

Immunopathological study of vanishing bile duct syndrome with emphasis on primary biliary cirrhosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Nakanuma, Yasuni メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/48283

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



胆管消失症候群の免疫病理学的検討： 原発性胆汁性肝硬変を中心に

研究課題番号：05454175

平成6年度文部省科学研究費補助金（一般研究B）研究成果報告書

平成7年3月

研究代表者

中沼 安二

（金沢大学医学部教授）

胆管消失症候群の免疫病理学的検討： 原発性胆汁性肝硬変を中心に

研究課題番号：05454175

平成6年度文部省科学研究費補助金（一般研究B）研究成果報告書

平成7年3月

研究代表者

中沼 安二

（金沢大学医学部教授）



8000-37151-0

金沢大学附属図書館

平成6年度科学研究費補助金（一般研究B）研究成果報告書
（研究課題番号：05454175）

胆管消失症候群の免疫病理学的検討：原発性胆汁性肝硬変を中心に

研究組織

研究代表者	中沼安二	（金沢大学医学部教授）
研究分担者	斎藤勝彦	（金沢大学医学部講師）
研究分担者	細正博	（金沢大学医学部助手）
研究分担者	寺崎修一	（金沢大学医学部助手）

研究経費

平成5年度	3、000千円
平成6年度	1、500千円
計	4、500千円

はしがき

平成5年度、6年度に担当した文部省科学研究費補助金一般B「胆管消失症候群の免疫病理学的検討：原発性胆汁性肝硬変を中心に」（課題番号05454175）についての研究がほぼ終了したので、その研究報告を20編の論文および現在印刷中の論文（3編）の内容を合わせて以下にまとめた。

胆管系の代表的疾患群として胆管消失症候群が知られている。慢性胆汁うっ滞を呈する予後不良の疾患群である。本研究では、これら疾患群、特に原発性胆汁性肝硬変を取り上げ、免疫病理学的にその病態と病因を検討し、合わせて実験的研究も行った。

研究発表

ア 学会誌等

1. J. Van de Water, J. Turchany, P.S.C. Leung, J. Lake, S. Munoz, C.D. Surh, R. Coppel, A. Ansari, Y. Nakanuma, M.E. Gershwin: Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis Evidence for biliary epithelial expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex-E2.
J. Clin. Invest. 91: 2653-2664, 1993.
2. S. Terasaki, Y. Nakanuma, M. Yamazaki, M. Unoura: Eosinophilic infiltration of the liver in primary biliary cirrhosis: A morphological study
Hepatology 17: 206-212, 1993.
3. Y. Nakanuma: Distribution of B lymphocytes in nonsuppurative destructive cholangitis in primary biliary cirrhosis.
Hepatology 18: 570-575, 1993.
4. Y. Nakanuma: Necroinflammatory changes in hepatic lobules in primary

- biliary cirrhosis with less well-defined cholestatic changes.
Hum. Pathol. 24: 378-383, 1993.
5. Y. Nakanuma, K. Harada: Florid duct lesion in primary biliary cirrhosis shows highly proliferative activities.
J. Hepatol. 19: 216-221, 1993.
 6. Y. Nakanuma, K. Hirata: Unusual hepatocellular lesions in primary biliary cirrhosis resembling but unrelated to hepatocellular neoplasms.
Virchows Archiv A Pathol. Anat. 422: 17-23, 1993.
 7. A. Nonomura, N. Kono, Y. Mizukami, Y. Nakanuma: Histological changes of the liver in experimental graft-versus-host disease across minor histocompatibility barriers. VII. A light and electron microscopic study of the large bile duct.
Liver 13: 163-171, 1993.
 8. M. Sasaki, N. Kono, Y. Nakanuma: Neoexpression of Lewis Y antigen is a sensitive phenotypic change of the damaged intrahepatic bile ducts.
Hepatology 19: 138-144, 1994.
 9. K. Tsuneyama, J. Van de Water, Y. Nakanuma, S. Cha, A. Ansari, R. Coppel, ME. Gershwin: Human combinatorial autoantibodies and mouse monoclonal antibodies to PDC-E2 produce abnormal apical staining of salivary glands in patients with coexistent primary biliary cirrhosis and Sjogren's syndrome.
Hepatology 20: 893-898, 1994.
 10. K. Kobayashi, Y. Nakanuma, O. Matsui: Intrahepatic peribiliary vascular plexus in various hepatobiliary diseases: A histological study.
Hum. Pathol. 25: 940-946, 1994.

