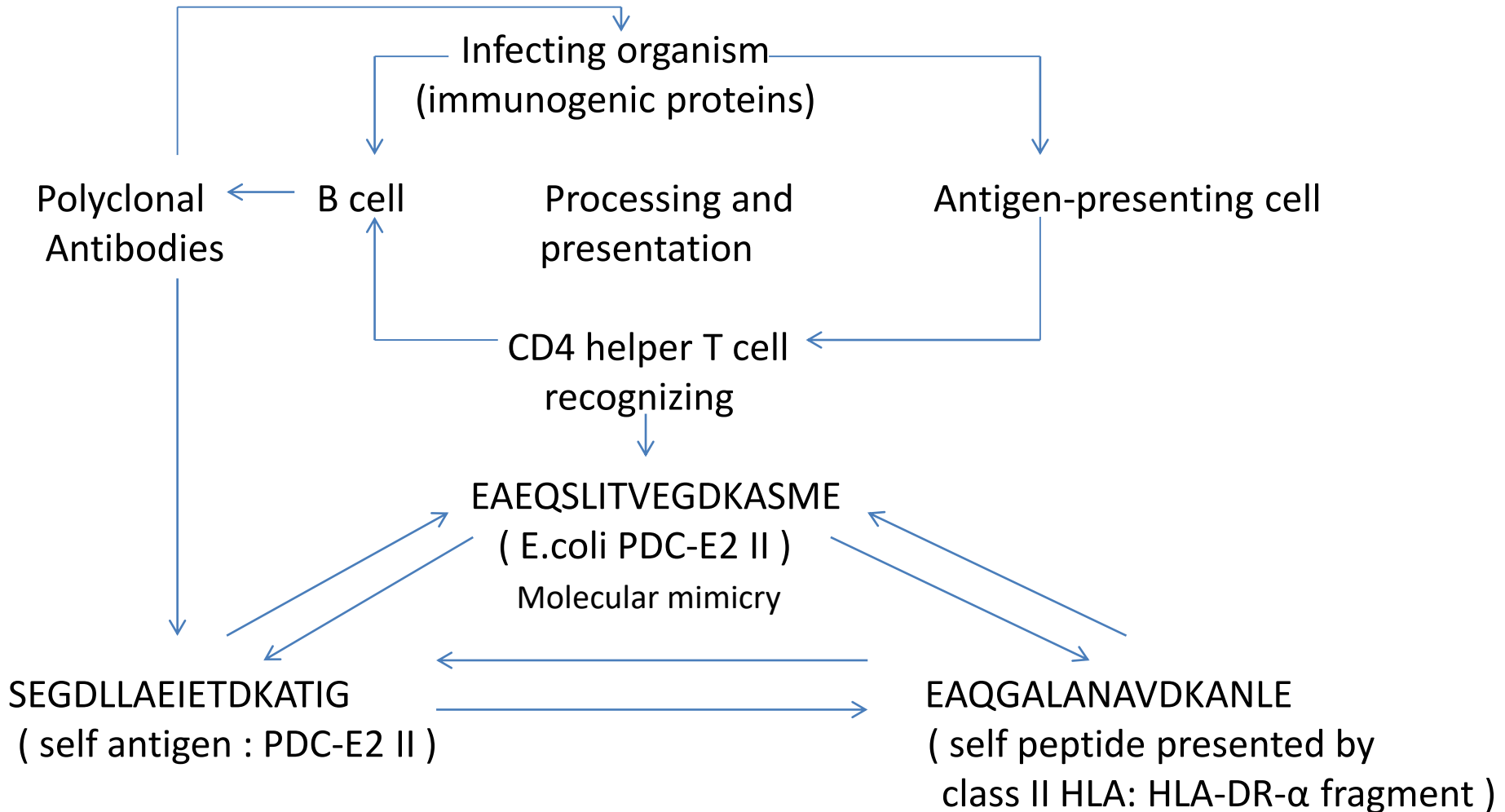
抗gp210抗体：核膜孔蛋白に対する抗体（伊藤, 吉田）

- PBCにおける陽性率：20～30%
- PBCにおける特異性：非常に高い
- PBCにおける予後予測のマーカー

抗gp210抗体持続陽性例：進行性 (Nakamura)

