氏　　名	松（まつ）江（え）泰（やす）弘（ひろ）
学位論文題目	Serum osteopontin predicts degree of hepatic fibrosis and serves as a biomarker in patients with hepatitis C virus infection （C 型慢性肝炎患者における肝線維化マーカーとしての血清オステオポンチン値の有用性）

学位論文内容の要旨

研究目的

Osteopontin（OPN）は，multifunctional cytokine として炎症・骨成長・がんの浸潤・血管増生・肝線維化に重要な役割を演じていることが明らかにされつつある。一方，C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染者は，世界で１億 7000 万人いると推定されており，肝硬変あるいは肝細胞癌の主な原因になっている。C 型慢性肝炎では，肝の線維化が進行するにしたがって，肝細胞癌の発生頻度が高くなることから，肝線維化の程度の把握は，肝癌の早期診断や慢性肝疾患の治療のために極めて重要である。従来から，肝線維化の程度を評価するため様々なバイオマーカーが用いられているが，肝線維化を正確に反映する血清マーカーがないのが現状である。そこで今回，血清 OPN が C 型慢性肝炎患者の肝線維化の程度を反映するか否かを検討した。

実験方法

2012 年 4 月から 2014 年 10 月までに，診断および治療のために金沢医科大学病院に入院した HCV マーカー陽性の患者 115 名を対象とした。腹部エコーや CT 検査により肝癌患者を除外するとともに，飲酒歴がなく，B 型肝炎ウイルスマーカーも陰性であることを確認した。対象患者すべてに肝生検を施行し，ホルマリン固定生検肝組織を用いて，Masson’s trichrome 染色とα-smooth muscle actin（αSMA）の免疫染色を行った。なお，肝線維化の程度は，Desmet らの方法に従って，F0～F4 に分類した。血清 OPN は OPN-ELISA kit を用いて測定した。また，従来の肝線維化マーカーである血小板数，血清ヒアルロン酸および血清Ⅳ型コラーゲンを測定し，血清 OPN と比較した。統計解析として，測定値の比較には ANOVA を，相関の解析は Pearson and Lee’s correlation coefficient を，診断的評価に関しては ROC curve による解析を用いた。また，最適 cut off 値は Youden index を基に決定し，AUC の比較は Delong らの方法に従った。

実験成績

Masson’s trichrome およびαSMA の染色性は，線維化が F0 から F4 に進展するにしたがって強くなり，いずれも５群間で有意差が認められた。次に，肝線維化の程度別（F0～F4）に，従来の肝線維化マーカーである血小板数，血清ヒアルロン酸および血清 IV 型コ

ラーゲンをみたが，いずれも一部の群間のみしか有意差がつかなかった。一方，血清 OPN は肝線維化の進展に従って増加し，すべての群間で有意差を認めた。そこで，血清 OPN の肝線維化マーカーとしての有用性を評価するために，全コホートを解析群（derivation cohort 群）と検証群（validation cohort 群）に分けて検討した。解析群は 65 例で（F1=15，F2=16，F3=17，F4=17），F1 と F2/3/4 および F1/2 と F3/4 の識別において，血清 OPN の AUC（area under the curve）はそれぞれ 0.996（cut-off 値：83 ng/mL，感度 92%，特異度 100%），0.997（cut-off 値：124 ng/mL，感度 97.1%，特異度 100%）であり，他の３つの肝線維化マーカーに比して有意に高値を示した。次に，39 例（F1=21，F2=10，F3=5，F4=3）の検証群でも解析したが，同様に血清 OPN は F1 と F2/3/4， F1/2 と F3/4 の識別において，他の肝線維化マーカーに比して有意に AUC が高かった。

総括および結論

以上のごとく，血清 OPN は C 型慢性肝炎患者の肝線維化の進展度を極めて良く反映することが明らかとなり，肝生検を施行し得ない患者の肝線維化を評価するために血清 OPN の測定は有用と考えられた。