

すぐれた論文

肝線維化の進行を予測する肝臓の遺伝子発現パターンを同定

大野 敦司 大学院医系科学研究科 医学分野 消化器・代謝内科学 助教



慢性的な炎症を背景として、肝臓には線維化が起こり、進行すると肝硬変となります。世界で年間122万人が肝硬変で死亡し、過去20年間で46%も増加しています。抗線維化薬の開発を難しくしている原因として、線維化の進行や改善に長い時間がかかることが挙げられます。例えば、肝硬変に至るには通常20~30年かかると言われています。そのため、線維化進行の抑制や改善を臨床試験等の短い観察期間で評価

することが困難となっています。

そこで、将来の線維化進行リスクを予測する代替バイオマーカーがあれば、その代替マーカーの変化を評価することにより、抗線維化療法の効果を限られた時間枠の中でも推定することが可能になると考え、本研究を計画しました。

まず、421人の慢性肝疾患患者の肝組織の網羅的遺伝子発現データから、長期的な肝線維化進行に関わる20個の遺伝子（高リスク14個、低リスク6個）を同定しました。この20個の遺伝子の発現パターンをここではFibrosis Progression Signature (FPS)と呼ぶことにしました。例えば、高リスク遺伝子の発現が高く、低リスク遺伝子の発現が低い場合は、FPS高リスク、その逆の場合はFPS低リスクと判定されます。

次に、FPSの線維化進行予測能について、78例の独立したコホートで検証したところ、FPS高リスクだった症例では、線維化進行の可能性が高いということが分かりました（オッズ比 10.9、 $p = 0.04$ ）。

FPSは将来的な線維化進行に関連することは分かりましたが、抗線維化療法の効果を評価するための代替マーカーとして使うには、FPSが不可逆的なものではなく、治療によって改善できることを確認する必要があります。そこで、慢性肝疾患患者の肝組織スライスを用いたEx-vivo培養系実験や、臨床試験においてCCR2/5拮抗薬を投与された非アルコール性脂肪性肝疾患患者の、経時的なFPSの変化を調べた結果、FPSは治療により改善できることが分かりました。

FPSの算出には肝組織が必要ですが、肝臓の組織採取は気軽にはできません。そこで最後に、TexSEC (www.texsec-app.org) というin silicoのパイプラインを用いて、FPSを血中マーカーで代替する血中蛋白濃度のパターン (FPSec) を同定しました。代償性肝硬変122人の独立したコホートで検証したところ、FPSecが高リスクであった場合は、有意に非代償性肝硬変への進展が早いことが分かりました（図A）。

本研究で同定されたFPSは将来的に線維化が進行する症例を高精度に予測でき、また、治療介入により、改善させることができることが分かりました。また、FPSは血中蛋白濃度により代替できる可能性も示すことができました。臨床試験のアウトカムとしてFPSやFPSecを評価することにより、長期的な線維化進行の抑制効果を、限られた期間内に予測できるようになると期待されます（図B）。

