



名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY



北海道大学病院
HOKKAIDO UNIVERSITY HOSPITAL

2025 年 1 月 23 日

脂肪肝による肝線維化を識別する糖鎖マーカーを発見 ～糖鎖とタンパク質を利用した簡易診断系の開発に期待～

【本研究のポイント】

- ・脂肪肝の一種である代謝機能不全関連脂肪性肝疾患(MASLD)における肝線維化の進展と相関する糖鎖群を発見。
- ・バイセクト N 型糖鎖^{注1)}が結合するタンパク質 IgA^{注2)}を同定。
- ・糖鎖と IgA を利用して線維化を識別する簡易診断キットであるサンドイッチ ELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)^{注3)}を開発。

【研究概要】

名古屋大学糖鎖生命コア研究所の古川 潤一 特任教授、花松 久寿 特任講師の研究グループと北海道大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野の坂本 直哉 教授、須田 剛生 講師、大原 正嗣 特任助教の研究グループは、代謝機能不全関連脂肪性肝疾患(MASLD)における肝線維化の進展に伴って、血液中の特定の構造を持つ糖鎖であるバイセクト N 型糖鎖群の発現が上昇することを発見しました。

MASLD は、現在、肝硬変や肝がんの主要な原因の一つとして位置付けられています。一方で、MASLD 患者は世界人口の 20～30%にも及ぶと推定されており、きわめて高い有病率を示しています。MASLD の一つに代謝機能不全関連脂肪性肝炎(MASH)^{注4)}があり、この肝線維化の正確な評価法として肝生検が挙げられます。しかし、この評価法は患者への負担が大きく出血や感染症などのリスクがあるため、MASHにおいて高い特異性を示す新しい非侵襲診断マーカーが求められてきました。

本研究グループは、MASHにおける肝線維化の進展に伴って、血液中の特定の構造を持つバイセクト N 型糖鎖群が発現上昇することを見出しました。さらに、この糖鎖群はタンパク質 IgA に結合していることが明らかとなり、糖鎖とタンパク質に着目した簡易診断キットを作成し、糖鎖マーカーと同様に MASHにおける肝線維化の進展を評価できることを実証しました。

本研究では、今回発見した IgA バイセクト N 型糖鎖が、非侵襲で MASH に特異的な肝線維化の進展を評価でき、実際に MASLD における肝硬変や肝がんへの移行リスク評価を簡易かつ精密にスクリーニングできる新しい診断マーカーに繋がることが期待されます。本研究成果は、2025 年 1 月 24 日 11 時(日本時間)付で国際医学雑誌『Journal of Gastroenterology』に掲載されます。

