

総合研究報告書

肝疾患病態指標血清マーカーの開発と迅速、簡便かつ安価な測定法の実用化

成松 久 産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター長

研究要旨：【研究目的】C型慢性肝炎患者の多くは、肝線維化が進展し、肝硬変を経て、やがて肝がんを発症する。この慢性肝炎の治療には抗ウイルス療法が適用されるが、その効果判定や肝硬変、肝がんハイリスク群の囲い込みには肝線維化の程度を知ることが重要である。しかしその判定は高侵襲性の生検によるため、臨床上の隘路となっている。また、現行の肝がんマーカーでは、早期発見は難しい。我々はこれまでに肝臓由来血清糖タンパク質の糖鎖構造が、肝疾患の進展に伴って変化することに着目し、肝線維化および肝がんマーカーの候補糖タンパク質を多数見いだした。本研究では、肝線維化マーカー WFA⁺-M2BP について血清を用いた測定法を確立し、多施設・多検体での有効性検証を行って実用化を図る一方、並行して新たな肝疾患病態指標マーカーの探索とその正当性検証を目的とする。

【結果と考察】線維化マーカー WFA⁺-M2BP の有効性検証については、参画する臨床機関・大学から、他の非侵襲的肝線維化測定技術との比較や肝細胞がん危険群の囲い込みへの応用など 15 の研究課題が提案され、総数約 6000 サンプルを測定した。その結果、本線維化マーカーの有効性・特性が明確になった。新規肝疾患病態指標マーカー開発の課題で見出した複数の候補のうち、がんマーカー候補として最初に発見され、測定法を確立した WFA⁺-CSF1R (H1-12) については、臨床試料を用いた小規模有効性検証を実施し、肝硬変患者の予後及び発がん予測に利用できる可能性を見出した。また、多種の培養細胞株の糖鎖プロファイル分析の結果から、AFP 非産生肝がんに関連するプロレクチンが見出され、これに結合する糖タンパク質を系統的に同定し、AFP 非産生細胞株で優先的に見出される候補タンパク質を選出した。さらに、背景肝の病態が異なる複数の肝がん組織標本を対象としたレクチンアレイによる比較糖鎖解析を行った。がん部・非がん部組織領域について解析を行った結果、がん部で有意にシグナル強度が増すレクチン X をみとめ、組織染色により、レクチン X はがん細胞の特定領域を染めることが判明した。

【結論】新規線維化マーカー WFA⁺-M2BP の臨床的有用性が見出された。保険収載へ向けた肝線維化検査のガイドラインの提案が期待できる。がんマーカーについては、AFP や PIVKAI Ⅱ など、既存のものとは異なる用途が期待できる候補分子が複数同定された。今後の有効性検証試験の結果が待たれる。

研究分担者

溝上雅史 国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター長

田中靖人 名古屋市立大学大学院・医学研究科・教授

伊藤浩美 福島県立医科大学・医学部・生化学講座・助教

伊藤清顕 愛知医科大学・医学部・准教授

八橋 弘 長崎医療センター・臨床研究センター長

坂元亨宇 慶應義塾大学・医学部・病理学・教授

武富紹信 北海道大学大学院・医学研究科・消化器外科学分野Ⅰ・教授

髭 修平 札幌厚生病院・第3消化器内科・主任部長

上野義之 山形大学・内科学第二講座・教授

泉 並木 武蔵野赤十字病院・副院長

松本晶博 信州大学医学部附属病院・肝疾患診療相談センター・准教授

市田隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科・教授

熊田 卓 大垣市民病院・副院長

研究分担者 (つづき)

日野啓輔 川崎医科大学・肝胆膵内科学・教授

阿部雅則 愛媛大学大学院・消化器・内分泌・代謝内科学・准教授

調 憲 九州大学大学院・医学研究院・消化器・総合外科・准教授

米田政志 愛知医科大学・内科学講座・教授

今井康陽 市立池田病院・病院長

是永匡紹 国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・肝疾患研修室長

梶 裕之 産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター・研究チーム長

久野 敦 産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター・上級主任研究員

梅谷内晶 産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター・主任研究員

佐藤 隆 産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター・研究員

研究協力者

池田 均 東京大学医学部附属病院・検査部・副部長