

配信先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

2025 年 12 月 4 日
大阪公立大学

肝疾患の早期発見を目指して 新しいバイオマーカー候補の有効性を検証

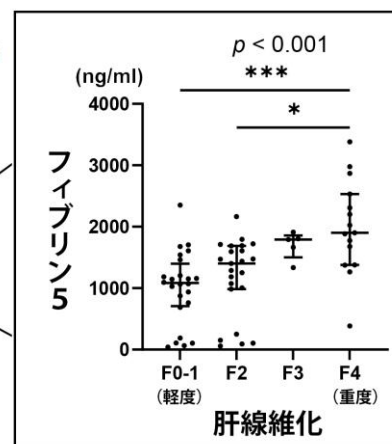
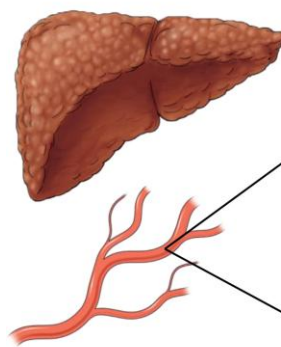
<ポイント>

- ◇血しょう中に存在するエラスチン（弾性線維）※¹の形成に関わるフィブリン 5（FBLN5）※²というタンパク質を検証。
- ◇肝線維化※³の進行に伴い、FBLN5 の量が上昇することが判明。
- ◇血液検査など、患者への負担が少ない方法で肝線維化の早期診断への応用が期待。

<概要>

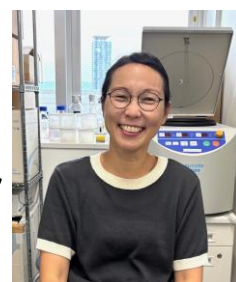
肝臓において、アルコール摂取過多やウイルス感染などによる損傷が長く続くと、肝星細胞※⁴がコラーゲン線維を作り、修復しようとします。この肝臓の線維化が進行すると肝機能が低下する肝硬変になります。また、肝線維化は肝がんの最大の危険因子であるといわれているため、早期診断法の開発が望まれています。

大阪公立大学大学院獣医学研究科の松原三佐子准教授、安井 豊研究員（研究当時）、医学研究科の榎本 大准教授、河田 則文特任教授らの研究グループは、ヒト肝星細胞を用いて血しょう中に存在する FBLN5 というタンパク質を検証したところ、FBLN5 の量は肝線維化の進行に伴い上昇することが分かりました。本研究結果により、肝線維化の早期診断や進行度評価を、血液検査などの患者への負担が少ない方法で実施できる可能性が示されました。



本研究成果は、2025 年 10 月 10 日に国際学術誌「Gastro Hep Advances」にオンライン掲載されました。

私たちはこれまで、体に負担をかけずに肝線維化を早期に見つけるマーカーを探してきました。今回、弾性線維をつくるタンパク質「FBLN5」が、線維化の進行にあわせて血液中に増えることを確認できたのは大きな成果です。今後は、この FBLN5 を使ったより正確で簡便な検査法の開発を進めていきたいと考えています。



松原 三佐子准教授

<研究の背景>

肝臓は、栄養を使いやすい形に変えたり、飲酒や薬を分解したり、脂肪の消化を助ける胆汁を作ったりと、健康を保つために欠かせない臓器です。その働きを中心となるのが「肝細胞」で、肝臓の約 70% を占めています。肝細胞を支える細胞のひとつに「肝星細胞」があります。肝臓が傷つくと、この肝星細胞が活性化し、コラーゲンなどの線維成分を作って修復を試みます。しかしアルコールの飲みすぎやウイルス感染などで長期間、肝臓に負担がかかると、この肝星細胞が“働きすぎ”になり、線維を作る細胞（線維芽細胞^{*5}）に変わってしまいます。その結果、肝臓の中にコラーゲンがたまりすぎ、元の柔らかい構造が失われて肝線維化という状態になります。さらに進行すると肝臓が硬くなり、肝硬変という重い病気に進みます。

肝線維化は肝臓がんの最大の危険因子であり、実際に肝がんの約 8 割は、この線維化した肝臓から発生します。しかし、これまで肝星細胞を直接ねらった治療法は見つかっておらず、早期に見つける方法や、悪化を防ぐための研究が世界中で進められています。

<研究の内容>

本研究グループは、肝星細胞の活性化（つまり“働きすぎ”になる）の仕組みを調べることで、体に負担をかけずに肝線維化を見つける方法の開発を目指して研究を進めてきました。

これまでの研究では、主にコラーゲンという線維に注目して肝線維化を調べることが多く行われてきました。ところが最近、エラスチンという別の線維も、肝臓の硬さや肝がんの発生と関係があることが報告されました（Yasui ら, PLoS One, 2016）。

エラスチンは、コラーゲンと同様に体の組織を支える“タンパク質の糸”の一種で、組織に弾力を与える役割をもっています。そこで本研究グループは、肝星細胞を活性化させる物質 $\text{TGF-}\beta^{\text{*6}}$ （ティージーエフ・ベータ）を使い、肝星細胞がどのように変化するかを詳しく観察しました。

その結果、肝星細胞が活性化すると、エラスチンの量が増えると同時に、フィブリン 5（FBLN5）というタンパク質量も増加するこ

図 1.

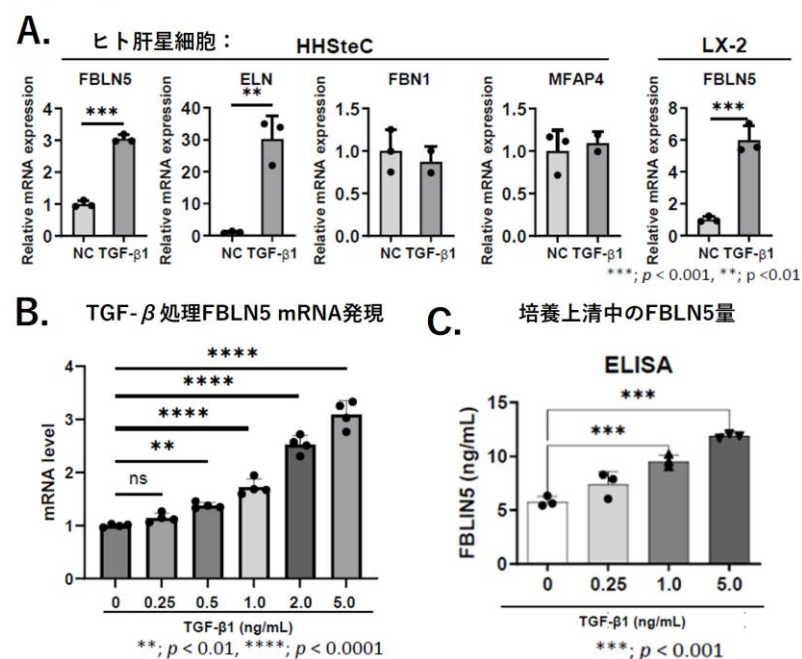


図 1. $\text{TGF-}\beta$ による肝星細胞のエラスチン関連遺伝子および FBLN5 の変化

(A) ヒト肝星細胞（HHStEC）に肝星細胞を活性化する $\text{TGF-}\beta$ を添加するとエラスチン（ELN）とエラスチン関連遺伝子 [FBLN5、フィブリリン 1（FBLN1）、ミクロフィブリル関連タンパク質 4（MFAP4）] の働きが強まる。また、別のヒト肝星細胞（LX-2）でも同様に FBLN5 の増加が確認された

(B) FBLN5 の遺伝子（mRNA）の量が、 $\text{TGF-}\beta$ の濃度に応じて増えた

(C) 肝星細胞の培養液（細胞のまわりの液体）にも FBLN5 のタンパク質が分泌されていることがわかり、その量を ELISA 法という検査で測定した

とが分かりました (図 1A)。さらに、FBLN5 の遺伝子 (mRNA) は TGF- β の量が多いほど強く働くこと (図 1B)、FBLN5 のタンパク質は、活性化した肝星細胞から外に分泌されること (図 1C)、肝線維化が進んだ人の肝臓では、FBLN5 が多く見られること (図 2 A-C)、FBLN5 は血液中にも検出されることが明らかになりました。また、血しょう中の FBLN5 量は肝臓の線維化の進行度とよく相関していました。さらに、欧州で広く用いられている IV 型コラーゲン単独の検査と比べて、IV 型コラーゲンに FBLN5 を組み合わせた検査の方が、肝線維化をより高い精度で予測できました (図 3A、B)。

<期待される効果・今後の展開>

本研究により、血液検査のような体に負担の少ない方法で、肝臓の状態を早く、正確に調べられる可能性が示されました。新しい線維化マーカーとして役立つためには、血液などの簡単な検査で測れること、既存の検査よりも高い精度があること、線維化の進行を正確に反映できること、炎症や他の病気の影響を受けにくいことなどが求められます。本研究で発見した血中 FBLN5 は、これらの条件を満たす可能性があり、将来的には早期の肝線維化や肝がんのリスクを見つける血液マーカーとして期待されます。

今後は、より正確に FBLN5 を検出できる方法を開発し、実際の患者の検体を使って検証を進めていく予定です。この研究が進めば、肝線維化をもっと早く、簡単に見つけることができるようになり、肝臓病の早期診断や治療につながると考えられます。

<資金情報>

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 23fk0210107 の支援を受けて実施しました。

図 2.

