

234

原発性胆汁性肝硬変の病態とフリーラジカル

(課題番号 03670342)

平成5年度 文部省科学研究費補助金(一般研究(C))
研究成果報告書

1994年3月

研究代表者

関 谷 千 尋
(旭川医科大学医学部講師)

原発性胆汁性肝硬変の病態とフリーラジカル

(課題番号 03670342)

平成5年度 文部省科学研究費補助金(一般研究(C))
研究成果報告書

1994年3月

研究代表者

関 谷 千 尋
(旭川医科大学医学部講師)

研 究 組 織

研究代表者	関 谷 千 尋 (旭川医科大学医学部講師)
研究分担者	小 野 稔 (旭川医科大学医学部助手)
研究分担者	谷 口 直 之 (大阪大学医学部教授)

研 究 経 費

平成3年度	1,200 千円
平成4年度	700 千円
平成5年度	200 千円
計	2,100 千円

研 究 発 表

(1) 論 文

- ①Ono M. Elevated level of serum Mn-superoxide dismutase in patients with primary biliary cirrhosis : Possible involvement of free radicals in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis. J Lab Clin Med 118:476-483,1991.
- ②大平基之. 原発性胆汁性肝硬変症とmanganese-superoxide dismutase. 日本消化器病学会雑誌89:1474,1992.
- ③大平基之. P B C患者における血清Mn-SOD:UDCA投与による変動. 肝臓33:811,1992.
- ④Ono M. Induction of Mn-superoxide dismutase by tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 in human hepatoma cells. Biochem Biophys Res Commun 182:1100-1107,1992.

(2) 口 頭 発 表

- ①大平基之. 各種肝疾患における赤血球Cu,Zn-SOD活性の検討. 第32回日本消化器病学会大会. 1990年10月26日.
- ②小野 稔. モノクローン抗体を用いたELISAによるPBC患者血清中immunoreactive Mn-SODの測定と臨床的意義. 第26回日本肝臓学会総会. 1990年6月15日.
- ③小野 稔. 原発性胆汁性肝硬変におけるMn-SODの発現. 第2回SODフォーラム (大阪). 1990年12月12日.
- ④小野 稔. 肝細胞癌におけるMn-SODの変化. 第33回日本消化器病学会大会. 1991年10月24日.
- ⑤関谷千尋. モノクローン抗体を用いたELISAによる原発性胆汁性肝硬変患者血清中immunoreactive Mn-SODの測定とその臨床的意義. 第88回日本内科学会1991年4月3日.

- ⑥大平基之. ワークショップ：PBCの病態とそのマーカー. 原発性胆汁性肝硬変症とmanganese superoxide dismutase. 第27回日本肝臓学会東部会. 1992年11月20日.
- ⑦小野 稔. ヒト肝細胞のMn-superoxide dismutase産生におよぼす各種サイトカインの影響. 第28回日本肝臓学会総会. 1992年6月12日.
- ⑧大平基之. 原発性胆汁性肝硬変症患者血清中のmanganese-superoxide dismutase濃度：ursodeoxycholic acid投与による変動. 第28回日本肝臓学会総会. 1992年6月12日.
- ⑨松本昭範. ウルソデオキシコール酸短期投与のC型慢性肝疾患に対する効果：血清manganese-superoxide dismutaseの検討も含めて. 第27回肝臓学会東部会. 1992年11月20日.
- ⑩大平基之. 原発性胆汁性肝硬変症における血清Mn-SODの変動：自然経過観察例の検討. 第79回日本消化器病学会総会. 1993年3月30日.
- ⑪大平基之. 血清Mn-SODが正常値を呈した原発性胆汁性肝硬変症(PBC)の臨床的検討. 第35回日本消化器病学会大会. 1993年9月21日.
- ⑫大平基之. AMA陽性非B非C慢性肝炎における血清Mn-SODの検討—PBCとの比較—. 第29回日本肝臓学会総会. 1993年7月17日.
- ⑬松本昭範. 自己免疫性肝炎における血清Mn-SODの検討. 第30回日本肝臓学会総会. 1994年7月8日. 「発表予定」
- ⑭大平賀子. 原発性胆汁性肝硬変症における肝組織Mn-SODの免疫組織化学的検討：血清Mn-SOD量との比較を含めて. 第30回日本肝臓学会総会. 1994年7月8日. 「発表予定」

