

# 学位論文の要旨

氏名 國宗 勇希

## 〔題名〕

Combination Assay of Methylated *HOXA1* with Tumor Markers Shows High Sensitivity for Detection of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma

(メチル化 *HOXA1* と腫瘍マーカーの組み合わせ検査は早期肝細胞癌検出能に対して高い検査感度を示す)

## 〔要旨〕

### はじめに

肝炎ウイルス関連肝細胞癌（ウイルス性 HCC）患者は、肝炎制御の向上により減少しているが、非ウイルス関連肝細胞癌（非ウイルス性 HCC）患者は日本では増加している。非ウイルス性 HCC 患者に対する確立されたサーベイランスシステムは存在せず、そのため進行した段階で診断されることが多い。この問題に対処するため、本研究を行った。

### 方法

516 人の参加者（健常者 154 人、HCC のない慢性肝疾患 [CLD] 患者 93 人、HCC 患者 269 人）から血清サンプルを収集した。参加者は、健常者と CLD 患者からなる対照群と HCC 群に分けた。我々は改良型 combined restriction デジタル PCR (CORD) アッセイ (1 ステップ CORD アッセイ) を用いて血清中のメチル化 *HOXA1* (m-*HOXA1*) のコピー数を評価した。HCC の腫瘍マーカーである Alpha-fetoprotein (AFP) および Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) と比較して m-*HOXA1* の診断性能を評価し、さらに HCC 診断予測を改善するための新規インデックスを作成した。

### 結果

血清 m-*HOXA1* レベルは、各 HCC ステージ群において対照群と比較し、有意に高かった。HCC 診断における感度は 69.1%、特異度は 78.5%であった。m-*HOXA1* の曲線下面積 (AUC) は AFP より優れており、DCP とは同等であった。多変量ロジスティック回帰分析により、m-*HOXA1*、DCP、AFP の順に HCC 診断に対する独立した寄与が明らかになった（年齢および性別で調整）。我々は回帰モデルに基づく HCC の予測モデル式である ASDAm-H1 インデックス (Age, Sex, DCP, AFP, and m-*HOXA1*) を作成した。このインデックスの診断精度は AUC で 0.96、感度は 86.2%、特異度は 93.9%であった。感度はウイルス性および非ウイルス性 HCC に対して同等であった。早期 HCC に限定すると、ASDAm-H1 インデックスの感度は 76.3%であった。

### 結論

ASDAm-H1 インデックスは、ウイルス性および非ウイルス性 HCC を早期段階でも検出する優れた性能を示した。このインデックスは非ウイルス性 HCC サーベイランスシステムとしての可能性を秘めている。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和6年8月20日

|  |           |       |       |
|--|-----------|-------|-------|
| 報告番号   | 医博甲第1713号 | 氏名    | 國宗 勇希 |
| 論文審査担当者  | 主査教授      | 坂本 啓  |       |
|  | 副査教授      | 高見 太郎 |       |
|  | 副査教授      | 山崎 隆弘 |       |
| 学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)<br>Combination Assay of Methylated <i>HOXA1</i> with Tumor Markers Shows High Sensitivity for Detection of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma<br>(メチル化 <i>HOXA1</i> と腫瘍マーカーの組み合わせ検査は早期肝細胞癌検出能に対して高い検査感度を示す)   |           |       |       |
| 学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)<br>Combination Assay of Methylated <i>HOXA1</i> with Tumor Markers Shows High Sensitivity for Detection of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma<br>(メチル化 <i>HOXA1</i> と腫瘍マーカーの組み合わせ検査は早期肝細胞癌検出能に対して高い検査感度を示す)  |           |       |       |
| 掲載雑誌名 Liver Cancer<br>1-11 Published Online (2024年2月掲載)  |           |       |       |
| 著者 (全員を記載)<br>Yuki Kunimune, Yutaka Suehiro, Issei Saeki, Yurika Yamauchi, Norikazu Tanabe, Toshihiko Matsumoto, Shingo Higaki, Ikuei Fujii, Chieko Suzuki, Naoko Okayama, Mitsuaki Nishioka, Kiyoshi Ichihara, Hiroaki Nagano, Isao Sakaida, Taro Takami, Takahiro Yamasaki   |           |       |       |
| (論文審査の要旨)<br>非ウイルス性HCC患者に対する確立されたサーベイランスシステムは存在せず、多くの場合進行した段階で診断されるが、既存のマーカーでは限界がある。本論文はHCCの腫瘍マーカーであるAlpha-fetoprotein (AFP) およびDes-gamma-carboxy prothrombin (DCP) と比較して新規ターゲットであるメチル化 <i>HOXA1</i> の診断性能を評価し、既存マーカーと同等以上の性能を有することを証明した。さらに、多変量ロジスティック回帰分析により、年齢、性別、m- <i>HOXA1</i> 、DCP、AFPを組み合わせた回帰モデルに基づくHCCの予測モデル式であるASDAm-H1インデックス (Age, Sex, DCP, AFP, and m- <i>HOXA1</i> ) を作成している。このインデックスは早期HCCにおいて感度76.3%であり、AFP、DCPをはるかに上回る結果であった。さらに、ウイルス性、非ウイルス性関係なく検出可能であることも証明した。<br>本論文は、非ウイルス性HCCに対する新規サーベイランスシステムとしてASDAm-H1インデックスの有用性を報告した初めての例であり、HCC診断予測を改善する可能性があるため、学位論文として価値のあるものと認められた。 |           |       |       |