

肝線維化における新規血清マーカーとしての糖鎖 (WFA<sup>+</sup>-M2BP) の有用性の検討

調 憲 九州大学大学院・医学研究院・消化器・総合外科・准教授

研究要旨：慢性肝疾患の問題点として、経時的に肝線維化、肝硬変へと進展し、肝機能が低下することが挙げられる。また、肝硬変は肝癌発症の大きな成因の一つでもある。現在、肝線維化の状態を診断するためには侵襲的な検査である、肝生検が必須となっている。非侵襲的な検査法として、VTTQ や fibroscan などの検討がなされているが検査実施者の技術に依存することもあり確立された検査方法ではない。近年、肝線維化の糖鎖マーカーとして新規レクチンアレイ法による画期的な線維化マーカーとして *Wisteria floribunda* agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP) が同定された。WFA<sup>+</sup>-M2BP と肝線維化の相関が解明されれば、検査実施者の技術によらない血液検査からのみで肝線維化の状態を把握することが可能となる。上記糖鎖の発現と肝線維化の相関解析には、肝炎/肝硬変/肝癌症例における肝切除症例/肝移植症例における術中・術前の血液サンプルを用いて、肝線維化マーカーとしての有用性を検討するとともに、肝切除術後の腹水発生状況との関連を検討する予定である。

研究協力者

前原喜彦 九州大学大学院・消化器・総合外科・教授

戸島剛男 九州大学大学院・消化器・総合外科・医師（共同研究員）

吉屋匠平 九州大学大学院・消化器・総合外科・大学院生

**A. 研究目的**

核酸、蛋白質に次ぐ「第3の生命鎖」として注目される糖鎖の一つである、*Wisteria floribunda* agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP) の血清中濃度と肝線維化の相関を解析し、肝線維化の新規マーカーとして確立することを目的として研究を行う。

**B. 研究方法**

本研究において、上記糖鎖の発現と肝線維化の相関解析には、肝炎/肝硬変、肝癌症例における切除肝、肝移植症例におけるレシピエント摘出肝および術中ドナー肝生検および術中の血液サンプル（すでに検査後の余剰分）を用いて、肝線維化マーカーとしての有用性と肝切除術後のアウトカムとして術後腹水の発生状況との関連を検討する予定である。

対象として、2000年1月1日から2013年12月31日までに九州大学病院で肝切除・肝移植施行した症例のうち、術前に非侵襲的肝線維化測定方法であるVTTQ値と血液学的線維化マーカー（血清ヒアルロン酸値、血清コラーゲン値、血清APRI値）を測定し得た240症例において、検査施行後の余剰血液サンプルを対象とする。解析方法としては、これら線維化マーカーが測

定済みである 240 症例の対象患者において、すでに採取済みである余剰血液サンプルを用いて、肝線維化マーカーとして同定された WFA<sup>+</sup>-M2BP の測定を行い、WFA<sup>+</sup>-M2BP 値と線維化 (F0-4) の相関を解析、同時に既に測定済みである VTTQ 値や血液学的線維化マーカー (血清ヒアルロン酸値、血清コラーゲン値、血清 APRI 値)、術後の腹水発生状況との相関に関して後ろ向きに統計学的に解析する。

### C. 研究結果

血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は、肝線維化 (カットオフ、F0:1.62, F1:1.82, F2:3.02, F3:3.32, F4:3.67) の進行に伴い、有意に増加した。ROC 曲線を用いた解析では、肝線維化を診断する WFA<sup>+</sup>-M2BP 値による AUROC 値は 0.812 であり、VTTQ 値を用いた AUROC 値 0.814 に匹敵するとともに、LMR index 0.766, APRI 0.694, 血清ヒアルロン酸値 0.683, 血清 4 型コラーゲン値 0.625 よりも有意に優れた診断能を認めていた。

### D. 健康危険情報 (予期される利益と不利益)

本研究は、上述の通り健康被害が発生する介入研究ではない。

临床上必要に応じて既に採取された血液のうち、すでに検査施行後の余剰血液サンプルを用いた臨床研究であり、新たなサンプル採取などの不利益は生じない。

その他の線維化マーカー (VTTQ 値：腹部エコーと同等、血清ヒアルロン酸値・血清コラーゲン値・血清 APRI 値) や肝切除術後の腹水発生状況 (肝細胞癌の肝切除症例 60 症例、临床上既に測定済み) に関しては、临床上通常の術前検査として既に測定済みであるので、新たな医療費など発生することはなく、不利益は生じない。被験者が得られる利益としては、余剰血液サンプルを用いた WFA<sup>+</sup>-M2BP 値を測定することで、肝線維化の予測がより正確となり、手術に

際しての術式決定・術後管理における投薬治療、または肝炎に対する投薬治療の参考となり、肝切除術後もよりよい治療が行えるという利益が生まれると考えられる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Toshima T, **Shirabe K**, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, Korenaga M, Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP), for assessing liver fibrosis. *J Gastroenterol.* 2014 Mar; In press.
- 2) Motomura T, Koga E, Taketomi A, Fukuhara T, Mano Y, Muto J, Konishi H, Toshima T, Uchiyama H, Yoshizumi T, **Shirabe K**, Maehara Y. Efficacy of splenectomy in preventing anemia in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation is not dependent on inosine triphosphate pyrophosphatase genotype. *Hepatol Res.* 2012 Mar; 42 (3):288-295.
- 3) Uchiyama H, Mano Y, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Ikegami T, **Shirabe K**, Maehara Y. Kinetics of anti-blood type isoagglutinin titers and B lymphocytes in ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and plasma exchange. *Transplantation.* 2011 Nov; 92 (10):1134-1139.
- 4) **Shirabe K**, Takeishi K, Taketomi A, Uchiyama H, Kayashima H, Maehara Y. Improvement of long-term outcomes in

hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy in the modern era.

World J Surg. 2011 May; 35 (5):1072-1084.

- 5) Toshima T, **Shirabe K**, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. J Gastroenterol. 2011 May; 46 (5):705-711.

## 2. 学会発表

なし

## F. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし