

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16941

研究課題名（和文）オキシステロールは胆道閉鎖症のバイオマーカーとして有用か？

研究課題名（英文）Usefulness of Oxysterol as a Biomarker for Biliary Atresia

研究代表者

安田 亮輔（Yasuda, Ryosuke）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：80869082

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究で測定したオキシステロールのうち、尿中27-hydroxycholesterolの胆道閉鎖症（BA）診断におけるROC解析のAUCが0.83と最も高く、感度、特異度は、79%、90%だった。最新のBA診断マーカーである血清matrix metalloproteinase-7（MMP-7）のBA診断におけるROC解析のAUCは0.99で、感度、特異度は、100%、90%であった。両方を分析した症例のデータを用いて比較検討したところ、AUC、感度、特異度はそれぞれ、0.98vs0.83、93%vs79%、90%vs90%で、血清MMP-7の方が優れていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、胆道閉鎖症（BA）診断のバイオマーカーとして、尿中27-hydroxycholesterolが有用であることを明らかにした。次に、北米や中国から報告されている最新のBA診断マーカーである血清matrix metalloproteinase-7（MMP-7）と尿中27-hydroxycholesterolのBA診断における有用性を比較したところ、血清MMP-7の方が優れていた。しかし、解析した症例数が少ないため、症例数を増やしての再検が必要と考えられる。また、BA群の葛西手術後の予後（肝移植）予測への有用性はどちらが優れているかなどの検討も今後必要である。

研究成果の概要（英文）：Among the oxysterols measured in this study, urinary 27-hydroxycholesterol had the highest AUC of 0.83 for ROC analysis in biliary atresia (BA) diagnosis, and the sensitivity and specificity for BA diagnosis were 79% and 90%, respectively. On the other hand, the AUC of serum matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), the recent biomarker for diagnosis of BA, was 0.99, and the sensitivity and specificity were 100% and 90%, respectively. Compared serum MMP-7 with urinary 27-hydroxycholesterol, the AUC, sensitivity, and specificity in the ROC analysis were 0.98vs0.83, 93%vs79%, and 90%vs90%, respectively. Taken together, serum MMP-7 may be better biomarker for the diagnosis of BA than urinary 27-hydroxycholesterol.

研究分野：小児肝臓病

キーワード：オキシステロール 胆道閉鎖症 乳児 MMP-7

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胆道閉鎖症 (Biliary Atresia: 以下 BA) は、日本では1万人に1人の発生率であり、救命には乳児早期に肝門部空腸吻合術(葛西手術)が必要な疾患である。病因、病態、至適治療法は解明されておらず、確定診断には侵襲性の高い開腹胆道造影が必要である。日齢60以降の診断、手術では、それ以前に比べて予後が明らかに悪い。また、葛西手術を行っても、術後1年以内に40%、30歳までに70%の症例が肝移植を必要とする。生存率向上と肝移植回避には、早期診断と早期手術が重要である。以上から、早期診断や肝移植を予測できる非侵襲的なバイオマーカーの存在が望まれるが、現状ではまだない。

2. 研究の目的

オキシステロールは主に肝臓で生合成される酸化コレステロールの総称であり、肝・神経疾患のバイオマーカーとして成人領域を中心に広く報告されている。本研究では、BAの血清と尿のオキシステロールを分析し、診断のバイオマーカーとして有用か検討する。

また、最新のBA診断マーカーである血清Matrix Metalloproteinase-7(MMP-7)と比較して、どちらが有用かを比較検討する。

3. 研究の方法

対象は6か月未満の乳児の胆道閉鎖症(BA群)とBA以外の胆汁うっ滞群(Non-BA群)。BA群、Non-BA群ともに、診断時(BA群は手術直前)に血清と尿の検体を採取した。

血清と尿のオキシステロール分析は、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いた。4-hydroxycholesterol、20(S)-hydroxycholesterol、22(S)-hydroxycholesterol、22(R)-hydroxycholesterol、24(S)-hydroxycholesterol、25-hydroxycholesterol、27-hydroxycholesterol、以上7種のオキシステロールを分析した。