11. M. Sasaki, N. Kono, Y. Nakanuma: Membranous expression of Lewis Y antigen in clustered hepatocytes in chronic viral, autoimmune, and alcoholic liver diseases but not in biliary diseases.
Modern Pathol. 7: 339-346, 1994.
12. K. Kaji, Y. Nakanuma, M. Sasaki, M. Unoura, K. Kobayashi, A. Nonomura, K. Tsuneyama, J. Van de Water, M. E. Gershween: Hepatic bile duct injuries in chronic hepatitis C: Histopathologic and immunohistochemical studies.
Modern Pathol. 9: 937-942, 1994.
13. M.E. Gershwin, I. Mackay, R. Coppel, Y. Nakanuma: Clinical, immunologic and molecular features of primary biliary cirrhosis.
Seminar Clin. Immunol. No.7: 5-16, 1994.
14. N. Terayama, KP. Makimoto, S. Kobayashi, Y. Nakanuma, M. Sasaki, K. Saito, K. Katayanagi: Pathology of the spleen in primary biliary cirrhosis: An autopsy study.
Pathology International 44: 753-758, 1994.

イ 口頭発表

1. 中沼 安二, 河野 尚子, July Van de Water, M Eric Gershwin
原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の肝内小葉間胆管でのpyruvate dehydrogenase complex E2 (PDC-E2)の発現: 免疫組織化学的検討
(第82回日本病理学会総会) 1993年
2. 鍛冶 恭介, 中沼 安二, 鶴浦 雅志, 小林 健一, 野々村 昭孝
C型慢性肝炎にみられる肝内胆管病変に関する臨床病理学的、免疫組織化学的検討

(第29回日本肝臓学会総会) 1993年

3. 齊藤 勝彦, 小泉 博志, 河野 尚子, 中沼 安二
家兎, ラット肝外および肝内胆管上皮細胞の初代・継代培養の試み: コラーゲン・ゲル上microexplant培養法を用いて
(第29回日本肝臓学会総会) 1993年
4. 八十島 満枝, 寺崎 修一, 中沼 安二, 荻野 英朗
原発性胆汁性肝硬変のグ鞘内血管における細胞接着分子発現パターンの免疫組織学的検討
(第28回日本肝臓学会西部会) 1993年
5. Y. Nakanuma, M. Yasoshima
Expression patterns of leukocyte adhesion ligand molecules in the liver in primary biliary cirrhosis.
Symposium: Immunological aspects of Liver Diseases & Interferon Treatment.
(Tokyo International Symposium - Mucosal Immunology) 1993年
6. 吉田 一晴, 齊藤 勝彦, 片柳 和義, 中沼 安二
家兎胆嚢上皮細胞のコラーゲンゲル内培養: 極性発現とその以上
(第83回日本病理学会総会) 1994年
7. K. Tsuneyama, J. Van de Water, PSC. Leung, S. Cha, Y. Nakanuma, M. Kaplan, R. DeLellis, R. Coppel, A. Ansari, ME. Gershwin
Abnormal expression of PDC-E2 on the luminal surface of biliary epithelium occurs before MHC class II and BB1/B7 expression.
(The American Association for the Study of Liver Diseases)
1994年, Chicago

ウ 出版物

1. 中沼 安二, 寺崎 修一, 山崎 雅和
原発性胆汁性肝硬変の病理—管内小葉間胆管の破壊と増殖を中心に—
原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis): 最近の知見
(浪久利彦, 西岡幹夫編), 日本医学館, 1993, 39-45.

2. Y. Nakanuma, K. Harada, A. Nonomura, E. Matsushita, M. Unoura
Pathology of autoimmune hepatitis and related diseases.
In: Autoimmune Hepatitis (eds. Nishioka M, Toda G, Zeniya M),
Elsevier Science B.V., Amsterdam, London, New York, Tokyo,
1994, p. 85-127.

3. 原田 憲一, 中沼 安二
原発性胆汁性肝硬変: 組織形態像: 病理
消化器病セミナー 54: 原発性胆汁性肝硬変: 病態・治療・予後 (井上恭一
編), ヘルス出版, 1994, p.25-38.

研究結果

研究目的：胆管系の代表的疾患群として胆管消失症候群が知られている。最終的に胆汁性肝硬変に至る予後不良の疾患群である。本研究では、これら疾患群、特に原発性胆汁性肝硬変を取り上げ、免疫病理学的にその病態と病因を検討した。また、胆管上皮細胞の解剖学的区分別培養も行い、実験的研究も行った。

研究成果

1. わが国での胆管消失症候群の実態：当教室および関連病院で経験した肝内胆管消失例を病理組織学的に検討し、その実態を明らかにした。胆管消失症候群としてわが国では原発性胆汁性肝硬変が最も多く、次いで原発性硬化性胆管炎であり、最近の骨髄移植例の増加に伴い、移植片対宿主反応に伴う胆管消失例や薬剤アレルギー性の胆管消失例も増加した。今回の検討では不可逆性と可逆性の経過があることが判明した。

2. 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管の免疫病理：代表的な胆管消失例である原発性胆汁性肝硬変の胆管を検討した。原発性胆汁性肝硬変患者の血清中にはミトコンドリア抗体が特異的に出現し、この抗体がミトコンドリアの内膜に存在するピルビン酸脱水素酵素のE2成分であることが知られている。そこで、このピルビン酸脱水素酵素のE2成分に対するモノクローナル抗体で原発性胆汁性肝硬変患者の肝臓を免疫染色した結果、障害胆管ではミトコンドリア以外の細胞質が陽性となり、自己抗原になっている可能性が示された。

3. 胆管消失症候群での胆管周囲血管叢の変化：肝内胆管の周囲には豊富な胆管周囲血管叢が分布している。脈管内皮染色を行い、その病理像を胆管消失症候群の疾患別に検討した。原発性胆汁性肝硬変では、免疫反応に伴った内皮細胞の変化がみられたが、この血管叢の閉塞が胆管消失の原因とは考えられなかった。一方、原発性硬化性胆管炎では、この血管叢に明かな消失があり、循環障害が成因の一部と考えられた。

4. 肝内胆管障害とその異常微小環境：代表的な胆管消失症候群である原発性胆汁性肝硬変(PBC)を用い、障害胆管およびその周囲の微小環境を浸潤リンパ球の表面マーカーの解析、細胞接着因子の異常発現の面から検討した。ICAM-1やVCAM-1等の細胞接着因子の異常発現が胆管周囲の小血管や胆管上皮にみられ、CD4、CD8陽性のeffector lymphocytesの高度の浸潤がみられた。肝内胆管崩壊には胆管上皮の障害に加え、その微小環境の異常が重要であることが明かとなった。

5. 培養胆管上皮を用いた検討：マウスおよびラットの肝内胆管上皮の区分別培養に成功した。つまり、Siricaらの方法で胆管樹(biliary tree)を作成し、各々の胆管区分を実体顕微鏡下で細切し、これをコラーゲンゲル内および上で培養し、継代培養により胆管上皮細胞の純化に成功した。そして、培地中にIFN- γ 、TNF- α 等のサイトカインを添加し、胆管上皮にHLA-DRやHLA-A, B, C等の抗原が発現されることを示した。現在、リンパ球のcocultureを試みており、培養系を用い胆管崩壊と微小環境との関連性を明らかにしつつある。

6. 実験的胆管炎の作成：現在、ANIT等の胆管障害剤と異常免疫の組み合わせにより実験的胆管炎の作成を試みた。その結果、障害胆管では上皮の壊死とアポトーシスが種々の割合でみられた。ヒトのPSCやPBCの障害胆管にも壊死+アポトーシスの所見がみられるので、今回の動物モデルがヒトの胆管消失症候群の病態解明に応用出来ると期待された。