(3) 出版物

- ①大平基之. 原発性胆汁性肝硬変症における血清Mn-SODの検討. (肝臓病update肝炎のA型からG型まで. 遠藤康夫. 中外医学社) p.244-249, 1993.

研 究 成 果

新たに得られた知見は、以下の様である。

1. 原発性胆汁性肝硬変患者83例を対象に血清中のimmunoreactive Mn-SODを測定した結果、68例(82%)の症例で他の肝疾患および正常対照に比べ著明なMn-SODの増加を認めた(Fig.1)。組織学的に早期のPBC(Scheuer I, II)においてもMn-SODが高い値を示し、また病期の進展に伴ってMn-SODはさらに増加した(Fig.2)。血清Mn-SODと他の血液検査成績を比較すると、総ビリルビン(Fig.3)、ALP(Fig.4)、GOT(Fig.6)との間に正の有意な相関を認めしたが、その程度は軽度であった。 γ -GTP(Fig.5)、GPT(Fig.7)、抗ミトコンドリア抗体(Fig.8)、IgM(Fig.9)、総コレステロール(Fig.10)の間には相関は認めなかった。またUDCA投与によって血清Mn-SODは低下すること、UDCA投与により血清Mn-SODが正常化する割合はScheuer I, II期では高率であるが、Scheuer III, IV期では正常化しにくいことが明らかとなった(Fig.11)。
 2. PBC患者から得られた肝生検組織中においてMn-SOD酵素蛋白がウィルス性肝疾患と比較して増加していることが免疫染色で示された。Mn-SODはScheuer I, II期からすでにPBC肝組織中で増加しており、Scheuer III, IV期ではさらに増加した。肝細胞と胆管細胞が染色され、結合織に近接する肝細胞が特に強く染色された。(論文1)
 3. PBC肝組織をもう一つのSODであるCu,Zn-SODで免疫染色するとウィルス性肝疾患よりも強く染色された。肝細胞の細胞質が強く染色され、さらに核膜も強く染色された。PBCの肝細胞ではミトコンドリアに局在するMn-SODだけでなく、細胞質にあるCu,Zn-SODも増加することが示された。(口頭発表12)
- 以上のように、PBCとフリーラジカルとの密接な関連性が徐々に明らかになりつつあり、今後更なる研究が必要である。

