

- (1) NAFLD における WFA⁺-M2BP の線維化予測に対する有用性
- (2) NAFLD における耐糖能異常と肝線維化

日野啓輔 川崎医科大学・肝胆膵内科学・教授

研究要旨：

(1) 3施設で肝生検を行い組織学的に診断した症例に対し非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における WFA⁺-M2BP の線維化予測に対する有用性を解析した。

(2) 耐糖能異常の是正は NASH 肝病変の進展を抑制するための重要な治療介入であるが、どの糖代謝マーカーを以て治療介入の指標とすべきかは明らかにされていない。そこで NASH の肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、NAFLD 患者を対象に経口糖負荷試験を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。

A. 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が増加し、最も高頻度な肝疾患として注目されている。そのなかには進行する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が含まれ、肝硬変への進行や肝癌の合併を視野に入れた診療が必要となる。現在肝生検が診断のために必須である。このため侵襲の少ない NASH の血液診断マーカーは世界中で研究されているが、いまだ信頼されるマーカーはなく、新たな診断マーカーが求められている。

今回、C 型慢性肝炎の線維化診断マーカーとして報告された Mac-2 binding protein (WFA⁺-M2BP) の NAFLD の線維化予測に対する有用性について解析した。

さらに、課題 2 において NASH の肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、NAFLD 患者を対象に経口糖負荷試験を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。

B. 研究方法

(1) 愛媛大学、市立池田病院、川崎医科大学、札幌厚生病院で肝生検を施行し、NAFLD と診断した症例を対象とした。肝生検組織については 3 人の NASH の診断に精通した病理組織診断医を交えて検討会を行い、確定診断を行った。

(2) 2009 年 1 月から 2014 年 2 月までに当科において糖尿病と診断されていない NAFLD 患者 47 例に対して 75g OGTT と肝生検を行い、線維化進展群 (Brunt stage 2-4) と非線維化進展群 (線維化なし又は Brunt stage 1) の 2 群において、種々の糖代謝マーカー、線維化マーカーおよび生化学所見を比較検討した。

なお、上述の検証に用いた全ての血清サンプルと組織サンプルは、インフォームドコンセントにより研究対象者から同意の得られたものである。またすべてサンプル収集機関および研究実施機関の各倫理審査委員会で承認されたものを用いている。

C. 研究結果

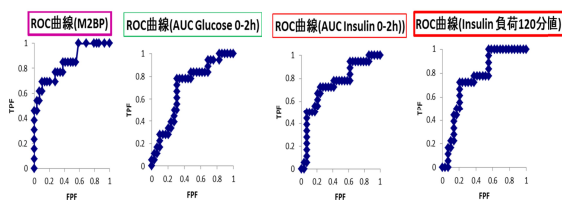
(1) M2BP は線維化進展に伴い増加し、線維化進展例の拾い上げには有用であった（詳細については阿部 雅則 愛媛大学大学院 地域医療学講座・准教授の項参照）。

(2) 非線維化進展群 (Brunt stage 0-1) と線維化進展群 (stage 2-4) の2群で比較すると、性別 ($p < 0.01$)、AST ($p < 0.01$)、PLT ($p < 0.05$)、ALB ($p < 0.05$)、4型コラーゲン7S ($p < 0.01$)、ヒアルロン酸 ($p < 0.01$)、M2BP ($p < 0.01$)、IRI ($p < 0.05$)、HOMA-IR ($p < 0.01$)、0-2時間の血糖曲線下面積 (血糖 AUC 0-2h) ($p < 0.05$)、およびインスリン AUC 0-2h ($p < 0.01$) で有意差を認めた。また有意差を認めた項目で多変量解析を行ったところ、NAFLDにおける肝線維化に寄与する因子は、血糖 AUC 0-2h 値のみであった (Odds ratio 10.241 $P=0.034$)

M2BP も肝線維化に寄与する因子として $p=0.057$ と強い傾向があった。

肝線維化検出に対する因子のROC曲線下面積 (AUROC) の解析を行ったところ、M2BP が 0.846 と最も強い肝線維化検出率であった。Insulin の負荷 120 分値 および AUC 0-2h 値 は、0.7529 と M2BP に準ずる高い肝線維化の診断的中率を示した (図 1)

図 1



D. 考察、結論

(1) NAFLD 症例において、WFA⁺-M2BP は線維化進展例の拾い上げに有用なマーカーであった。

(2) 75g OGTT における血糖およびインスリンの AUC 0-2h 値やインスリン 120 分値の上昇は肝線維化進展関連因子であった。WFA⁺-M2BP は NASH 線維化進展を予測する有用なマーカーであった。したがって、NAFLD における WFA⁺-M2BP 高値例 (1.2) は経口糖負荷試験を行う良い指標と考えられ、血糖およびインスリンの AUC 0-2h 値やインスリン 120 分値の上昇は早期治療介入の指標になりうる可能性が示唆された。

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) **Hino K**, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. Hepatol Res. 2014 Feb; 44 (2):123-132.
- 3) Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N,

- Hara Y, Moriya T, **Hino K**. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013 Dec; 43 (12):1284-1294.
- 4) **Hino K**, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov; 28 (Suppl 4):93-98.
 - 5) Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T, **Hino K**. Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of AMPK/PGC-1alpha signaling. *Hepatol Res*. 2013 Oct; In press.
 - 6) Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, Matsumoto H, Muta Y, Ueno D, Yoshida K, **Hino K**, Urakami A, Tanaka M. First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy. *J Gastroenterol*. 2013 Aug; 48 (8):989-995.
 - 7) Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, **Hino K**. Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med*. 2013 Jul; 52 (14):1553-1559.
 - 8) Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Suehiro M, Goto D, Urata N, Oka T, Kawamoto H, Nakamura H, Yodoi J, **Hino K**, Yamada G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study. *Hepatic Med Evi Res*. 2013 Mar; 5:11-16.
 - 9) Matsui T, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Suenaga H, **Hino K**, Nojima J. Temperature-Related Effects of Adenosine Triphosphate-Activated Microglia on Pro-Inflammatory Factors. *Neurocrit Care*. 2012 Oct; 17 (2):293-300.
 - 10) **Hino K**, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence. *Clin J Gastroenterol*. 2012 Aug; 5 (4):251-256.
 - 11) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, **Hino K**, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. *PLoS One*. 2012 Jun; 7 (6).
 - 12) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuura K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, **Hino K**, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other

East Asian populations. BMC Med Genet. 2012 Jun; 13 (47).

- 13) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, **Hino K**, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hum Mol Genet. 2011 Sep; 20 (17):3507-3516.
- 14) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, **Hino K**, Yatsushashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. J Clin Microbiol. 2011 May; 49 (5):1853-1860.

- 15) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, **Hino K**, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. Hepatol Res. 2011 Jun; 41 (6):505-511.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許第 5070552 号. C 型慢性肝炎治療効果予測のための検査方法及び検査用キット. 加藤 宣之、池田 正徳、是永 匡紹、**日野 啓輔**.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし