

## NEWS RELEASE

## 量だけじゃない—線維化の形状が脂肪肝の予後を左右する AI が見抜いた“隠れたリスク” 肝臓の線維の形ががん発症と関係

- AI を活用して代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)<sup>1)</sup>組織の肝線維の形を定量化し、従来の病理診断では見落とされていた「線維のかたち」も肝疾患の病態に関連することを発見しました。
- 特に、網目状の線維構造は、肝臓がんを引き起こしやすい肝内環境を反映しており、この線維が多い症例は、線維の量が全体として少なくても肝臓がんを合併している割合が高いことが分かりました。
- 網目状線維の多い領域では、老化した血管内皮細胞が分泌する IGFBP-7<sup>2)</sup>という物質が周囲の肝星細胞<sup>3)</sup>をがん促進型へと変化させ、がんの母地となる微小環境を形成していることが示されました。

### 【概要】

三重大学医学部附属病院消化器病センターの藤原直人講師、大学院医学系研究科消化器内科学の天白美奈研究員、中川勇人教授、東京大学医学部附属病院消化器内科の松下祐紀助教、藤城光弘教授らの研究グループは、人工知能(AI)アルゴリズムを用いて MASLD 組織の肝線維形態を定量化し、従来の病理診断では捉えきれなかった「線維の形」が、疾患進展や肝臓がんの発症と関連することを明らかにしました。特に、網目状の線維は肝臓がんの高リスク状態を反映していることを発見しました。さらに老化した血管内皮細胞が肝星細胞に働きかけることでその微小環境を形成していることを見出しました。

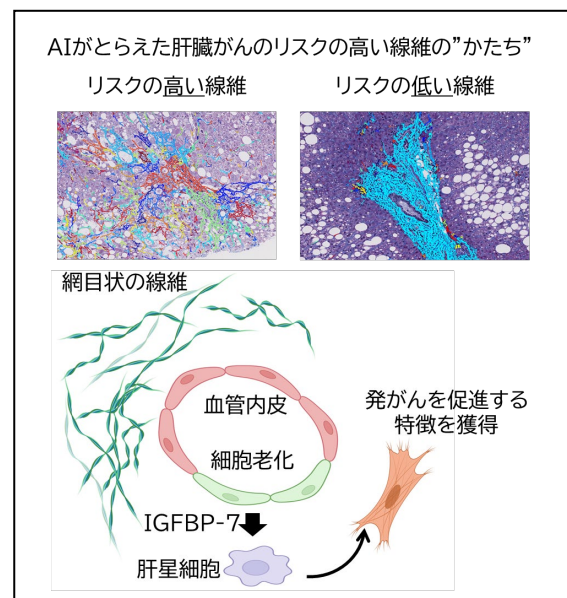
### 【背景】

MASLD は世界的に増加しており、肝臓がんや肝不全などの重篤な転帰を引き起こすことがあります。肝線維化の進展は予後を決定する因子とされてきましたが、従来の評価対象は線維の「量」に限定され、形態的特徴には注目されていませんでした。本研究では、線維の“かたち”がもたらす分子的特徴や患者予後に注目しました。

### 【研究内容】

本研究では、AI を用いた病理画像解析(FibroNest)により、MASLD の肝組織に存在する線維の形状を精密に数値化し、長さや湾曲度、分岐の数などから 8 つの代表的な形態パターン(FibroPC1~8)を抽出しました。その中でも「FibroPC4」は、網目状に広がる線維(網目状線維)を反映しており、この線維が多い患者さんでは、従来の線維化ステージが中等度でも肝臓がんを併発している割合が高いことが分かりました。このことから、線維化は単なる量だけでなく、線維の“かたち”や“質”が病態を反映する重要な要素であることが示されました。また、FibroPC4 が高い症例では、将来的に肝臓がんを発症しやすい特徴的な遺伝子の働きが活発であることも明らかになりました。

さらに空間的シングルセル解析<sup>4)</sup>により、この網目状線維が多い肝臓には、がんを促進する肝星細胞が多く存在し、それらは老化した血管内皮細胞の近くに集まっていました。老化細胞が分泌する IGFBP-7 が肝星細胞をがん促進型に変化させることも実験で確認され、線維の“かたち”ががんの芽となる微小環境を