Serum Mn-SOD in Various Liver Diseases

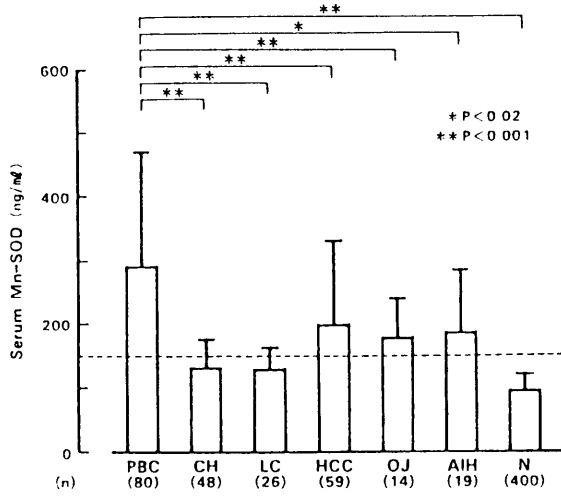
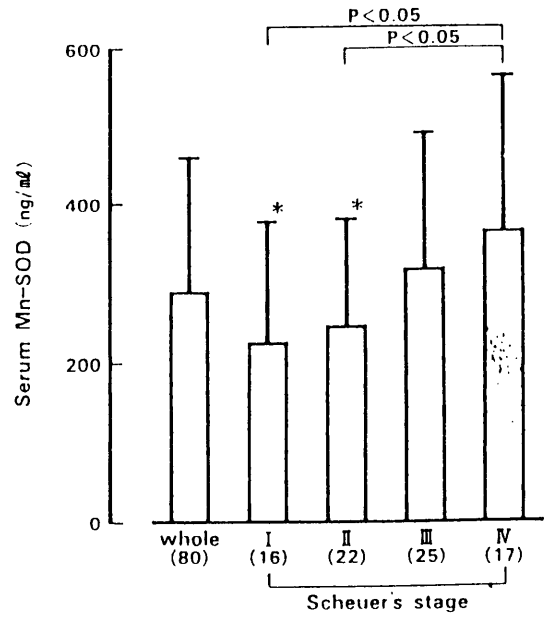