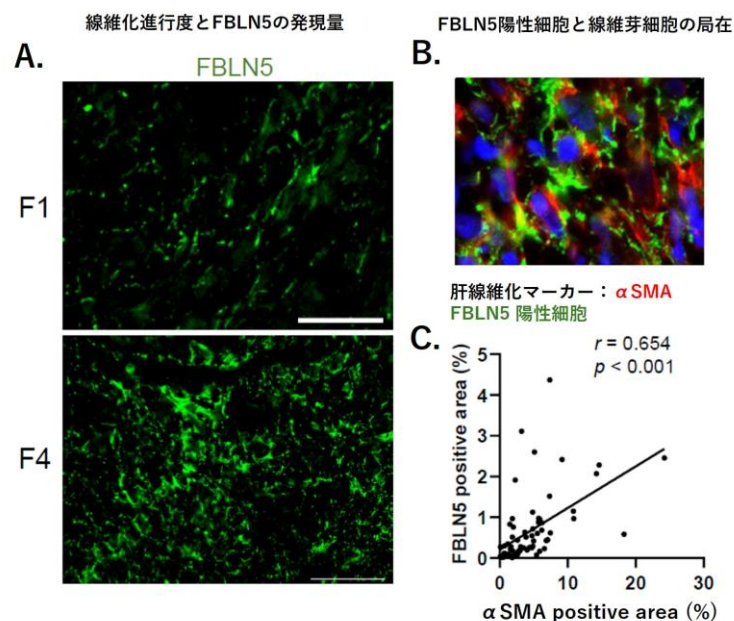


図 2. ヒト肝臓の線維症と FBLN5 発現の関係

(A) 肝臓の線維化が進むにつれて (F1 は軽度、F4 は肝硬変)、FBLN5 を示す蛍光の強さが増えている様子が観察された。

(B) FBLN5 と、線維化の目印となるタンパク質 α SMA を同時に染めたところ、両者が同じ場所に多く存在した

(C) この染色結果を数値化して解析すると、線維化が進むほど FBLN5 の量が増えた

図 3.

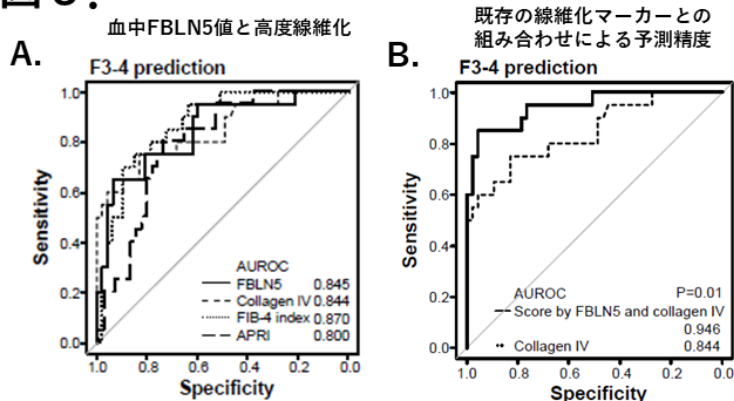


図 3. FBLN5 の線維化マーカーとしての有効性

(A) 血中 FBLN5 値は、既存の肝線維化マーカーと同程度の予測能を示した

(B) IV 型コラーゲンと FBLN5 を組み合わせることで、IV 型コラーゲン単独よりも高い精度で線維化を予測できた

<用語解説>

- ※1 エラスチン（弾性繊維）：皮膚や血管などの弾力を保つタンパク質。
- ※2 フィブリン 5（FBLN5）：Fibrillin-5。エラスチンの形成に関わるタンパク質。今回の研究で、肝星細胞の活性化と肝線維化の進行に伴い増加することが見出された。血液中でも検出可能で、肝線維化マーカーとして注目される。
- ※3 肝線維化：肝臓の中にコラーゲンなどの線維性物質が過剰にたまり、柔らかい肝臓の組織が次第に硬くなる状態。これが進むと肝臓の働きが落ち、最終的には肝硬変や肝がんの発生につながる。
- ※4 肝星細胞：肝線維化の中心的な役割を担う細胞で、正常時はビタミン A 貯蔵し肝臓の恒常性維持を担うが、肝臓が傷つくと活性化してコラーゲンなどの線維成分を産生する。
- ※5 線維芽細胞：線維性物質（コラーゲンなど）を生成する細胞。肝星細胞が長期の刺激を受けて変化する（形質転換）と線維芽細胞様の細胞に変貌する。
- ※6 TGF-β（トランスフォーミング成長因子）：細胞の増殖や分化を調節するサイトカイン（細胞間情報伝達物質）の一種。肝星細胞を活性化し、肝線維化の進行に関与することが知られている。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Gastro Hep Advances, Original Research—Clinical Articles in Press, 100827

【論文名】 Plasma fibulin-5 as a novel marker for advanced fibrosis in chronic hepatitis C

【著者】 Yutaka Yasui, Misako Sato-Matsubara, Masaru Enomoto, Tsutomu Matsubara, Mana Kosugi, Kirara Inoue, Truong Huu Hoang, Hideto Yuasa, Hideki Fujii, Atsuko Daikoku, Yoshihiro Ikura, Etsushi Kawamura, Sawako Uchida-Kobayashi, Akihiro Tamori, Norifumi Kawada.

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2025.100827>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院獣医学研究科
准教授 松原 三佐子（まつばら みさこ）
TEL：072-463-5297
E-mail：mmatsubara@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当：谷
TEL：06-6967-1834
E-mail：koho-list@ml.omu.ac.jp