

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	移植肝障害のバイオマーカー
研究機関・部局・職名	九州大学・大学病院・教授
氏名	増田 智先

【研究目的】

【背景】

肝臓移植後の急性拒絶反応は、非自己である移植肝の血管内皮細胞に対する免疫反応を主とする。一般的な肝機能マーカー（トランスアミナーゼ、総ビリルビン値）の上昇を認めない炎症反応の半数は、引き続きこれらの数値上昇を伴う拒絶反応へと進行する。現状では、肝生検の病理解析によって拒絶反応を診断するが、肝生検の採取そのものの危険性が高いこと、肝炎ウイルスに感染した患者では肝炎再燃の病理像との区別が困難であること、薬剤性肝障害の可能性も否定できないこと等から、病理診断の問題点も指摘されている。薬剤性肝障害が疑われる症例では、全ての薬物投与を一旦中止して経過観察とされる。しかし、肝移植後は免疫抑制薬に加えて制酸薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗凝固薬、高脂血症治療薬、利胆薬及び利尿薬など様々な薬物による術後管理を要し、全ての薬物投与の不用意な中止は以降の合併症（消化管潰瘍、感染症、浮腫、黄疸、高血糖、腎障害）に繋がる危険性をはらむ。従って、薬剤性肝障害が疑われた場合の薬物の投与中止は緊急避難措置として位置づけられ、毒性発現の原因薬物を特定するための非侵襲、高感度かつ特異的な診断法の開発がまたれている。

【目的】

肝臓移植術後の合併症は、移植肝（非自己）に対する患者の免疫担当細胞による攻撃（拒絶反応）、肝炎ウイルスの再燃、感染性・炎症性の胆管炎、薬剤性肝障害など原因は多様ながら最終的に移植肝の機能不全に陥る。従来の肝機能マーカーは肝臓の状態（肝細胞の崩壊、胆汁鬱滞など）を推察させるにすぎず、その要因を示し得ない。従って、移植肝障害をその原因を含めて高感度かつ速やかに検出するための分子生物学的指標「バイオマーカー」の発見と臨床活用（創製）は、種々要因に応じた治療方針の選択肢を広くすることから、肝移植治療の成績向上に資すると考えられる。そこで本研究では、拒絶反応、肝炎再燃、感染性胆管炎または薬剤性肝障害等の術後合併症を明確に区別し、「移植肝障害」の原因究明に繋がる分子生物学的指標の同定と臨床応用を目的とした。同時に、移植後に使用される免疫抑制薬の副作用として問題視されている腎障害の非侵襲バイオマーカー同定も並行し、全身的な術後管理に役立つバイオマーカーの創製を目指した。

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>1) 肝移植術後の移植肝障害バイオマーカー検索：胆管炎による移植肝障害を早期に検出可能なバイオマーカーとして、胆汁中に4種、血漿中に2種を見出した。2) 肝移植後の急性拒絶反応予測のためのバイオマーカー探索：2.1 免疫抑制剤タクロリムスの体内動態に関与する遺伝子として、移植肝の CYP3A5*3 多型が重要因子であることを見出した。また、2.2 拒絶反応発現の個人差にかかわる遺伝子が一つ見出された。この分子は in vitro 実験から免疫抑制剤の新規な標的分子になり得ることが分かった。2.3 小児肝移植におけるバイオマーカー：胆道閉鎖症（先天性疾患）患者では、移植肝の拒絶反応危険因子を見出した。3) 肝移植後の薬剤性腎障害検出のための非侵襲バイオマーカー探索：虚血性腎不全（AKI）およびタクロリムス関連の慢性腎臓病（CKD）の両者に関与する尿中バイオマーカーとして WFDC2 を見出した。</p> <p>2.2, 2.3 で見出したバイオマーカーについては、患者を対象とした validation が不十分であると述べられているが、他の見出したバイオマーカーについての患者を対象として validation についての記述も見当たらない。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・ 所期の目的が <input type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった</p>	
<p>中間評価で、「当初トランスクリプトーム（全ゲノム解析を含む）、プロテオーム、フローサイトメトリーを実施し、平成 24 年には統合解析を実施する予定であったが、実際にはトランスクリプトームとプロテオームのみの実施で、候補因子の抽出に留まり、validation に至っていない。既に 805 例の解析が行われているにもかかわらず、見出された因子の validation の結果について記載されていない、など研究の進捗に遅れが見られる。また、課題への対応策は明確であるものの、方策として全ゲノム配列の解析を追加する計画となっていたが、未実施である。更に、計画時にバイオマーカー候補が見出されているにもかかわらず、validation に至っていない。」と指摘された。事後評価に係る調査において、①総合所見で述べたように幾つかの有用であろうバイオマーカーが発見されているにもかかわらず、それらの validation についての記述は見当たらない。</p>	

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

多くの移植症例のデータを集積し、解析した結果、胆管炎特異的なバイオマーカーとしての血漿 IL-6 の発見、ドナー肝に着目し、そこに発現する細胞表面抗原を見出した点や小児肝移植における術時の炎症関連因子の発見は一定の評価に値する。

現時点では、不十分ながらも、新規免疫抑制薬開発のためのバイオマーカーの機構についても検討が加えられているが今後の課題として残された。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

バイオマーカーの特定についての再現性・精度等についての情報が特許化の関係で非公開であり詳細は把握し難い。

しかし、本研究課題で見込まれる成果は重要であり、validation に遅れが認められるものの、当初の計画通り肝移植時の移植肝障害に対するバイオマーカーが臨床応用されれば肝移植医療にとって大きな貢献することになると期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究実施体制や研究実施のマネジメントは概ね適切と考えられるが、インターネットを通じた研究成果等の情報発信を行うことによって更に充実する。成果として雑誌論文は 25 件となっているが、どの成果がどの論文に対応するのかを明らかにすべきであった。また、知的財産権の出願・取得については今後の課題として残された。国民との科学・技術対話については十分行っていると思われる。