Fig. 1

Correlation between Serum Mn-SOD and Scheuer's Stage in PBC



*P < 0.05 vs CH and LC

Fig. 2

Correlation between Serum Mn-SOD and Total Bilirubin in PBC

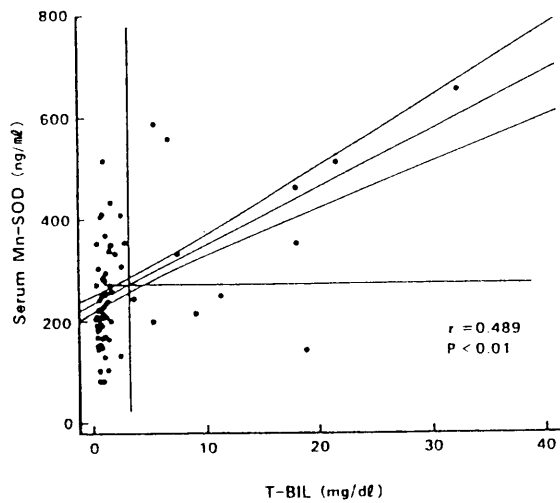


Fig. 3

Correlation between Serum Mn-SOD and ALP in PBC

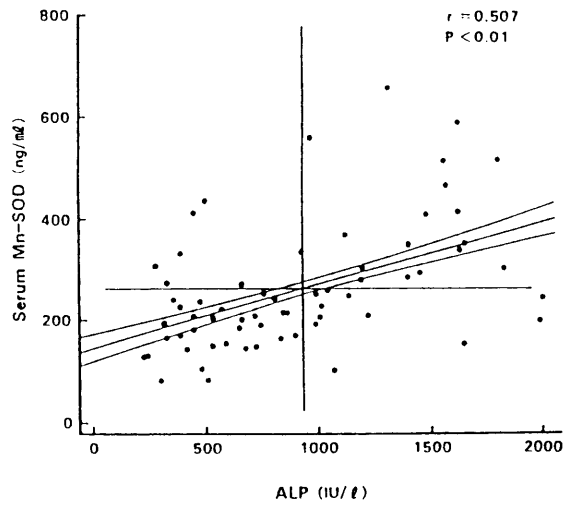


Fig. 4

Correlation between Serum Mn-SOD and γ -GTP in PBC

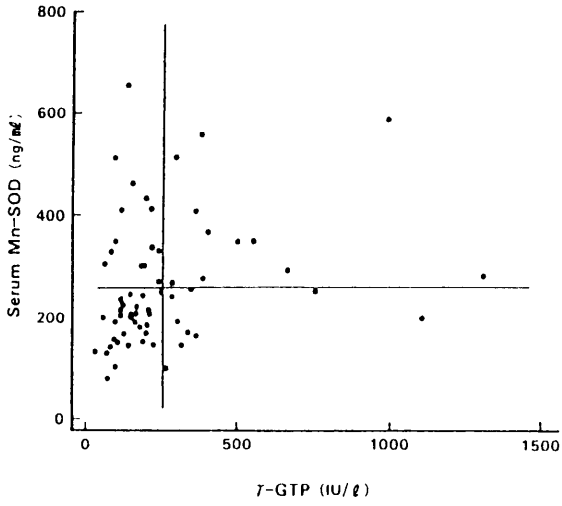


Fig. 5

Correlation between Serum Mn-SOD and GOT in PBC

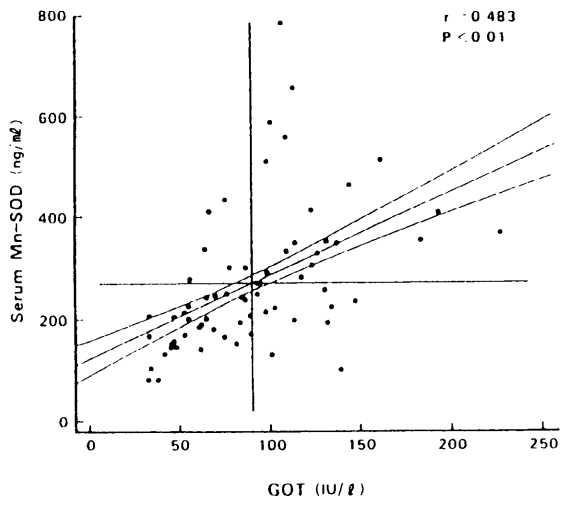


