

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	檜山 雄一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Value of autotaxin for hepatocellular carcinoma risk assessment in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogs (核酸アナログ治療中の B 型慢性肝炎患者の肝細胞癌リスク評価におけるオートタキシンの意義)			
論文審査担当者			
主査	教授	大毛 宏喜	印
審査委員	教授	藤本 淳也	
審査委員	准教授	菅野 啓司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ（NA）療法は，肝の線維化を改善し，肝硬変への進行を防ぐとともに肝細胞癌（HCC）のリスクを低下させることが知られているが，HCC の発生を完全に抑制させるには至っておらず，肝線維化のモニタリングや発癌高リスク群の同定は依然として重要な課題である。オートタキシン（ATX）はリゾホスファチジルコリンをリゾホスファチジン酸に変換する分泌酵素であり，循環中の ATX は肝類洞内皮細胞に速やかに取り込まれるものの肝線維化例においてはそのクリアランスが低下し血中濃度が上昇することが報告されていることから，新たな肝線維化バイオマーカーとして注目されている。しかし，B 型慢性肝炎患者の診療におけるその有用性は未だ明らかとなっていない。今回，B 型慢性肝炎患者に NA を投与した際の血清 ATX の変化を解析し，その臨床的有用性について検討した。また，治療開始時点における血清 ATX の値が HCC 発生リスクの層別化に有用かどうかを検討するため，治療開始時点における HCC 発生の予測因子について解析を行った。</p> <p>NA による治療を 2 年以上受けた B 型慢性肝炎患者を対象に，既存の診療情報の収集と保存血清を用いた ATX 測定を行い解析を行った。最初に治療開始時点の肝線維化ステージが判明していた 118 例において，血清 ATX と肝線維化の程度との関連について調査した。次に，エンテカビル（ETV）開始前及び投与中に ATX 値を測定できた患者 88 例を対象に，ETV 開始前および開始後 10 年までの血清 ATX 値，aspartate aminotransferase to platelet ratio index（APRI）及び Fibrosis-4 index（FIB-4 index）の推移を調査した。さらに NA 開始時に ATX 値を測定できた 179 例を対象に，治療開始時点の臨床的特徴のうち，その後の HCC 発生に関連する因子について ATX を含めて検討した。なお，血中の ATX 濃度は女性で高値を示すことが既に明らかとなっていることから，血清 ATX 値と男女それぞれに定められている正常上限値との比である ATX/正常上限比（ATX/ULN）を算出し，これらの検討に用いた。</p> <p>治療開始前の血清 ATX 値は，男性で 1.159mg/L，女性で 1.498mg/L であり，既報</p>			

のごとく女性で有意に高い値を呈していた。一方、ATX/ULN については、男女間で有意な差は認められなかった。B 型慢性肝炎患者における治療前の ATX/ULN は、その時点の肝線維化の程度と有意な関連を認めた。ETV 投与中の B 型慢性肝炎患者における血清 ATX 値は最長 10 年の観察期間において漸減し、ETV 開始 2 年後、3 年後、5 年後、10 年後の各時点間で有意な減少を示した。これは肝線維化指標として頻用されている APRI や FIB-4 index が ETV 開始 2 年後に低下したもののそれ以降は有意な低下を検出されなかったことと異なる挙動を示していた。この点については、ATX は他の指標よりも直接的に肝線維化の程度を反映しているマーカーと考えられることから、ETV による長期治療経過における肝線維化の持続的な改善をより鋭敏に検出できた可能性があるかと推察された。また、発癌リスクの検討において、NA 治療を開始された 179 例のうち 28 例に HCC の発生を認め（観察期間中央値 116 カ月）、多変量解析によりベースラインの ATX/ULN  $\geq 1.214$ 、年齢  $\geq 47$  歳、アルカリホスファターゼ  $\geq 474$  IU/L が HCC 発生の独立した危険因子であることが示された。このうち年齢と ATX/ULN に注目し、年齢と ATX/ULN の両方が高い集団における NA 開始 3 年後、5 年後、10 年後の累積 HCC 発生率を算出したところ、それぞれ 10.4%、17.7%、32.7%であった。

以上の結果から、血清 ATX は長期 NA 治療を受けている患者の肝線維化を評価するのに有用なバイオマーカーであり、年齢とベースラインの ATX/ULN を組み合わせることで、発癌高リスク群を層別化できる可能性が示された。

本論文は NA を投与されている B 型慢性肝炎患者において、長期間の治療経過とともに血清 ATX の値が経時的に低下する事実を初めて確認し、治療開始時点での血清 ATX の値が NA による治療中の発癌リスクの層別化に有用であることを明らかにした新規性が高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。