# PBCの胆管上皮におけるPDC ( Molecular mimicry の概念 )

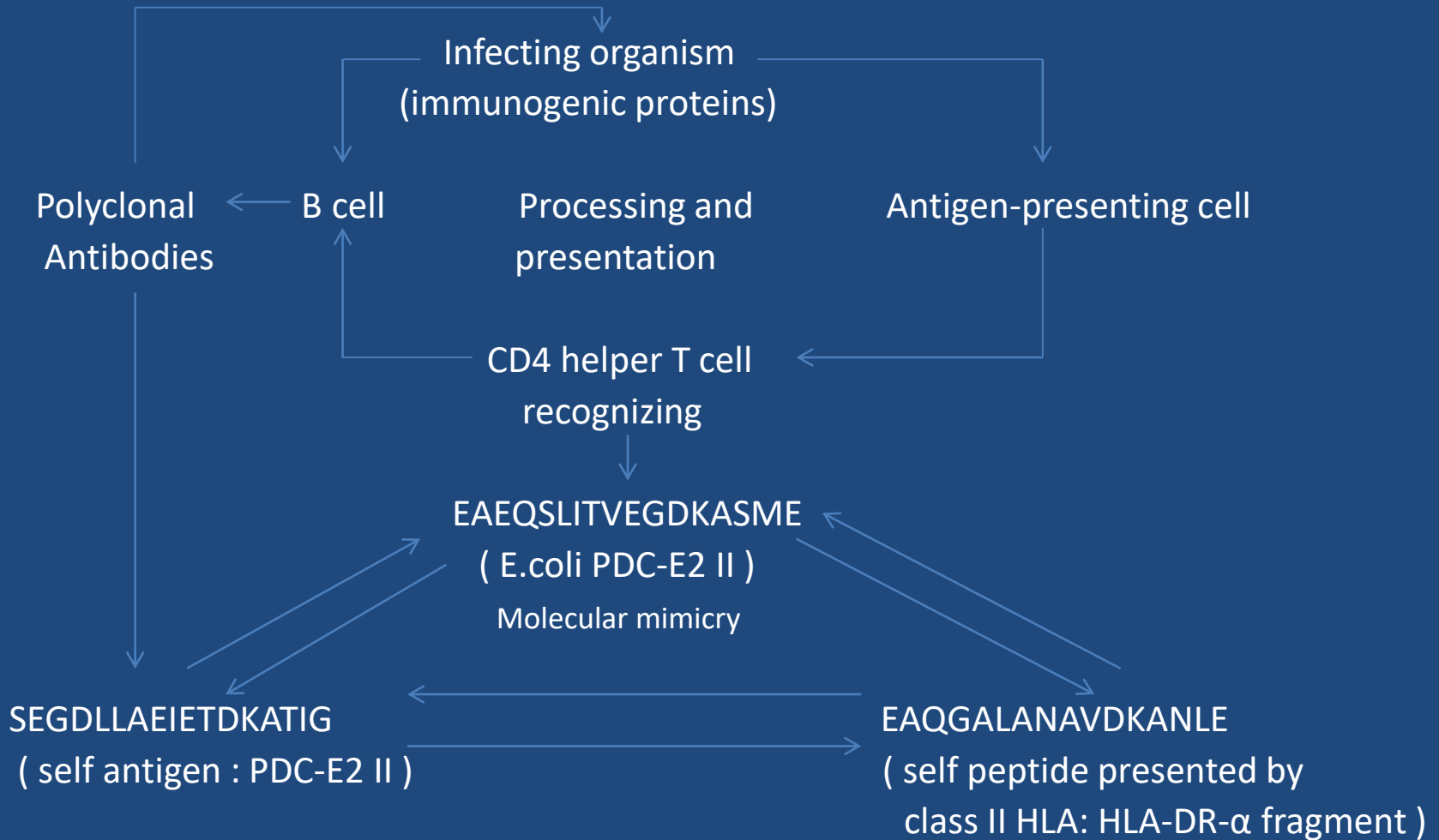
[ Hypothesis of molecular mimicry between self and foreign T-cell epitopes in PBC ]



( Burroughs AK, et al : Molecular mimicry in liver disease : Nature 358; 377, 1992 )

# PBCの胆管上皮におけるPDC ( Molecular mimicry の概念 )

Molecular mimicry in liver disease ( Burroughs A. K. et al Nature Vol 358 - 30 JULY 1992 )



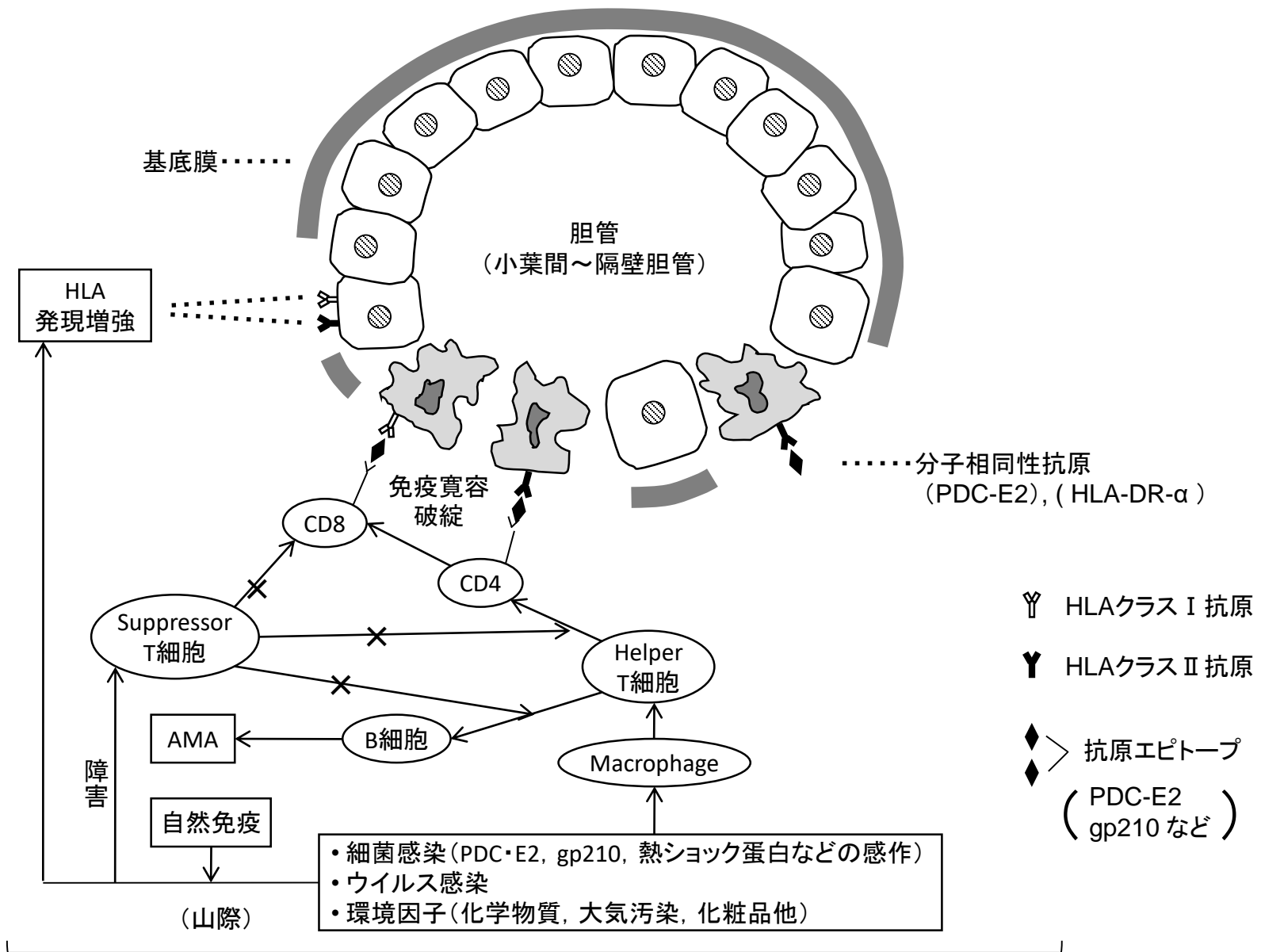
[ Hypothesis of molecular mimicry between self and foreign T-cell epitopes in PBC ]