Fig. 6

Correlation between Serum Mn-SOD and GPT in PBC

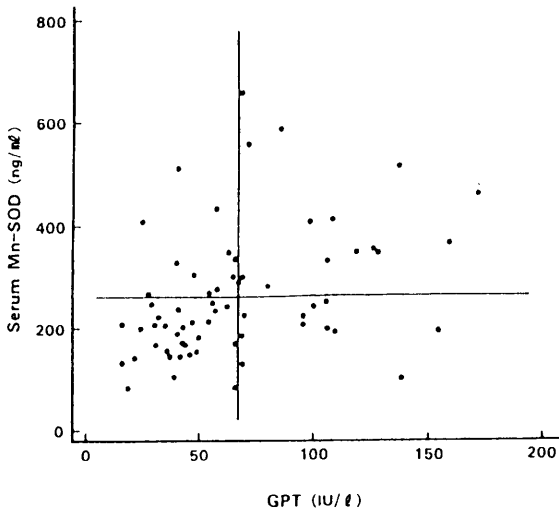


Fig. 7

Correlation between Serum Mn-SOD and AMA in PBC

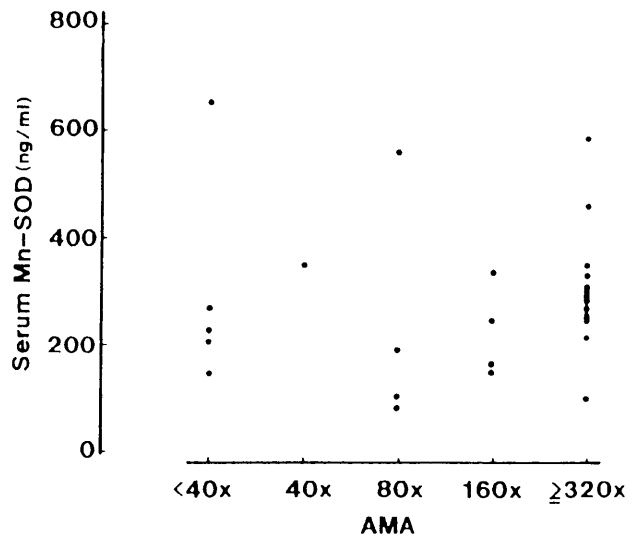


Fig. 8

Correlation between Serum Mn-SOD and IgM in PBC

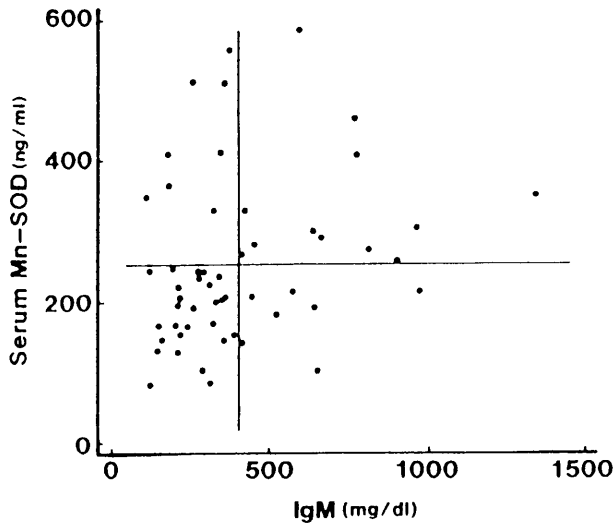


Fig. 9

Correlation between Serum Mn-SOD and Total Cholesterol in PBC

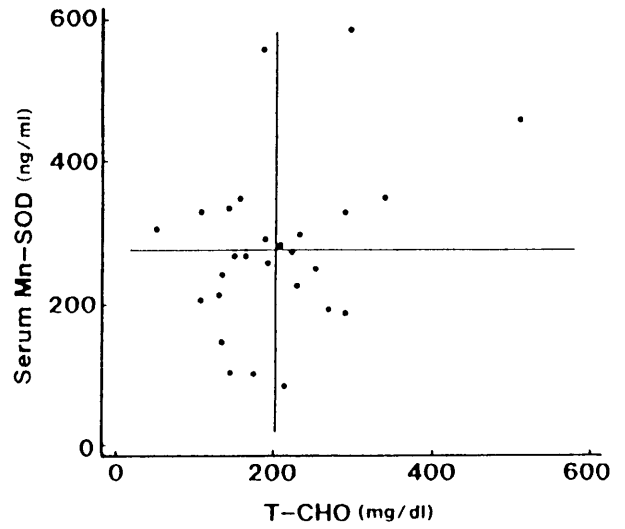


Fig. 10

Effects of UDCA on Serum Mn-SOD

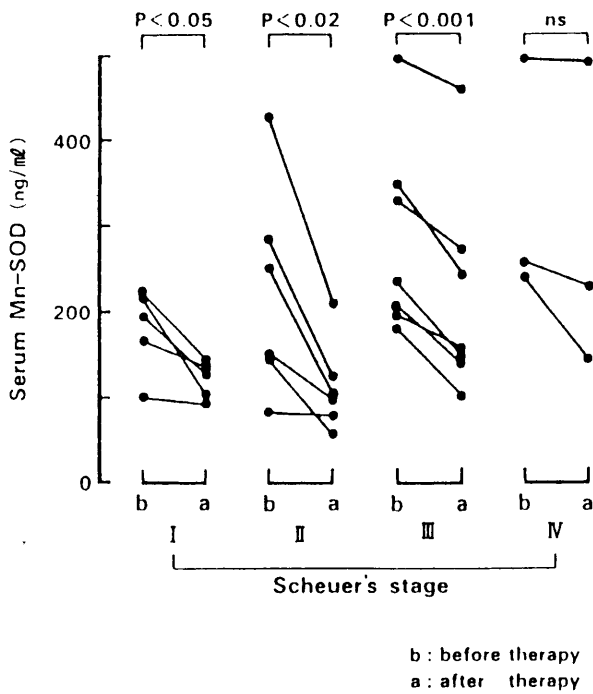


Fig. 11