

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
C型代償性肝硬変に対するDAA治療前後の
血清ミオスタチン値とデコリン値の推移に関する検討

研究分担者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 副院長

研究要旨 C型代償性肝硬変に対するDAAによる治療を行った120例を対象として、治療前後の血清ミオスタチン値およびデコリン値の推移を検討した。DAA治療後は、治療前に比較して血清ミオスタチン値およびデコリン値は有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA治療でHCVを排除するにより、肝予備能が改善するとともに、血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することから、サルコペニアからの改善が期待されることにつながることを期待される。またデコリンは受容体チロシンキナーゼを阻害し、p21を誘導することで強力な腫瘍細胞の増殖と遊走を阻害することが報告され、肝癌における腫瘍抑制効果を示すことが示唆されているが、DAA治療後のデコリン値の低下は、ミオスタチン低下に伴う2次的な反応と考えられた。

共同研究者

末廣 智之、山崎 一美

(独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 肝臓内科、臨床研究センター)

療前後前後でのミオスタチンの変化に加え、デコリンの変化にも注目しサルコペニアの観点から、DAA治療の意義を考察する。

A. 研究目的

ミオスタチンはtransforming growth factor beta family (TGF- β family) に属するサイトカインであり、筋肉を負に制御しサルコペニアにおけるkey factorと考えられている。以前我々は肝硬変患者における血清ミオスタチン値と肝予備能、予後、発癌との関係について検討し、肝硬変患者で血清ミオスタチン値高値例は、肝予備能が低下し、生命予後も不良で肝癌発生率が高いことを報告した。

また、ミオスタチンとの関連が示唆されているミオカインとしてデコリンが挙げられる。デコリンはsmall leucine-rich proteoglycanであり、受容体チロシンキナーゼを阻害しp21を誘導することで腫瘍細胞の増殖と遊走を阻害する事が報告されている。更に、ミオスタチンのpathwayであるSmad経路の抑制や、TGF- β 抑制、腫瘍免疫増強なども報告されている。今回はHCVに対するdirect acting antiviral (DAA) 治

B. 研究方法

C型代償性肝硬変に対しDAAによる治療を行った120例を対象とした。DAA導入直前および治療終了から1年後の血清ミオスタチン濃度・血清デコリン濃度を測定し、各臨床検査値との関連を解析した。

C. 研究結果

年齢の中央値は71.5歳(36-92)で内訳は男性49例(41%)・女性71例(59%)であった。

検討① DAA治療後にミオスタチンは有意に低下した(pre 7892 pg/ml→SVR 48 6122 pg/ml, $p<0.001$)。治療前ミオスタチン値について多変量解析を行うと、女性($p=0.014$)、BMI ($p=0.015$)、総ビリルビン ($p<0.001$)、M2BPGi ($p=0.0142$)、デコリン ($p=0.010$)が有意な因子として抽出された。

ミオスタチン同様、DAA治療後にデコリンも有意に低下していた(pre 12164 pg/ml→SVR 48 7834 pg/ml, $p<0.001$)。治療前デコリン値について多変量解析を行うと、総

ビリルビン (p=0.001)、AFP (p<0.001)、AST (p=0.002)、ミオスタチン (p=0.018)が独立した因子として抽出された。

検討② DAA治療前後で腰椎L3レベルの骨格筋量の評価が可能であった99例において、skeletal mass index (SMI) を簡易法を用いて測定し、その変化を解析した。

ミオスタチンおよびデコリンの変化量とは有意な相関は見られなかったが、DAA治療後にSMIは有意に上昇していた (pre 4.197 cm²/m² → SVR 48 4.380 cm²/m², p<0.001)。

D. 考察

肝硬変患者におけるミオスタチン値と肝予備能、生命予後の関連についてはすでに報告されている。肝硬変患者は血清ミオスタチン値が高値になる傾向があり、血中アンモニア上昇による骨格筋中のミオスタチン発現増強の機序が報告されている。ミオスタチンは骨格筋形成を抑制するため、サルコペニアの一因となる。よって、血清ミオスタチンの上昇は肝予備能低下の結果であり、サルコペニアを介して生存率の低下につながると考えられる。昨年度の我々の研究では、ミオスタチン値は累積生存率と関連し、累積肝癌発生率とも関連していることを示した。

C型代償性肝硬変患者を対象として、DAA治療前後での血清ミオスタチン値の推移を検討すると、DAA治療後には有意に低下し、筋肉量の指標の一つであるSMIも有意に改善することを明らかにした。このことは、DAA治療でHCVを排除するにより、肝予備能が改善するとともに血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することで、サルコペニアが改善することが期待される。

デコリンに関し、肝癌症例におけるデコリン高値例は予後良好との報告もあるが、今回の解析ではミオスタチン同様DAA治療後に低下していた。ミオスタチン上昇に伴い発現が亢進していた可能性や、negative feedback等が存在している可能性が考えられる。

E. 結論

C型代償性肝硬変に対するDAAによる治療を行った120例を対象として、治療前後の血清ミオスタチン値およびデコリン値の推移を検討した。DAA治療後は、治療前に比較して血清ミオスタチン値およびデコリン値は有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA治療でHCVを排除するにより、肝予備能が改善するとともに、血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することから、サルコペニアからの改善が期待されることにつながることを期待されると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, Matsuura K, Terai S, Nakao K, Shimizu M, Takami T, Akuta N, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. *J Gastroenterol.* (in press)

2) Takehara T, Chayama K, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Tanaka Y, Hiramatsu N, Sakamoto N, Asahina Y, Nozaki A, Nakano T, Hagiwara Y, Shimizu H, Yoshida H, Huang Y, Biermer M, Vijgen L, Hayashi N. JNJ-4178 (adafosbuvir, odalasvir, and simeprevir) in Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection with or without compensated cirrhosis: the Phase IIa OMEGA-3 study. *J Gastroenterol.* 55(6):640-652, 2020

3) Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsunami H, Eguchi S. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatol Res.* 50(4):419-425, 2020

2. 学会発表 なし

H. 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