

肝硬変における新規糖鎖マーカー-WFA⁺-CSF1R の臨床的有用性

田中靖人 名古屋市立大学大学院・医学研究科・教授

研究要旨：新たに開発された糖鎖マーカー *Wisteria floribunda* agglutinin(WFA)-reactive colony-stimulating factor 1 receptor (WFA⁺-CSF1R)は肝線維化の進展とともに上昇し、代償期肝硬変患者において予後予測因子として有効であった。また WFA⁺-CSF1R 値により生存率に有意差を認めた。さらに WFA⁺/Total-CSF1R 比は、発癌予測因子として有効であった。WFA⁺-CSF1R は従来の非侵襲的な肝線維化診断法では評価できなかった。肝硬変患者の予後予測や発癌 potential の評価が可能であった。WFA⁺-CSF1R を測定することで、発癌リスクの高い予後不良な患者群を拾い上げることが可能となり、肝硬変患者の予後延長に貢献することが期待される。

研究協力者

飯尾悦子 名古屋市立大学大学院・医学研究科・大学院生・医師

A. 研究目的

我が国において慢性肝疾患を背景とした発癌や、肝硬変の合併症など、慢性肝疾患への対策は重要な課題である。肝線維化は発癌の重要なリスク因子であり、近年の抗ウイルス療法の進歩により C 型慢性肝疾患患者におけるウイルス排除後の発癌が将来的に問題になることが予想される。このため簡便かつ非侵襲的に線維化を評価するマーカーが必要である。C 型慢性肝疾患患者において新規血清マーカー WFA⁺-CSF1R の線維化評価と予後予測能、さらに発癌との関連性を検討した。

B. 研究方法

1998 年 1 月～2013 年 1 月まで、名古屋市立大学病院及び関連病院通院中の C 型肝炎ウイルス(HCV)感染者 207 名において、WFA⁺-CSF1R

の有用性を検討した。症例内訳は chronic hepatitis (CH) : liver cirrhosis (LC) = 99 : 108、年齢中央値 64 (21- 87)歳、男性 52.8 %、血小板 11.9 (2.9-32.7) ($\times 10^4/\text{mm}^3$)、PT 88.0 (43-136) (%)、アルブミン 4.0 (1.9-5.1) (g/dL)、AST 49 (14-534) (IU/L)、ALT 45 (6-820) (IU/L)、AFP 8.9 (1.5-9993) (ng/ml)、PIVKA-17 (6-23400) (mAU/ml)であった。平均観察期間は 51 (0-195) カ月であった。

(倫理面への配慮)

血清の保存、研究面での各種ウイルスマーカーの測定は、患者に説明し書面上で同意書を取得した上で行った。

C. 研究結果

WFA⁺-CSF1R は fibrosis stage の上昇に伴い有意に上昇し、CH 群 82.3 (5.0-241.0) ng/ml、LC 群 216.9 (34.3-574.8) ng/ml と LC 群で有意に高値であった($p < 0.001$)。また 3 例の Child-Pugh C を除いた LC 群における検討では、HCC の有無による有意差は認めなかった[HCC

208.9 (85.4-500.9) ng/ml vs Non-HCC 214.8 (34.3-442.2) ng/ml]。なお背景肝として、両群間で血小板、PT、アルブミン、AST、ALT に有意差は認めず、AFP と PIVKA-Ⅰ は HCC 群で有意に高かった。また LC 群で、HCC なし群 (n=45) と初発 hepatocellular carcinoma (HCC) が外科的切除、または経皮的ラジオ波焼灼療法によりコントロールされた群 (n=32) とを含めた 77 名において、Time-dependent ROC 解析を用いて、予後と累積発癌に関わる因子を検討した。

(1) 予後検討

アルブミン、fib4、年齢、血小板、AFP、APRI などの線維化や予後に関わる因子を加えて生存率を検討すると、WFA⁺-CSF1R の全観察期間における AUC は 0.868、HR 2.20 であり、WFA⁺-CSF1R の予後予測能力は FIB4 と同程度で、AFP や APRI より優れていた。一方でアルブミンが全観察期間における AUC が 0.883、HR 3.45 と最も良好であった。WFA⁺-CSF1R 230ng/ml をカットオフとして Kaplan-Meier 生存曲線を検討すると WFA⁺-CSF1R < 230 ng/ml 群 [n = 43, 観察期間中央値 36M (0 - 195)] では 5 年生存率 82%であったが、WFA⁺-CSF1R ≥ 230 ng/ml 群 [n=34, 観察期間中央値 33M (0 - 108)] では 42%であった (p = 0.0001)。またアルブミン > 3.5 g/dl の 52 症例の検討で、WFA⁺-CSF1R ≥ 230 ng/ml 群 (n = 15) は、WFA⁺-CSF1R < 230 ng/ml 群 (n = 37) に比べ、有意に生存率が低かった (p = 0.017)。

(2) 発癌検討

発癌予測因子を AFP、PIVKA-Ⅰ などの腫瘍マーカーや Fib4、APRI などの線維化 index などと合わせて検討すると(血清中の Total CSF1R を測定し、WFA⁺/Total 比で発癌予測

を検討)、WFA⁺/Total CSF1R の AUC は 0.898、HR 1.36 であり、発癌予測因子として WFA⁺/Total CSF1R が最も良好であった。

続いて WFA⁺/Total CSF1R 0.35 をカットオフとして累積発癌率を検討すると、WFA⁺/Total - CSF1R ≥ 0.35 群 (n = 8) の累積発癌率は 4 年で 70%であるのに対し、WFA⁺/Total - CSF1R < 0.35 群 (n = 69) は 4 年で 36%と、累積発癌率が有意に高かった (p = 0.0019)。

D. 考察

WFA⁺-CSF1R は線維化の指標のみならず、発癌予測マーカーとしての可能性が示唆される。WFA⁺-CSF1R の最適なカットオフ値の決定や、発癌との関連についてはさらなる検討が必要である。

E. 結論

WFA⁺-CSF1R は肝硬変の診断だけでなく、予後予測が可能な線維化マーカーとして期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, **Tanaka Y**, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New Susceptibility and

- Resistance HLA-DP Alleles to HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia. PLoS One. 2014 Feb; 9(2):e86449.
- 2) Ocho M, Togayachi A, Iio E, Kaji H, Kuno A, Sogabe M, Korenaga M, Gotoh M, **Tanaka Y**, Ikehara Y, Mizokami M, Narimatsu H. Application of a glycoproteomics-based biomarker development method: alteration in glycan structure on colony stimulating factor 1 receptor as a possible glyco-biomarker candidate for evaluation of liver cirrhosis. J Proteome Res. 2014 Jan; 13(3):1428-1437.
- 3) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, **Tanaka Y**, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. Hepatology. 2014 Jan; 59(1):89-97.
- 4) Akkarathamrongsin S, Hacharoen P, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, **Tanaka Y**, Mizokami M, Poovorawan Y. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand. Intervirology. 2013 Sep; 56(5):284-294.
- 5) Kaji H, Ocho M, Togayachi A, Kuno A, Sogabe M, Ohkura T, Nozaki H, Angata T, Chiba Y, Ozaki H, Hirabayashi J, **Tanaka Y**, Mizokami M, Ikehara Y, Narimatsu H. Glycoproteomic Discovery of Serological Biomarker Candidates for HCV/ HBV Infection-Associated Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma. J Proteome Res. 2013 Jun; 12(6):2630-2640.
- 2. 学会発表**
- 1) Iio E, **Tanaka Y**, Watanabe T, Ikehara Y, Ocho M, Togayachi A, Kuno A, Gotoh M, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H. A new liver fibrosis marker WFA⁺-H1-12 is useful for an evaluation of the prognosis in liver cirrhosis patients. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2013.11.01-05. Washington, DC.
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**
- 1. 特許取得**
なし
- 2. 実用新案登録**
なし
- 3. その他**
なし