

論 文 内 容 要 旨

題目 Plasma Heparin Cofactor II Activity Is Inversely Associated with Hepatic Fibrosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

(血漿 Heparin Cofactor II 活性は2型糖尿病患者における非アルコール性脂肪性肝疾患肝線維化と逆相関する)

著者 Tomoyo Hara, Ryoko Uemoto, Akiko Sekine, Yukari Mitsui, Shiho Masuda, Hiroki Yamagami, Kiyoe Kurahashi, Sumiko Yoshida, Toshiki Otoda, Tomoyuki Yuasa, Akio Kuroda, Yasumasa Ikeda, Itsuro Endo, Soichi Honda, Katsuhiko Yoshimoto, Akira Kondo, Toshiaki Tamaki, Toshio Matsumoto, Munehide Matsuhisa, Masahiro Abe, Ken-Ichi Aihara.

2022年10月14日発行

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に online で先行発表済

DOI:10.5551/jat.63752

内容要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、心血管疾患発症の独立したリスクであり、有病率および発症率が世界的に増加し、その病態解明と進展予防は喫緊の臨床課題となっている。

凝固カスケードの強力なイニシエーター酵素として知られるトロンビン、トロンビン受容体である protease activator receptor-1 (PAR-1) を活性化するリガンドとしての作用も有しており、過剰な活性化がもたらされると心血管腎の病態進展を生じることが知られている。また PAR-1 の活性化は NAFLD の病態形成において、促進的に作用することが報告されている。

肝臓で合成される内因性のトロンビン阻害因子である heparin cofactor II (HC II) は、様々な組織マトリックス中のデルマトン硫酸プロテオグリカンと協調してトロンビン作用を特異的に阻害する。我々のグループはこれまでに、HC II が動脈硬化症及び心筋リモデリング抑制・虚血後血管新生促進・糖代謝の恒常性維持・アルブミン尿の抑制など多彩な臓器保護効果を発揮することを臨床研究および HC II 変異マウスを用いた基礎的検討によって明らかにしてきた。

様式(8)

これらの結果から、HC II はトロンビンの阻害作用を通じて、NAFLD による肝線維化進展に対して抑制的に寄与する可能性が考えられるが、HC II と NAFLD の関連に関わる検討はこれまで皆無である。そこで、HC II 活性と NAFLD の発症進展との関連を明らかにするために以下の検討を行った。

本研究は横断研究であり、徳島大学病院生命科学・医学系臨研究倫理審査委員会の承認のもと日本人成人 2 型糖尿病患者 305 名（男性 177 名、女性 128 名）の血漿中 HC II 活性と fibrosis-4 (FIB-4) index、NAFLD fibrosis score (NFS)、aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) などの肝線維化評価のための非侵襲的臨床マーカーとの関係について統計学的評価を行った。全対象者の血漿中 HC II 活性の平均値は $94.4 \pm 17.9\%$ であった。多変量解析により、年齢、性別、血清アルブミンなどの既知の交絡因子で調整した後も、血漿 HC II 活性は、FIB-4 index ($p < 0.001$)、NFS ($p < 0.001$) APRI ($p < 0.005$) との間に有意な負の相関があることが示された。また、FIB-4 index > 2.67 , NFS > 0.676 , APRI > 0.5 以上のカットオフ値で定義された進行性肝線維化に関するロジスティック回帰分析では、HC II は 3 つの指標で定義される進行性肝線維化の独立した唯一の共通の抑制因子であった (FIB-4 index: $p = 0.002$, NFS: $p = 0.026$ and APRI : $p = 0.012$)

以上のことから、血漿中 HC II 活性が 2 型糖尿病患者における NAFLD の重症度と逆相関することが示された。血漿 HC II 活性が低い 2 型糖尿病患者において、NAFLD を合併する場合には早期の生活習慣の改善と基礎疾患に応じた適切な薬物治療を含む包括的介入が必要である。