血清MMP-7の測定は、Total MMP-7 Immunoassay Kit (ELISA; R&D Systems, Inc, MN, USA)を用いた。

4. 研究成果

オキシステロール分析では、BA 14例(BA群)、胆汁うっ滞10例(Non-BA群)合計24例の検体を集めることができた。これらの検体を用いて7種のオキシステロール分析を行ったところ、尿中22(R)-hydroxycholesterol、25-hydroxycholesterol、27-hydroxycholesterolが、Non-BA群よりもBA群で有意に高かった。これらに対してBA診断におけるROC解析を行ったところ、27-hydroxycholesterolのAUCが0.83と最も高かった。ROC解析で算出した最適カットオフ値でのBA診断の感度、特異度はそれぞれ、79%、90%だった。

次に、尿中27-hydroxycholesterolとの比較目的に最新のBA診断マーカーである血清MMP-7の測定をおこなった。血清MMP-7は、BA群27例、Non-BA群20例を分析した。血清MMP-7のBA診断におけるROC解析のAUCは0.99で、BA診断の感度、特異度はそれぞれ、100%、90%であった。

最後に、尿中 27-hydroxycholesterol と血清 MMP-7 のどちらが BA 診断により有用か、両方を測定した症例で比較検討した。BA 診断の ROC 解析で、血清 MMP-7 と尿中 27-hydroxycholesterol の AUC、感度、特異度はそれぞれ 0.98vs0.83、93%vs79%、90%vs90%で、血清 MMP-7 の方が優れていた。BA 群における血清 MMP-7 と尿中 27-hydroxycholesterol の相関分析を行ったところ、Spearman 相関係数は 0.16、 $P=0.58$ で有意な相関は認めなかった。

以上の結果から、BA 診断のバイオマーカーとしては、尿中 27-hydroxycholesterol より血清 MMP-7 の方が優れている可能性が高いことが示唆された。しかし、解析した症例数が少ないため、症例数を増やしての再検が必要と考えられる。また、BA 群の葛西手術後の予後(肝移植)予測への有用性はどちらが優れているかなどの検討も今後必要と考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirotsuka Sakaguchi, Ken-ichiro Konishi, Ryosuke Yasuda, Hideyuki Sasaki, Koichiro Yoshimaru, Takahisa Tainaka, Suguru Fukahori, Yukihiko Sanada, Itaru Iwama, Hiromichi Shoji, Masahiro Kinoshita, Toshiharu Matsuura, Jun Fujishiro, Hiroo Uchida, Masaki Nio, Yushiro Yamashita, Tatsuki Mizuochi	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Serum matrix metalloproteinase 7 in biliary atresia: A Japanese multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13753	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Konishi K, Mizuochi T, Takei H, Yasuda R, Sakaguchi H, Ishihara J, Takaki Y, Kinoshita M, Hashizume N, Fukahori S, Shoji H, Miyano G, Yoshimaru K, Matsuura T, Sanada Y, Tainaka T, Uchida H, Kubo Y, Tanaka H, Sasaki H, Murai T, Fujishiro J, Yamashita Y, Nio M, Nittono H, Kimura A	4. 巻 11
2. 論文標題 A Japanese prospective multicenter study of urinary oxysterols in biliary atresia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84445-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 安田亮輔, 坂口廣高, 深堀優, 吉丸耕一郎, 松浦俊治, 眞田幸弘, 藤代準, 田井中貴久, 内田広夫, 佐々木英之, 仁尾正記, 水落建輝
2. 発表標題 血清MMP-7は胆道閉鎖症の葛西手術後1年以内の肝移植を予測できるか？
3. 学会等名 第48回日本胆道閉鎖症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Konishi K, Mizuochi T, Takei H, Yasuda R, Sakaguchi H, Ishihara J, Takaki Y, Kinoshita M, Hashizume N, Fukahori S, Shoji H, Miyano G, Yoshimaru K, Matsuura T, Sanada Y, Tainaka T, Uchida H, Kubo Y, Tanaka H, Sasaki H, Murai T, Fujishiro J, Yamashita Y, Nio M, Nittono H, and Kimura A
2. 発表標題 Urinary oxysterols in biliary atresia: a prospective multicenter study in Japan
3. 学会等名 The Liver Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------