

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1554 号	氏名	原 倫世
審査委員	主査 有澤 孝吉 副査 高山 哲治 副査 森野 豊之		

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.
令和 4 年 10 月 14 日発行 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に online で先行発表済
(主任教授 安倍正博)

要旨 トロンビンおよびトロンビン受容体である protease activator receptor-1 (PAR-1) の活性化は非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) の病態形成を促進することが報告されている。一方、heparin cofactor II (HC II) は、デルマタン硫酸と協調しトロンビン作用を特異的に阻害することから、HC II は NAFLD 病態進展を抑制する可能性があるが、HC II と NAFLD の関連についての報告はない。そこで、HC II 活性と NAFLD の関連を明らかにするため徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認のもと成人 2 型糖尿病患者

者 305 名の血漿 HC II 活性と非侵襲的 NAFLD 病態指標である fibrosis-4(FIB-4) index、NAFLD fibrosis score(NFS)、aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) との関係について統計学的評価を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 対象患者のうち、FIB-4 index で約 50%、NFS で約 60%、APRI で約 10%が、肝線維化に該当し、NAFLD の有病率の高さが示された。
- 2) 単回帰分析では、血漿 HC II 活性は FIB-4 index、NFS および APRI のいずれの臨床指標とも有意な負の相関を示した。
- 3) 臨床交絡因子で調整した多変量解析でも、血漿 HC II 活性と 3 指標との間に有意な独立した負の相関を認めた。さらに投与薬剤を加えた多変量解析においても血漿 HC II 活性と 3 指標との負の相関は維持された。
- 4) 各 NAFLD 病態指標の肝線維化のカットオフ値を指標として行ったロジスティック回帰分析においても、HC II は 3 指標に共通した唯一の有意な抑制因子であった。
- 5) ROC 解析では、血漿 HC II 活性の肝線維化検出の最適なカットオフポイントは FIB-4 index で 86.6%、NFS で 85.3%、APRI で 87.8%であった。

以上より、血漿中 HC II 活性は 2 型糖尿病患者における NAFLD 病態指標の独立した負の相関因子であることが示された。本研究は、2 型糖尿病患者において HC II が NAFLD の病態進展に抑制的に関与する可能性や、血漿 HC II 活性が NAFLD の進展リスク評価の有効なバイオマーカーとなる可能性を示したことから、その学術的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。