# PBCの胆管上皮破壊におけるmolecular mimicryの関わり ( Burroughs らの仮説 )

1. 尿路感染を反復する女性の60%を超える例に low titer のAMA を検出するも、それらの例が PBC などの肝疾患に罹患しているわけではない。一方、PBC を有する女性は他の肝疾患の女性に比べ尿路感染に罹患しやすい。
2.
  - ・ PBC 例の胆管上皮には HLA-DR, HLA-DQ 抗原が表出され、また CD4, CD8 陽性リンパ球の浸潤が認められている。
  - ・ 通常には表出されない胆管上皮にHLA-DR が表出されている。
  - ・ 大腸菌のPDC-E2 とHLA-DR 抗原のペプチド構成は類似した領域がある。
  - ・ 大腸菌感染に反応したT細胞は大腸菌のPDC-E2 の抗原領域を認識する。さらに感作に伴って異常な病態として胆管上皮細胞に発現したHLA-DR のPDC-E2 と共通(類似)自己ペプチドを認識する。(分子相同性 : molecular mimicry )

そして最終的に autoimmune cascade が initiate され胆管上皮の破壊が生じてくる。

# PBCの発生病理(仮説)



遺伝子的要因(人種、HLAなど)  
疾患関連遺伝子(SNP解析)

# PBC発症とMolecular Mimicry

## HCVコア抗体検出系の研究中

大腸菌プラスミドでHCVコア蛋白発現



イムノブロットでHCVコア抗体検出



対照として検査したPBC全例にHCVコアとは全く別の部位にバンドを検出

→ 大腸菌PDC-E2に対する反応



P B C 症 例



normal control



# 大腸菌を用いた家兎におけるPBC類似病変

超音波処理大腸菌 lysate

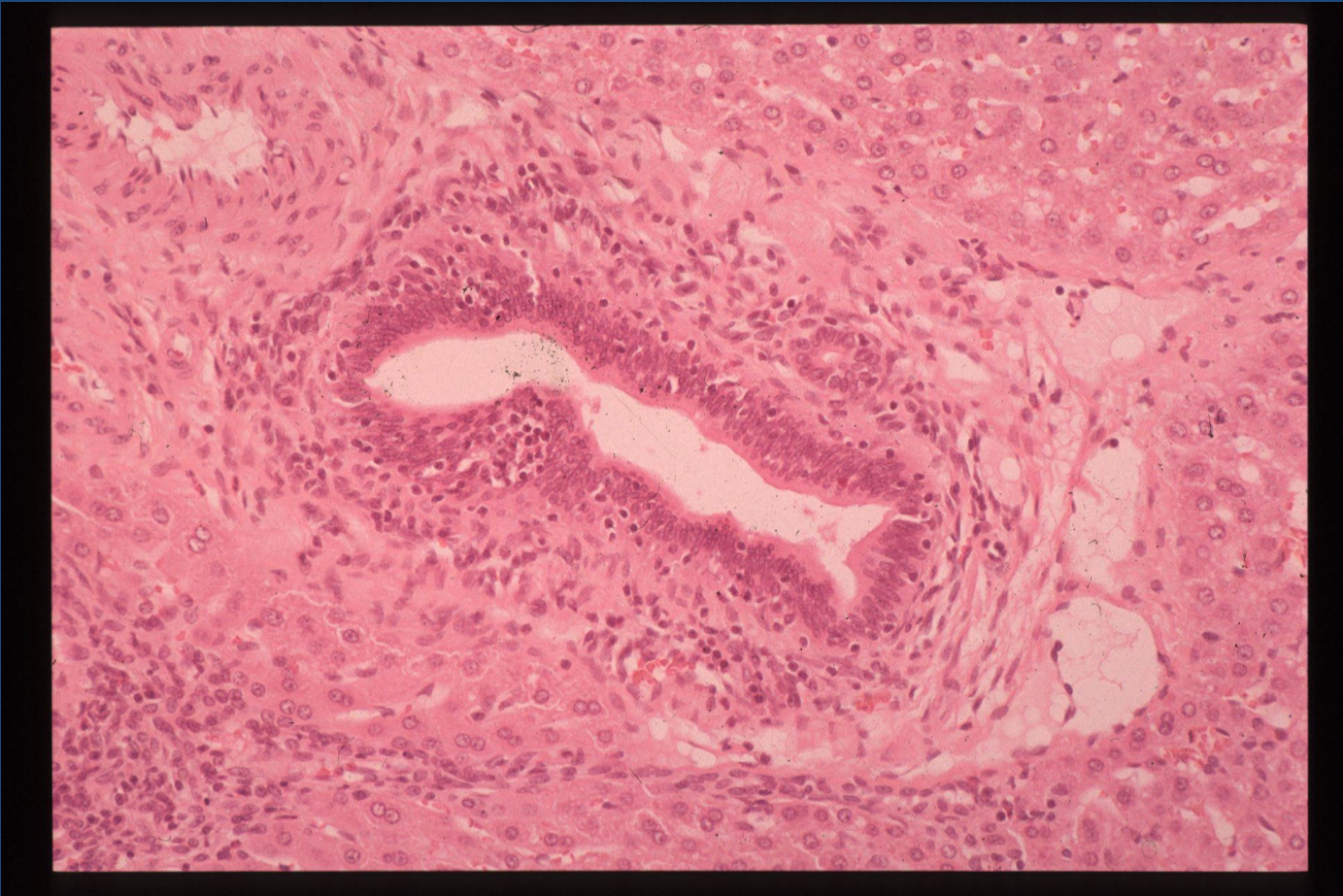


家兎の皮下に接種



家兎肝内小葉間胆管にPBC類似の病変

(宮島・渡辺・大越・小島・上村)



