

(様式第1号)

新規調査研究計画書(全体計画)

調査研究課題	感染症・生活習慣病における臨床分子疫学的研究 「慢性肝疾患における分子疫学的研究」
計画期間	平成15年度～17年度 3年間
背景必要性	近年我が国の肝臓死亡率は増加傾向にある。本邦には前癌病変ともいえるC型慢性肝炎、肝硬変患者が既に200万人以上存在すると推定され、有効な発癌予防がなされなければ、今後20年間肝臓の減少は期待できない。
目的	肝炎ウイルス感染が慢性肝炎から肝硬変を経て肝臓を引き起こすメカニズムは未だ解明されていない。これまで、ウイルス側の要因についての研究は数多くなされ、現在肝炎治療の中心はウイルス対策として行われているが、宿主(患者)側因子についての研究はほとんどなされていない。そこで本研究では患者側因子の解析により、肝炎から肝臓への進行に影響を与える要因を明らかにすることを目的とする。
計画内容	1. 慢性肝疾患(肝炎、肝硬変)動物モデルを作成する。肝炎から肝臓への進行に影響を与える可能性のある薬剤を先行研究より検討する。(平成15年度) 2. 上記動物モデルへ薬剤を投与し治療の効果とそのメカニズムについて分子生物学視点を踏まえて解析を行う。(平成16年度) 3. 上記のデータから、地域における疾患の特異性、疾病の構造、病気の進行の要因を明らかにする。(平成17年度)
研究目標 (達成しようとする成果及びその活用方法)	上記の分析によって肝臓への進行に影響を与える要因や効果のある物質を明らかにし、 1. 地域における肝硬変、肝臓患者発生の予防施策の推進や地域(市町村)の健康施策計画の策定に寄与する。 2. 個人の特性に合った治療を行う基礎的なデータを医療機関等に提供し、治療成績や患者QOLの向上に寄与する。
実施上の課題及び対応	
備考	

(様式第3号)

平成 15 年度 調査研究 中間報告書

調査研究 課 題	感染症・生活習慣病における臨床分子疫学的研究 「慢性肝疾患における分子疫学的研究」
計画期間	平成 15 年度～17 年度 3 年間
調査研究 計 画	1. 慢性肝疾患における肝炎から肝臓への進行に影響を与える要因を、患者側（宿主側）において明らかにすることを目的とする。肝機能に対する効果が報告されているタウリンの肝疾患進展、特に肝線維化への抑制効果の有無について検討する。 2. 肝線維化（肝硬変）動物モデルの作成方法を確立する。 3. 疾患モデルに対しタウリン投与を行い、肝機能向上、肝線維化抑制効果について分子生物学的検討を行う。
進捗状況	ヒト慢性肝疾患の病態や肝組織像（肝線維化像）にできるだけ類似する動物疾患モデルの作成方法について調査した。また、肝疾患時におけるタウリン経口投与の効果や各部臓器の線維化抑制効果、抗酸化作用等に関する情報を先行研究、文献検索にて収集した。
これまでの 成果の 概 要	動物疾患モデル作成法に関しては、ラットに四塩化炭素を 5～10 週間反復投与することが適切であると判断された。 先行研究では、肝細胞培養において肝線維化へ進展する肝星細胞の活性化をタウリンが抑制することや、タウリンの抗酸化作用により肝線維化が抑制されるという情報が得られ、本研究目的および計画の学術的裏付けができた。
今後の 計画・課題 対応方法	動物疾患モデルに経口タウリン投与を 5 週間程度行い、血液生化学検査による肝機能への効果、肝組織学的手法による肝線維定量や分子生物学的、生化学的肝線維化の指標の定量による肝線維化抑制効果、試料内の脂質過酸化や核酸損傷などの測定による抗酸化効果等について検討する。