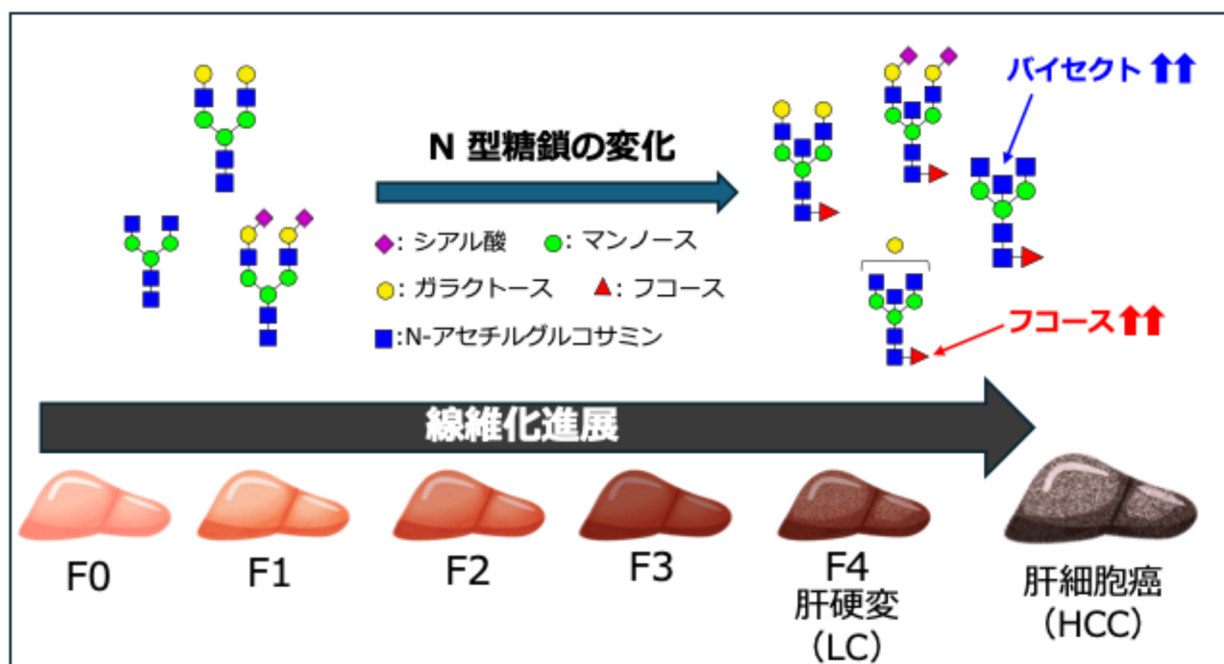


図 1 本研究の概略図

【研究背景と内容】

代謝機能不全関連脂肪性肝疾患(MASLD)は、現在、肝硬変や肝がんの主要な原因の一つとして位置付けられています。一方で、MASLD 患者は世界人口の 20～30%にも及ぶと推定されており、きわめて高い有病率を示しています。こうした状況下、MASLD 患者の中でも、実際に予後が不良となりうる肝線維化の進行症例を簡易的にスクリーニングできる検査の開発・普及が強く求められています。

MASLD は肝細胞に脂肪が蓄積し徐々に線維化が進む肝疾患の一つです。肝線維化の進展は肝硬変や肝がんの発症と繋がるため、線維化を早期発見し重症化を防ぐことは重要な課題です。肝線維化の評価は肝生検による組織学的評価が最も正確かつゴールドスタンダードとなっていますが、患者への負担が大きく出血や感染症などのリスクも生じます。非侵襲的な評価として、血液中のヒアルロン酸・IV 型コラーゲン・M2BPGi^{注5)}・FIB4 Index^{注6)}など様々な診断マーカーが用いられていますが、これらは他の疾患・炎症さらに加齢等、別の因子でも上昇が示されるため、代謝機能不全関連脂肪性肝炎(MASH)において特異性の高い診断マーカーが求められてきました。

糖鎖は我々の体を形作る全ての細胞を覆い、細胞と外界が接する境界で活躍しています。核酸、タンパク質に続く第三の生命鎖と呼ばれ、細胞を構成するタンパク質や脂質に結合し、細胞の接着、分化、免疫、感染など多くの生命現象において重要な役割を果たしています。また、多くの疾患においても糖鎖構造がダイナミックに変化することが明らかにされつつあり、本研究では糖鎖構造の変化に着目した MASH における肝線維化診断マーカーを探索しました。

組織学的評価により線維化のステージを精密に評価した患者由来の血清を用いて、網羅的な N 型糖鎖解析を行った結果、肝線維化の進展に伴いバイセクト N 型糖鎖群(図1)が有意に発現上昇することがわかりました。また、これらのバイセクト N 型糖鎖は従来の線維化を評価するパラメーターである FIB4 index、M2BPGi や F 因子^{注7)}と相関を示しましたが、炎症に関連する病理パラメーター (lobular inflammation score^{注8)} や ballooning score^{注9)} との相関が低いことがわかりました。これは、従来の線維

化パラメーターは炎症の影響を受けることが知られていましたが、今回発見した糖鎖マーカーは炎症の影響を受けずに線維化を評価できる可能性が示唆されました。

さらに、MASLD 患者における高度肝線維化と関連する因子を多変量解析した結果、本マーカーは FIB4 index と並び、有意かつ独立した肝線維化指標として抽出されました。すなわち、これら 2 つの指標を併用することで、MASLD 症例のうち高度線維化が進行している症例を、より正確に同定できることが明らかとなりました。