# PBCにおける胆管上皮細胞障害(CNSDC)

- ① 自己免疫性T/B細胞による胆管上皮細胞障害  
獲得免疫の成立・持続(CNSDCの基本)

ステロイドの無効

胆管上皮細胞にTLR発現

(微生物特有な構造PAMPsを認識)

その他

①のみでは説明が困難

- ② NK, NKT, Monocyte, Macrophage などによる  
胆管上皮細胞障害

自然免疫(CNSDCの多くのstepに関与) (山際)

自然免疫の過程で分子相同性ペプチドが表出される？

今後の課題も多い

# PBCの実験モデル(常山幸一、肝胆膵 2011.4)

## 従来の代表的なPBCモデル動物

(~2005)

- ①PDC免疫マウスモデル
- ②新生仔胸腺摘出マウスモデル
- ③GVHDモデルマウス
- ④老齡マウスモデル
- ⑤MRL/lprマウス, 他

## 新規PBCモデル動物(2006~)

### 自然発症モデル

- ①NOD.c3c4mice
- ②Dominant negative TGF- $\beta$  receptor II mice
- ③IL-2R  $\alpha$ -/-mice
- ④Scurfy mice

### Xenobiotics 免疫獲得型マウス

- ①6-bromohexanoate immunized guinea pig
- ②2-octynoic acid immunized mice

(齊藤(忠)、石原、野本、片桐、鈴木(健))

# PBCの実験モデル

## 多くの実験モデルでの成果

- ・PBC1期類似病変の出現
- ・一部のモデルでは肉芽腫出現
- ・一部のモデルではAMA陽性(PDC-E2,BCOADC-E2,OGDC-E2)
- ・炎症性サイトカインの亢進(血中TNF- $\alpha$ ,IFN- $\gamma$ ,IL-6 etc)

## 実験モデルでの課題

- ・胆汁うっ滞、線維化、肝硬変など進行したPBC病変の作成
- ・動物の寿命、個体間の差異
- ・その他

# PBCにおける胆汁排泄障害

小葉間胆管や隔壁胆管の破壊



長期にわたる肝内でのbile drainageの障害

無黄疸PBC例

- ・食事負荷による血中胆汁酸値は健常人に比し、著明に上昇（岩下、大貫）
- ・電顕レベルでの胆汁成分の検出（川村、上村）

PBCにおける胆管上皮細胞の分化はどうなっている？



病態を幹細胞システムの異常の視点から考える？

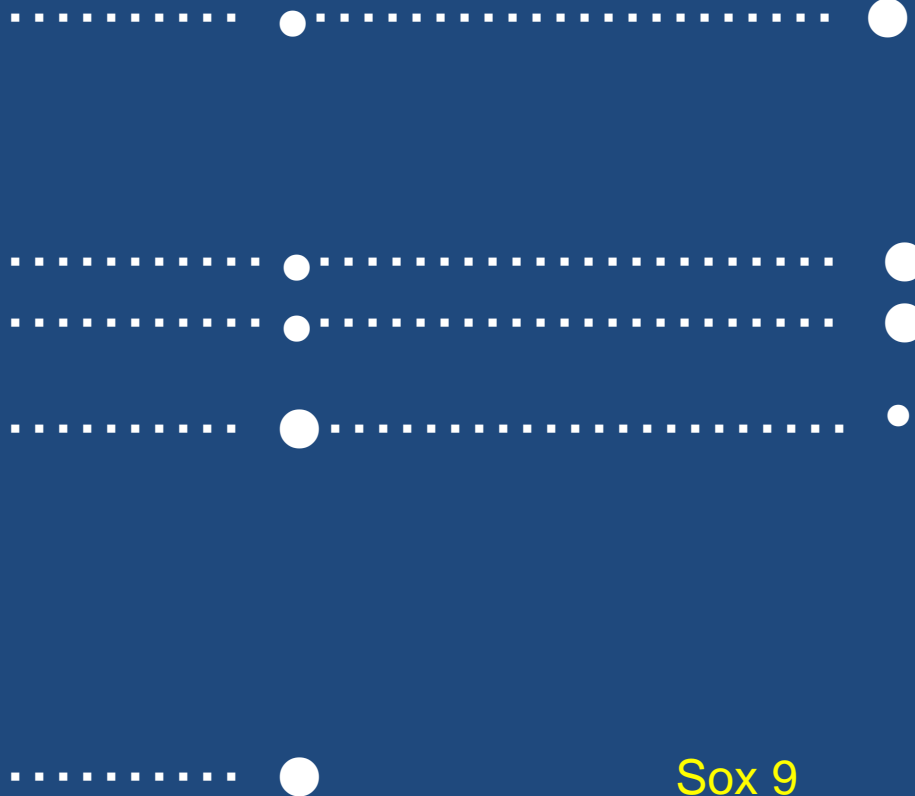
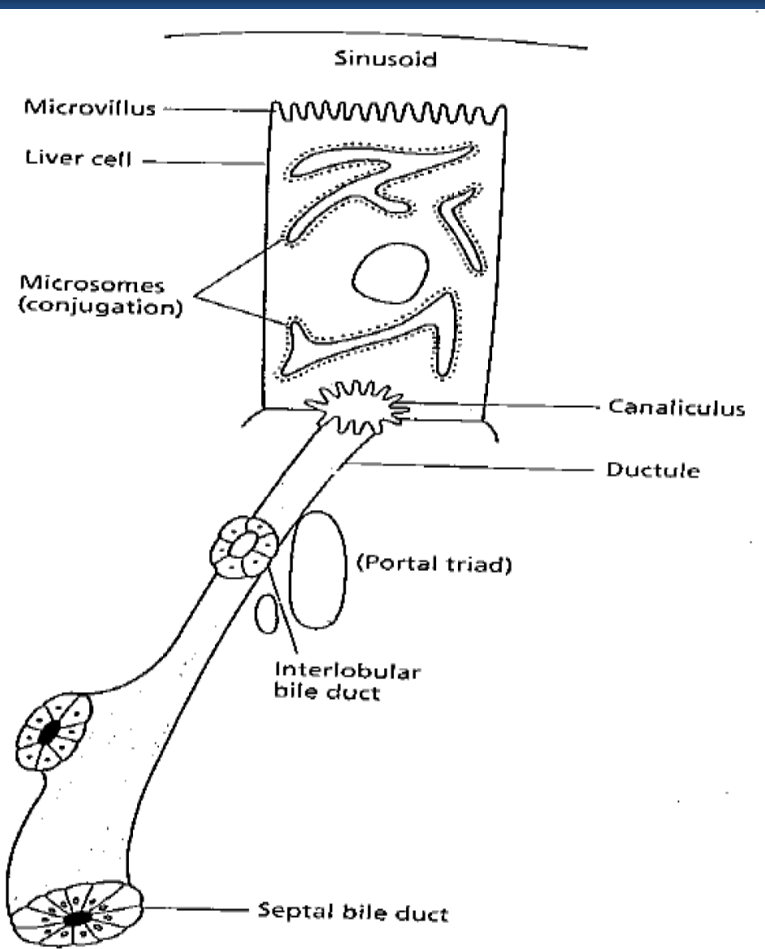