映し出している可能性が示されました。

#### 【今後の展望】

本研究により、肝臓の線維化はその「量」だけでなく、「形」や「質」も疾患の進展に深く関わっていることが明らかになりました。特に、網目状の線維構造(FibroPC4)は、従来の病理診断では見逃されがちな、がんを引き起こしやすい微小環境の存在を示す新たな指標となる可能性があります。今後は、網目状線維の評価を AI による自動解析として臨床現場に導入し、肝臓がんリスクの早期予測や治療対象の選定に役立てることが期待されます。また、網目状線維の形成に関与する分子の一つである IGFBP-7 は、がんを促進する肝星細胞の性質を変える重要な分子であることから、新たな治療標的としての可能性も示されました。現在、IGFBP-7 に対する発がん予防ワクチンの効果検証が動物モデルで進められており、今後の予防的介入法の開発につながることを期待されます。AI 病理と分子解析を融合させた今回のアプローチは、肝疾患の予防・個別化医療に向けた新しい扉を開くものです。

#### 【用語解説】

- 1) MASLD(代謝機能障害関連脂肪性肝疾患): 肥満や糖尿病、高血圧などの生活習慣病に伴い、肝臓に脂肪が蓄積する、いわゆる「脂肪肝」を指す。多くの場合は無症状だが、一部の人では炎症や線維化(肝臓が硬くなること)が進行し、最終的に肝硬変や肝臓がんにつながりうる。世界的に患者数が増えており、現代の「新たな国民病」ともいわれている。
- 2) IGFBP-7: インスリン様成長因子(IGF)と結合することで細胞の成長や分化、代謝の調節に関与するタンパク質。
- 3) 肝星細胞: 肝臓に存在する線維形成細胞で、線維化や HCC 進展に関与。
- 4) 空間的シングルセル解析: 組織内の個々の細胞の遺伝子発現とその空間的な位置情報を同時に取得することで、疾患の発症や進展に関わる細胞間相互作用や微小環境の構造を高解像度で可視化・解析する次世代のトランスクリプトーム技術。

#### 【論文情報】

掲載誌: Hepatology  
掲載日: 2025/4/23  
[https://journals.lww.com/hep/abstract/9900/ai\\_based\\_phenotyping\\_of\\_hepatic\\_fiber\\_morphology.1256.aspx](https://journals.lww.com/hep/abstract/9900/ai_based_phenotyping_of_hepatic_fiber_morphology.1256.aspx)  
論文タイトル: AI-based phenotyping of hepatic fiber morphology to inform molecular alterations in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease  
著者: 藤原直人、松下祐紀、天白美奈、舘祐太郎、木村玄紀、出岡淑、早田有希、川村聡、江口暁子、中塚拓馬、佐藤雅哉、大野敦司、村上英介、柘植雅貴、岡志郎、林昭伸、広川佳史、渡邊昌俊、Neehar D Parikh、Amit G Singal、Jorge A Marrero、星田有人、水野修吾、建石良介、小池和彦、藤城光弘、中川勇人

#### 【謝辞】

本研究は日本医療研究開発機構(AMED)肝炎等克服実用化研究事業(課題番号: JP24fk0210115, JP24fk0210130, JP24fk0210149)、文部科学省科学研究費助成事業(課題番号: 24K11130, 24K02436)、高松宮妃癌研究基金、第一三共生命科学振興財団、G-7 奨学財団、武田科学振興財団、小林がん学術振興会、岡三加藤文化振興財団、持田記念医学薬学振興財団の助成を受けたものです。

#### <本件に関するお問合せ>

三重大学医学部附属病院 消化器病センター 講師 藤原直人  
TEL: 059-232-1111 E-mail: [naoto-fujiwara@med.mie-u.ac.jp](mailto:naoto-fujiwara@med.mie-u.ac.jp)  
三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 中川勇人  
TEL: 059-232-1111 E-mail: [nakagawah@med.mie-u.ac.jp](mailto:nakagawah@med.mie-u.ac.jp)