次に線維化進展に伴い発現上昇が見られたバイセクト N 型糖鎖が結合しているタンパク質の解析を行った結果、バイセクト N 型糖鎖の大部分は免疫グロブリンのサブクラスの一つである IgA に結合していることがわかりました。そこで、バイセクト N 型糖鎖群を認識するレクチン^{注 10)} PHA-E4 とタンパク質 IgA と特異的に結合する IgA 抗体を用いた簡易検査キットであるサンドイッチ ELISAを開発し、解析を行なった結果、ROC 解析^{注 11)}による高度線維化の診断能は質量分析で測定したバイセクト N 型糖鎖群と同等であることがわかりました（図 2）。これらの知見については特許出願を行っています（国際公開番号: WO2021010349A1, 公開日: 2021 年 1 月 21 日）。

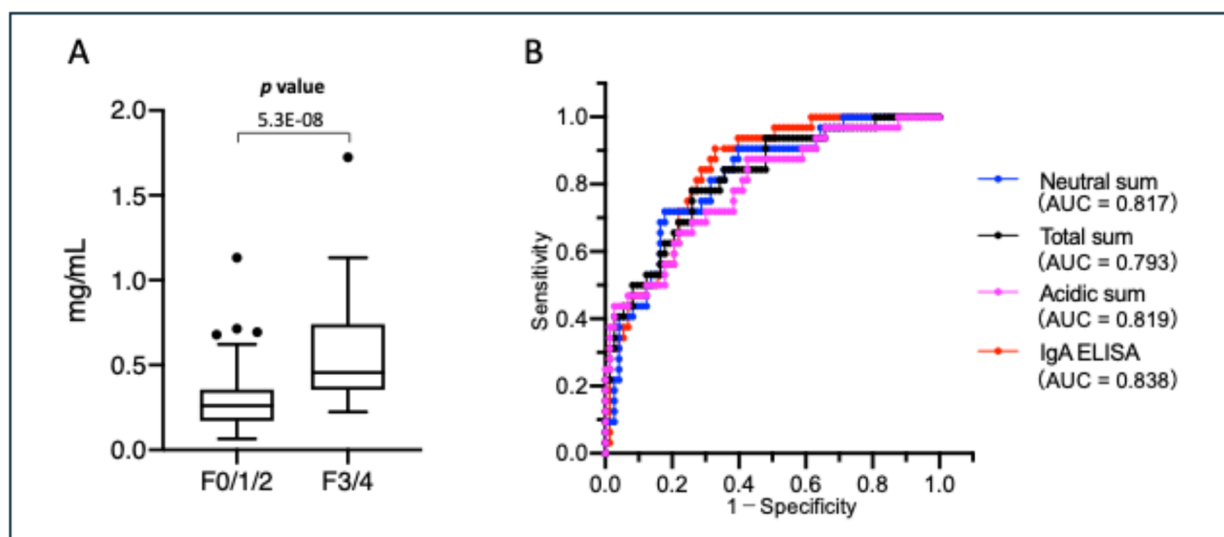


図 2 (A) サンドイッチ ELISA によるバイセクト N 型糖鎖が結合した IgA タンパク質の測定。高度線維化群 (F3/4) で有意に増加。(B) バイセクト N 型糖鎖群の様々な合算値 (Neutral sum: 中性糖鎖のみで構成されるバイセクト N 型糖鎖の合計、Acidic sum: シアル酸バイセクト N 型糖鎖の合計、Total sum: バイセクト N 型糖鎖の合計) および サンドイッチ ELISA の ROC 解析。

【成果の意義】

代謝機能不全関連脂肪性肝炎 (MASH) において新たな診断マーカー候補としてバイセクト N 型糖鎖群を同定することに成功しました。また、タンパク質 IgA に結合している N 型糖鎖の変化をとらえる ELISA システムの開発により、低侵襲的かつハイスループットで実用的な診断が今後可能となることが期待されます。

本研究は、2023 年度から始まった 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED『肝炎等克服実用化研究事業』の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注1)バイセクト N 型糖鎖:

糖鎖が持つ複雑な分岐構造の一つで、中央のマンノース（緑）に N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）（青四角）が結合した構造のこと。

注2)タンパク質 IgA:

体内の免疫機能を司る免疫グロブリンを構成するサブクラスの一つ。他のサブクラスには IgG や IgM などが知られている。

注3)サンドイッチ ELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay):

検体中の特定の分子を補足抗体と検出抗体を用いて高感度で定量する生化学的手法。抗体の代わりにレクチンなどを用いることで、糖鎖構造の変化も測定することができる。

注4)代謝機能不全関連脂肪性肝炎(MASH):

様々な原因で起こる脂肪肝の総称。その多くは、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を伴っていて、メタボリックシンドロームの肝臓病と考えられている。肝硬変、肝細胞癌の主な原因の一つとなる。

注5)M2BPGi:

Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体タンパク質。肝線維化の進展により Mac-2 タンパク質上の糖鎖構造が変化することから、線維化マーカーとして利用されている。

注6)FIB4 Index:

血液生化学的検査値(ALT、AST、血小板数)を用いた肝線維化の進展を評価するスコアリングシステム。

注7)F 因子:

肝線維化の分類であり、F0 から F4 の 5 段階が存在する。

注8)lobular inflammation score :

肝臓の基本構造である“肝小葉”のなかで炎症が起こっている状態を指す。肝小葉は肝臓を構成する最小単位であり、ここで炎症が持続すると肝臓の機能低下や線維化へとつながる恐れがある。

注9)ballooning score:

肝細胞がダメージを受けて膨張(風船のような形)する“バルーニング変性”の程度を評価する指標。肝生検検体などで観察し、重症度の判断などに役立つ。

注10)レクチン:

特定の糖鎖構造と特異的に結合するタンパク質や糖タンパク質の総称。

注 11)ROC 解析:

診断法やモデルの性能を評価する手法の一つ。感度と特異度の関係をグラフ化することで得られる曲線の曲線下面積が大きいほど性能が高い。

【論文情報】

雑誌名:Journal of Gastroenterology

論文タイトル:Elevated A2F bisect N-glycans of serum IgA reflect progression of liver fibrosis in patients with MASLD

著者:Hisatoshi Hanamatsu¹⁾, Goki Suda²⁾, Masatsugu Ohara²⁾, Koji Ogawa²⁾, Nobuharu Tamaki³⁾, Hayato Hikita⁴⁾, Hiroaki Haga⁵⁾, Shinya

Maekawa⁶⁾, Masaya Sugiyama⁷⁾, Tatsuhiko Kakisaka⁸⁾, Masato Nakai²⁾, Takuya Sho²⁾, Nobuaki Miura¹⁾, Masayuki Kurosaki³⁾, Yasuhiro Asahina⁹⁾, Akinobu Taketomi⁸⁾, Yoshiyuki Ueno⁵⁾, Tetsuo Takehara⁴⁾, Takashi Nishikaze¹⁰⁾, Jun-ichi Furukawa^{1,11)*}, and Naoya Sakamoto^{2)*}
下線は研究の中心メンバー、*は責任著者

- 1) Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University, Aichi, Japan.
- 2) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan.
- 3) Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan.
- 4) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.
- 5) Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yamagata University, Yamagata, Japan.
- 6) First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.
- 7) Department of Viral Pathogenesis and Controls, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan.
- 8) Department of Gastroenterological Surgery I, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan.
- 9) Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.
- 10) Solutions COE, Analytical & Measuring Instruments Division, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan.
- 11) Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan.

DOI: 10.1007/s00535-024-02206-8

【研究者連絡先】

名古屋大学糖鎖生命コア研究所

特任教授 古川 潤一(ふるかわ じゅんいち)

TEL:052-558-9727

E-mail: furukawa.junichi.n0@f.mail.nagoya-u.ac.jp

北海道大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野

講師 須田 剛生(すだ ごうき)

TEL:011-716-1161 FAX: 011-706-7867

E-mail: gsudgast@pop.med.hokudai.ac.jp

Press Release

【報道連絡先】

名古屋大学総務部広報課

TEL:052-558-9735 FAX:052-788-6272

E-mail:nu_research@t.mail.nagoya-u.ac.jp

北海道大学病院 総務課総務係

TEL:011-706-5606 FAX:011-706-7627

E-mail:pr_office@huhp.hokudai.ac.jp