(例) Sox9発現の解析？ Sox9 : 胎生期臓器発生で細胞分化を制御する遺伝子

# 胆管上皮細胞の障害と その再生あるいは分化

PBCでの障害部位

再生能



Sox 9



# Overlap Syndrome

PBCとAIHの病像が共存する病態

最近の考え方 (International Autoimmune Hepatitis Group: IAHG, 1999)

“Overlap型PBC” または “肝炎型PBC” という表現が適切

本概念の提唱 : Popper H(1970). Berg P.A(1985) . Beuers U(2005)

Overlap syndrome : AMA subtype : anti-M4(+)

M4対応抗原 : ミトコンドリア外膜のsulphite oxidase

(打越)

SNP解析による病態の解析は今後... ?

## PBCと合併症 ～特にsicca症候群

高頻度に合併: 70%

唾液腺の病理所見.....PBCの胆管病変と類似

(鈴木(毅) 野本)

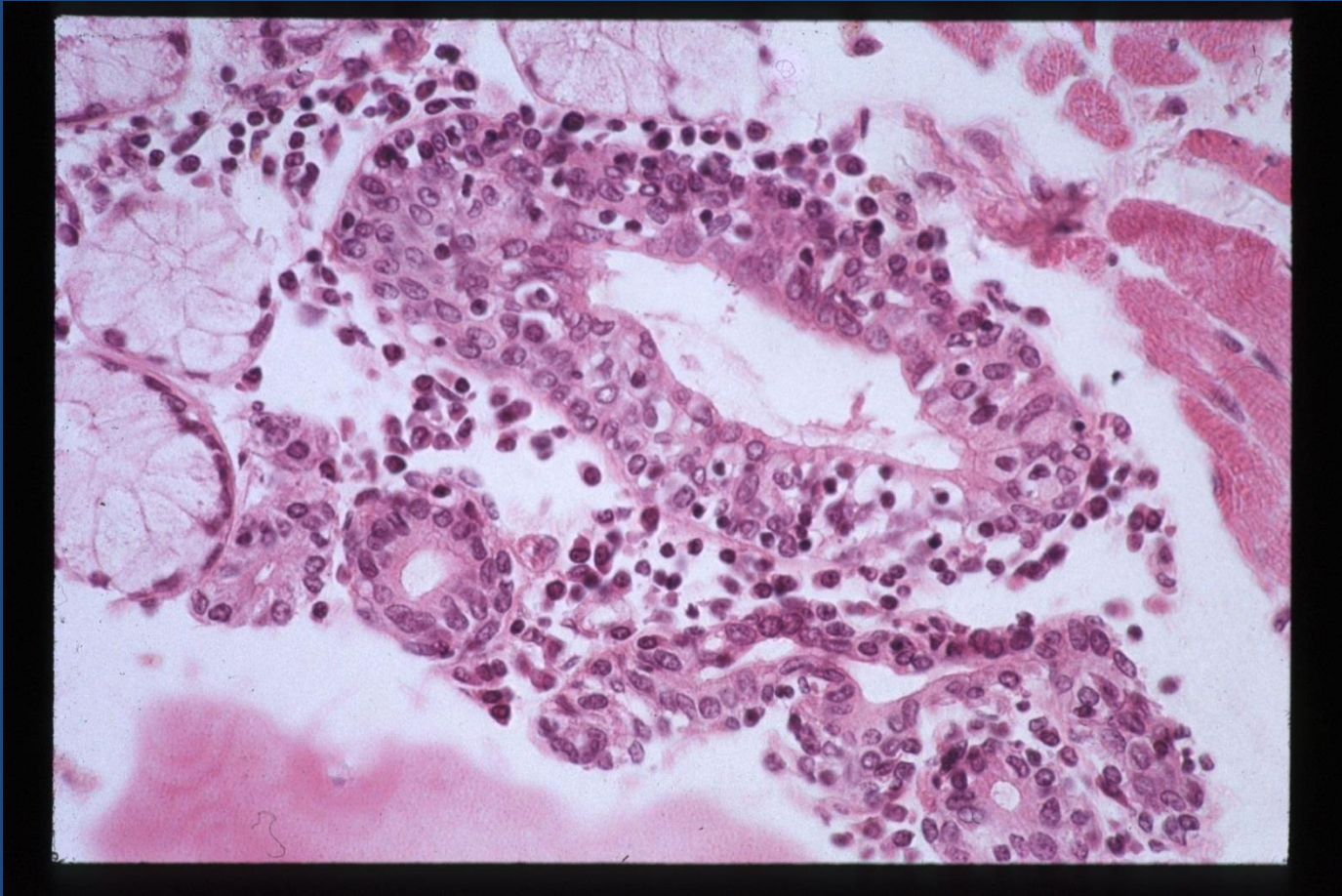
膵管病変の報告

