

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1153 号	氏 名	山 崎 智 生
論文審査担当者	主 査 関 島 良 樹 副 査 花 岡 正 幸		・ 平 塚 佐 千 枝

(論文審査の結果の要旨)

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者において、肝硬変への進展や肝細胞癌の発症は肝線維化の程度と強く関連しており、肝線維化ステージを評価することは臨床的に重要である。現在、肝線維化を評価するゴールドスタンダードは肝生検であるが、侵襲的検査であり、サンプリングエラーなどの問題点もある。このため、非侵襲的且つ正確に肝線維化を評価することができるバイオマーカーが必要とされている。Autotaxin (以下 ATX) は 1992 年にヒト悪性黒色腫細胞株の培養上清中より抽出された 125 キロダルトンの糖蛋白質である。ATX は細胞外に分泌タンパクとして放出され、リゾホスファチジル酸 (LPA) 産生反応を触媒することで様々な生理活性を発揮するといわれている。一方、ATX は肝類洞内皮細胞により代謝され、線維化の進行した肝臓においては代謝が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。すなわち新規肝線維化予測マーカーとして有用である可能性が示唆されている。臨床検体を用いた多数例での検討はなく、ATX の臨床的特徴はいまだ明らかにされていない。1982 年から 2015 年までに当院において C 型慢性肝疾患と診断された 1030 症例のうち、経皮的および腹腔鏡下肝生検を施行し、かつ、生検時の血清が保存されている 593 例を対象とし、組織学的肝線維化と血清 ATX との相関関係を検討した。

その結果、「山崎智生」は以下の結論を得た。

1. ATX は健常人および患者群において男性と比較し、女性で有意に高値である。
2. ATX は組織学的肝線維化ステージと有意な正の相関を示す。
3. ATX は既存の肝線維化マーカーと比較し、劣らないマーカーである。
4. ATX は特に F1、F2 など早期線維化の判別能において優れている。

多数例の検討により、C 型慢性肝炎患者における血清 ATX と組織学的肝線維化との相関を明らかにした報告である。ROC 解析の結果からは、特に早期肝線維化の診断能に優れていることが判明した。現在、C 型肝炎治療の第一選択になっている直接作用型抗ウイルス薬 (DAAs) は副作用が少なく著効率が極めて高いことから、これまで治療対象になりにくかった高齢者や肝機能正常例においても使用することができるようになっており、ATX で早期肝線維化を評価することが治療適応を判断する一助になりうると考えられた。

従って主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。