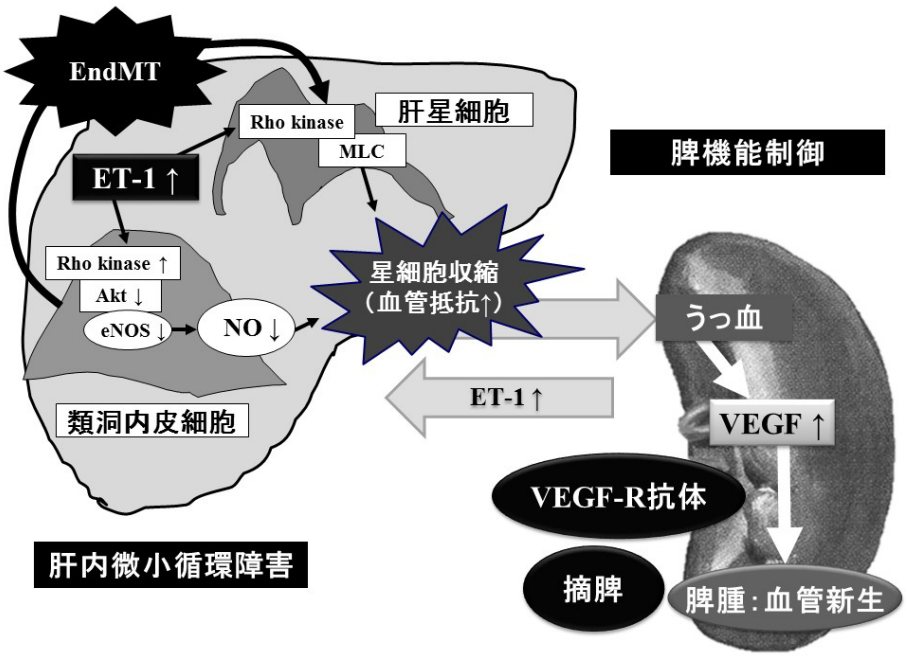
73　門脈圧亢進症の分子機序解明と革新的肝硬変治療の開発	川中　博文

肝硬変における微小循環障害ならびに肝脾相関の分子機序を解明し、肝内微小循環障害の改善のための脾機能制御を含めた革新的治療法を開発することで、門脈圧亢進症だけでなく肝硬変症をも改善することを目的とした。

類洞血流は、Endothelin（ET）などの血管収縮物質と類洞内皮細胞より分泌される NO などの血管拡張物質による肝星細胞の収縮と弛緩のバランスにより調節されている。肝硬変における微小循環障害は、肝硬変症における高 ET 血症や類洞内皮細胞の機能障害による NO 分泌の低下により、肝星細胞が収縮し類洞血管抵抗が増大しているためと考えられている。本研究では、肝硬変症における類洞内皮細胞機能障害のメカニズムとして、類洞内皮細胞における Endothelial-mesenchymal transition（EndMT）について検討した。マウスの肝硬変モデルにて、初代培養された線維芽細胞の多くが内皮細胞由来であることが確認できた。しかし、硬変肝の免疫組織染色にて EndMT が確認できたが、類洞内皮細胞の FACS では EndMT を来したと考えられる細胞の増加は微量であったが確認できた。肝硬変症における類洞内皮細胞の機能障害のメカニズムの一つとして EndMT が関与していることが示唆された。

肝脾相関に関しては、肝硬変症における摘脾後の予後について解析したところ、Child-Pugh B で 5 年生存率 82%、Child-Pugh C で 5 年生存率 52%と摘脾を行うことで予後の改善が得られ、肝炎研究 10 ヶ年計画における非代償性肝硬変症の予後改善目標を凌駕していた。肝硬変症において、摘脾は肝内の ET と NO のバランスを改善し微小循環障害を改善させる可能性があり、摘脾による肝機能改善のメカニズムの一つと考えられた。さらに、VEGF 受容体などの血管新生阻害剤であるソラフェニブを投与された肝硬変症において、脾腫が有意に改善したことより、VEGF など血管新生シグナルの制御が脾腫を改善させる可能性が示された。

肝硬変症に伴う門脈圧亢進症の成因と新規治療の開発