胆汁、唾液、涙液の分泌低下

胃液、膵液、腸液の分泌？

→ 外分泌腺導管に関わる systemic disease?

# sicca症候群の唾液腺病変



# PBCの予後予測

	生存率	
	5年	10年
無症候性PBC	98(%)	93(%)
症候性PBC	79(%)	65(%)

原発性胆汁性肝硬変全国調査(第30報)(2010)

# PBCの予後予測式

- Mayo Clinic (Updated Mayo Risk Score)

使用因子: 年齢, 血清ビリルビン, アルブミン値, プロトロンビン時間,  
浮腫・腹水の有無, 利尿剤の有無

24ヵ月後までの生存率がホームページ上で算出可能

- 日本肝移植適応研究会 (PBCの肝移植適応基準)

$\lambda = -4.333 + 1.2739 \times \log e(\text{T. Bil値}) + 4.8880 \times \log e(\text{GOT/GPT})$

: 6ヵ月後の死亡確率 (50%以上 : 移植適応)

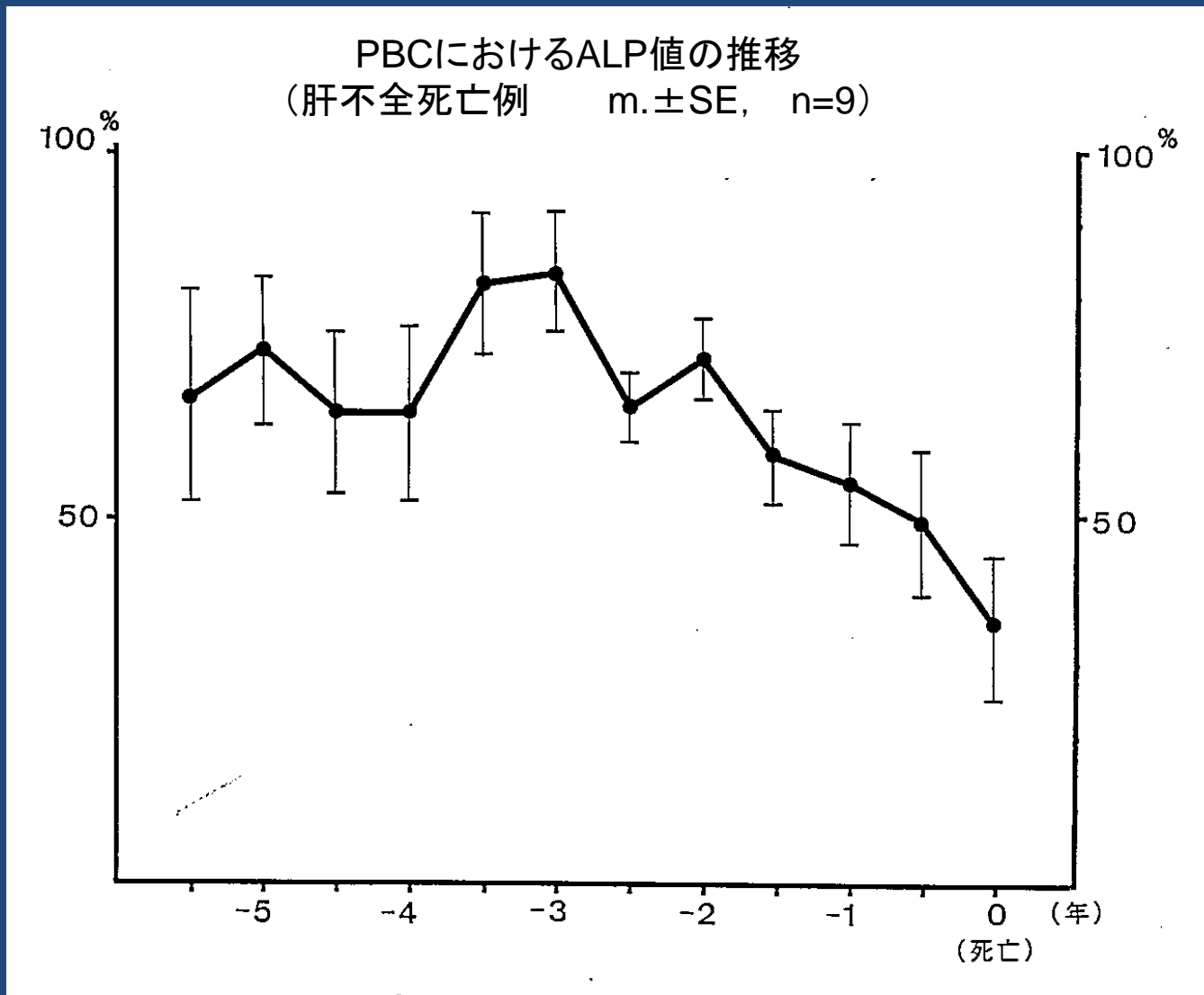
(Logistic回帰モデル)

