



Title	Serum amyloid P component and pro-platelet basic protein in extracellular vesicles or serum are novel markers of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients
Author(s)	白井, 久美子
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/91790
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"> 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	白井 久美子
論文題名 Title	Serum amyloid P component and pro-platelet basic protein in extracellular vesicles or serum are novel markers of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients (細胞外小胞および血清中のserum amyloid P componentとpro-platelet basic proteinはC型慢性肝炎症例における新たな肝線維化マーカーとなる)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>肝線維化は、様々な慢性肝疾患によって引き起こされ、線維化が継続的に進行すると肝硬変や肝不全に至る。肝線維化進展例においては肝がんの発生など種々の合併症のリスクが高く、慎重な経過観察を要する。そのため、慢性肝疾患症例では肝線維化ステージを正確に評価することが重要である。肝生検は肝線維化診断のゴールドスタンダードであるが、合併症のリスクを伴う侵襲的な方法である。血液検査や画像モダリティによる肝線維化診断能は未だ不十分であり、新たな肝線維化マーカーが求められている。プロテオーム解析はバイオマーカー探索に汎用されているが、血清に含まれるたんぱく質のダイナミックレンジは10^{11}と非常に大きいため、血清のプロテオーム解析の感度には限界がある。細胞外小胞 (EV) はその分泌細胞や環境に特異的な分子を含み、EV内タンパクは疾患マーカーとしての有用性が報告されている。我々はプロテオーム解析による血清EVを用いた新規肝線維化マーカーの同定を目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>抗ウイルス治療前に肝生検を施行し、組織学的に肝線維化ステージを評価しえたC型慢性肝炎患者54例 (F1/2/3/4 : 27/12/7/8) を探索コホート、80例 (F1/2/3/4 : 20/20/20/20) を検証コホートとし、プロテオーム解析を施行した。まず54例の血清からEVを抽出し、ショットガンプロテオミクスを行った。974個のタンパク質を同定し、そのうち半数以上の症例で同定できたタンパク質は445個であった。線維化マーカー候補タンパク質の選定/検証基準は、線維化の進展に従って発現量が有意に増加もしくは減少する傾向を認め、さらにF1-2群とF3-4群とで有意に発現量が異なるものとした。445個のタンパク質のうち、9つのタンパク質がこれらの基準を満たした。これらの9つの線維化マーカー候補タンパク質についてタンパク質ごとにそれぞれ3種類の特異的なペプチドを設定し、検証コホートから精製したEVを用いてターゲットプロテオミクスを行った。serum amyloid P component (SAP) は3種類すべてのペプチドの定量値が、pro-platelet basic protein (PPBP) は1種類のペプチドの定量値が、線維化進展に従って有意に低下し、F1-2群に比してF3-4群で有意に低値であった。F3以上の線維化に対する診断能はSAPがAUROC 0.77前後、PPBPが0.68で、FIB-4 indexやヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sなどの既存の線維化マーカーと同等の診断能を有していた。さらに血清におけるSAPとPPBPの有用性を検証コホート80例、B型慢性肝炎患者61例 (F1/2/3/4 : 35/11/9/6)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者62例 (Brunt stage0/1/2/3/4 : 12/15/14/12/9) で検討した。血清SAPおよびPPBPはEV中のSAP、PPBPとそれぞれ良好な相関を認め、線維化進展に従い有意に減少した。血清中SAP、PPBPはヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sと有意な負の相関を認めた。血清SAPおよびPPBPはF2以上、F3以上、F4 (肝硬変) に対して、他の線維化マーカーと同等の診断能を有していた。血清SAPはB型慢性肝炎患者、NAFLD患者においても肝線維化進展に従い低値となり、血清PPBPはNAFLD患者において線維化進展に従い低値となった。HCV排除後の血清SAPとPPBPの推移について、抗ウイルス治療後24週、72週の血清で検討したが、HCV排除による有意な変動は認めなかった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>血清EVのプロテオーム解析により、EV中および血清中のSAPとPPBPがC型肝炎患者における新規肝線維化マーカーとなることを見出した。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 白井 久美子			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	署名 竹原 敏郎
	副 査	大阪大学教授	署名 江口 英利
	副 査	大阪大学教授	署名 仁田 啓次

論文審査の結果の要旨

C型肝炎患者54例の血清細胞外小胞 (EV) から、プロテオーム解析により974種類のタンパクを検出した。線維化の進展に従って発現量が有意に増減する傾向を認め、さらに肝線維化非進展群と進展群とで有意に発現量が異なるタンパク質として9つのタンパク質を同定した。別の80名の血清EVを用いたターゲットプロテオミクスの結果、serum amyloid P component (SAP) およびpro-platelet basic protein (PPBP) は肝線維化進展に従い減少し、線維化進展群では非進展群より有意に低値であった。EV中のSAPとPPBPの肝線維化ステージの診断精度は、既存の線維化マーカーと同程度であった。さらに、血清中のSAPとPPBPは、EV中のそれぞれと相関し、血清SAPとPPBPの肝線維化診断能も既存の線維化マーカーと同程度であった。血清EVのプロテオーム解析により新規肝線維化マーカーを見出した本論文は、学位に値するものと認める。