

病理講習会：「肝の炎症性疾患」

1) 肝硬変の可逆性と治療への応用

吉治 仁志 先生, 福井 博 先生 (奈良県立医科大学・第3内科)

肝線維化が高度に進展した終末像は肝硬変として広く知られている。これまで長い間にわたり一度形成された線維化は不可逆性のものと考えられてきたが、慢性 C 型肝炎 (CHC) における HCV の排除など肝障害の原因が取り除かれれば肝線維化は改善していく可逆性を有することが近年の研究より明らかになりつつある。

肝における線維化は細胞外マトリックスの再構築を伴っており、この過程には Matrix metalloproteinases (MMPs) とその阻害因子である Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) が重要な働きをすることが明らかにされている。TIMPs のアイソフォームのうち TIMP-1 は臨床例において肝線維化進展と共に発現が増加することが知られており、肝線維化進展において最も重要な役割を果たしていると考えられている。我々は Albumin enhancer/promoter で肝特異的に TIMP-1 を発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作成し、TIMP-1 が肝星細胞 (HSC) 活性化を伴う直接的肝線維化進展促進作用を有することを報告した。逆にこの Tg を用いて肝線維化の可逆性につき解析したところ、TIMP-1-Tg マウスでは肝線維化の可逆性が著明に抑制されており、その機序として TIMP-1 の抗アポトーシス作用による HSC 活性化維持が重要な役割を果たしていることを見出した。

一方、血管新生は腫瘍発育などの様々な病態に関与することが知られているが、近年の研究より各種臓器線維化の進展においても重要な役割を果たしていることが報告されている。我々は、肝線維化モデルにおいて肝線維化進展につれて肝内の血管新生および主要な血管新生因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現が増強すること、逆に VEGF 受容体の特異的中和抗体で VEGF のシグナル伝達を遮断することにより肝線維化が著明に抑制されることを報告した。

現在世界中で薬剤を含めた肝線維化進展に対する新規治療法の開発が精力的に行われているものの、現時点で認可されている薬剤はないのが現状である。我々はレニンアンジオテンシン系の産物である Angiotensin-II (AT-II) が TIMP-1 産生および血管新生促進作用を有することに着目し、臨床で降圧剤として広く使用されている ACE 阻害薬 (ACE-I) を用いた肝線維化治療の可能性につき検討した。基礎的検討にて ACE-I が HSC の活性化阻害を伴って著明な肝線維化抑制効果を示すことを確認後、臨床的検討を行った。その結果、難治性 CHC の患者において ACE-I と IFN を併用することにより線維化マーカーは投与後全て有意に低下することを確認した。また、投与前後で肝生検を施行し得た症例につき組織学的に検討したところ、著明な線維化の改善を認めていた。

本講演では肝硬変の可逆性と治療への応用につき、臨床医の立場から translational research を目指した我々の研究の一部を紹介させて頂き、諸先生方のご批判を仰ぎたいと考えている。