# —いまだ決定的な予測式はない—

(原発性胆汁性肝硬変の診療ガイド2010)

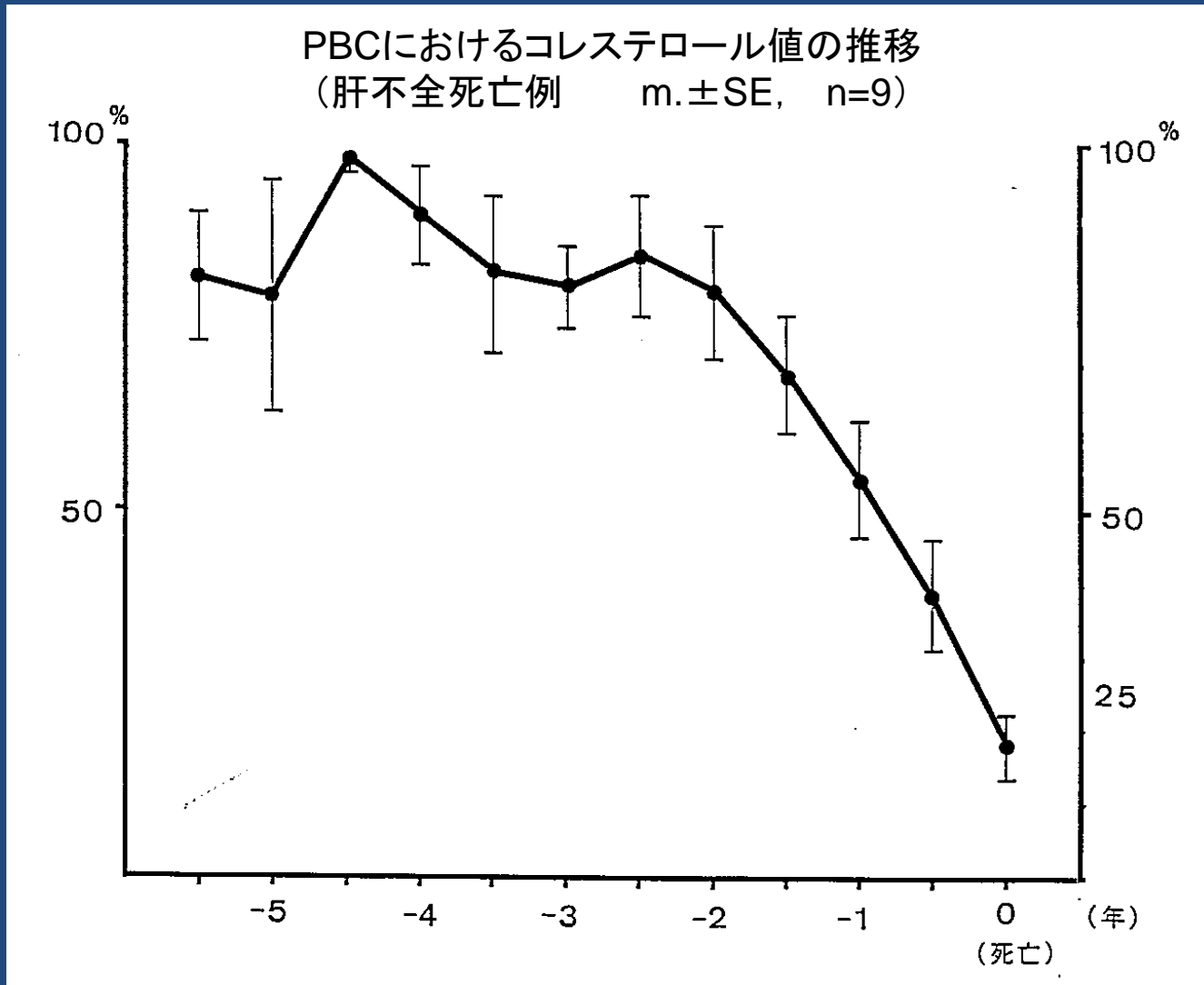
- PBCにおける死亡前3年前後の **ALP, T. Chol. T.Bil.** の推移を用いた予測は？ (上村、渡辺(悟)、早川)  
(進行した病期ではウルソ投与の影響は少ない)
- 抗gp210抗体の有無と予後(持続高値:予後不良)  
(Nakamura)
- さらに移植適応は・・・総合的な臨床の判断を加味

# PBCの経過と予後



(上村、渡辺{悟)、早川)

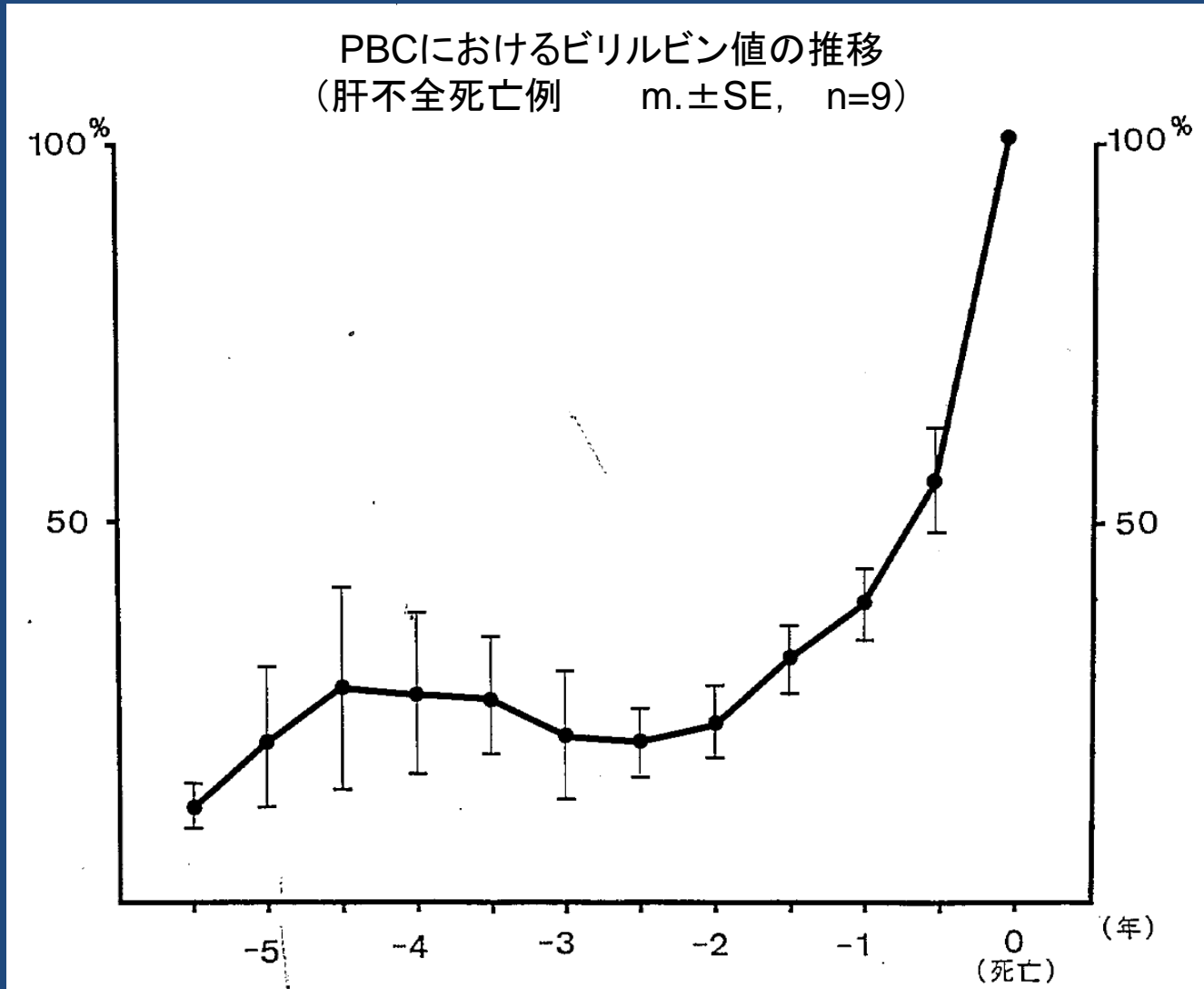
# PBCの経過と予後



(上村、渡辺(悟)、早川)



# PBCの経過と予後



(上村、渡辺(悟)、早川)

# 研究対象としてのPBC症例数

新潟PBC研究会での集積（山際, 野本）

第7回新潟肝疾患研究会（2001）

「PBC:その診断と治療, 長期予後について」

新潟大学第三内科関連26病院

無症候性PBC	277例	
症候性PBC	116例	計 393例

集計解析: 吉田, 原

「原発性胆汁性肝硬変一病態診断, 治療, 予後」  
（中外医学社） 2003

# Important Issues among Unresolved Problems in PBC

- ① Immune triggerとしての細菌感染
  - 大腸菌
  - 大腸菌以外の研究： 進行中
    - P. acnes* (Harada 2001)
    - Novosphigobium aromaticivorans* 菌 (Selmi 2003)
    - ヘリコバクター属? (*H. hepaticus* ...)
    - その他
- ② ウイルス感染? クラミジア感染?
- ③ Xenobiotics (Amano 2005, Leung 2007)
  - 化粧品, 香料の成分: PDC-E2 molecular mimicry
- ④ 有毒廃棄物 (Ala 2006)

ニューヨーク

病因は多様 — 発症は関連遺伝子?

# Important Issues among Unresolved Problems in PBC

## ① SNP解析による疾患関連遺伝子の検索

- PBCの発症(HLA)
- a-PBC vs s-PBC
- PBC-AIH Overlap syndrome
- 合併症 とくにsicca症候群との関連
- 肝細胞癌合併
- UDCAの有効性の差
- その他

## ② 胆汁うっ滞の病態解析

- 胆管上皮細胞の分化 — (ex.) Sox 9発現の解析

## ③ 肝細胞癌合併例の基礎的研究

- 癌の幹細胞研究
- 胆汁うっ滞と酸化ストレス(電顕:黄疸のないPBCでの特異的肝細胞変化)

## ④ 生命予後の予測

- より実際の臨床経過に合致する方法

# PBCにおける疾患関連遺伝子研究 臨床的立場からどのような側面の解析が必要か

- 疾患感受性・…… HLA遺伝子、HLA 以外
- 非進行性・進行性・…… a-PBC, s-PBC
- PBC-AIH Overlap syndrome
- 薬剤応答性・過敏性・…… UDCAの有効性
- 肝細胞癌の合併

## 候補遺伝子アプローチ

推定される分子機序, 動物モデル解析→選ばれた遺伝子について解析

## ゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS)

網羅的ゲノム解析

“SNP解析” (Single Nucleotide Polymorphism: SNP)

(← ヒトゲノム全域の情報集積と解析技術の進歩)

# PBCにおける疾患感受性遺伝子研究が進みつつある

## 本邦における研究

- ・ 国立病院機構肝ネットワーク研究班(32施設)
- ・ 厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
“難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究”(28施設)

上記共同研究によるゲノムワイド関連解析(GWAS)により本邦におけるPBCの疾患感受性遺伝子が明らかにされてきている現状である。

最後に「原発性胆汁性肝硬変」の疾患名が「原発性胆汁性胆管炎」に変更されることになったこの時期に、教室におけるPBC研究の歴史を振り返ることができたことを感謝します。

(2017年4月)