

報道発表 Press Release

2026 年 7 月 30 日

報道機関 各位

国立大学法人信州大学
国立大学法人大分大学
大垣市民病院
岐阜協立大学

血液中の IgA 高値がメタボ由来の脂肪肝（MASLD）の 肝がん・肝硬変合併症を予測

— 情報解禁：即時（論文は 2026 年 7 月 15 日にオンライン公開済み）

【研究成果のポイント】

- 肝生検で診断されたメタボ由来の脂肪肝（代謝機能異常関連脂肪性肝疾患：MASLD）患者 349 例について、病理所見や将来の転帰を用いず、51 項目の臨床・血液検査データを機械学習で解析し、4 つの患者群を同定しました。
- そのうち血清 IgA 高値を特徴とする群では、5 年間の肝関連イベント累積発生率が 24.0%と高く、進行した肝線維化を考慮してもリスク上昇が残りました。
- 血清 IgA 318 mg/dL 以上は、進行肝線維化とは独立して肝関連イベントを予測しました（ハザード比 3.17）。この関連は、VCTE を用いた別コホート 287 例および外部多施設コホート 272 例でも確認されました。
- 空間トランスクリプトミクス、単一細胞 RNA 解析、免疫組織化学により、IgA を産生する B 細胞系細胞が肝臓の門脈域に集積し、免疫活性化、細胞外マトリックス再構築、血管リモデリングに関わることが示されました。
- 腸粘膜の IgA 陽性細胞増加と腸管透過性指標の解析から、腸管バリア機能の変化を起点とする「腸－肝軸」の免疫活性化が、MASLD 進展に関与する可能性が示されました。

【概要】

信州大学医学部内科学第二教室の木村岳史講師、若林俊一診療助教、同大学医学部国際医学研究推進学教室の田中直樹教授らを中心とする研究グループは、信州大学医学部附属病院臨床検査部、大垣市民病院、岐阜協立大学、大分大学などとの共同研究により、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患

(MASLD：肥満や糖尿病などの代謝異常を背景とする、いわゆる「メタボ由来の脂肪肝」)において、血清 IgA 高値を特徴とする新たな高リスク病型を同定しました。

この病型では、肝がん、治療を要する静脈瘤、入院を要する腹水、肝性脳症などの「肝関連イベント」が将来起こりやすく、そのリスクは肝線維化の重症度だけでは説明できませんでした。さらに、肝臓と腸管の組織解析を組み合わせることで、IgA を介した腸－肝免疫連関が病態進行に関与する可能性を示しました。

本成果は、一般診療で測定可能な血清 IgA を、従来の線維化評価に加えることで、MASLD 患者のリスク評価をより精密にできる可能性を示すものです。本研究成果は、肝臓学分野の国際学術誌「Journal of Hepatology」に 2026 年 7 月 15 日付でオンライン先行掲載されました。

【背景】

MASLD は、肥満、2 型糖尿病、脂質異常症などの代謝異常を背景に肝臓へ脂肪が蓄積する疾患で、慢性肝疾患の主要な原因となっています。病気が進行すると、肝硬変や肝がん、腹水、静脈瘤、肝性脳症などを生じることがあります。

これまで、肝線維化の程度が将来の肝関連イベントを予測する最も重要な指標と考えられてきました。しかし、同じ線維化段階でも経過が異なる患者が存在し、線維化以外の免疫・代謝・腸管由来因子を含む病態の多様性を捉える必要があります。本研究では、先入観を置かずに患者を分類する機械学習と、組織内の遺伝子発現位置を調べる空間解析を統合し、高リスク病型とその生物学的背景を検討しました。

【研究手法・成果】

1. 臨床・血液検査データのみから 4 つの MASLD 病型を同定

信州大学医学部附属病院で肝生検により MASLD と診断された 349 例を対象に、年齢、性別、併存疾患、肝機能、代謝指標、免疫グロブリンなど 51 項目を用いて、変分ベイズガウス混合モデルによる教師なしクラスタリングを実施しました。分類には肝組織所見や肝関連イベントの情報を含めず、データの特徴だけから 4 群を抽出しました。

2. IgA 高値群で肝関連イベントが著しく増加

4 群のうち、血清 IgA とヒアルロン酸が高く、血小板が低い群 (Cluster 2、72 例) は、糖尿病や高血圧を伴うことが多く、進行肝線維化の割合も高い病型でした。追跡期間中央値 6.8 年の間に 20 件の

肝関連イベントが発生し、この群の5年累積発生率は24.0%（95%信頼区間14.8～37.4%）でした。進行肝線維化などを調整した解析でも、Cluster 2は強いリスク因子でした。

3. 血清 IgA 318 mg/dL 以上は線維化とは独立した予測因子

血清 IgA の最適カットオフ値を 318 mg/dL とした場合、肝関連イベントに対する感度は 60.0%、特異度は 80.4%、ROC 曲線下面積は 0.73 でした。進行肝線維化を同時に含めた多変量解析でも、IgA 高値は独立した予測因子でした（ハザード比 3.17、95%信頼区間 1.27～7.91）。さらに、IgA 高値と進行肝線維化の両方を有する患者では、10 年累積発生率が 48%に達し、それ以外の患者では 5%未満でした。

4. 別コホートと外部多施設データで再現

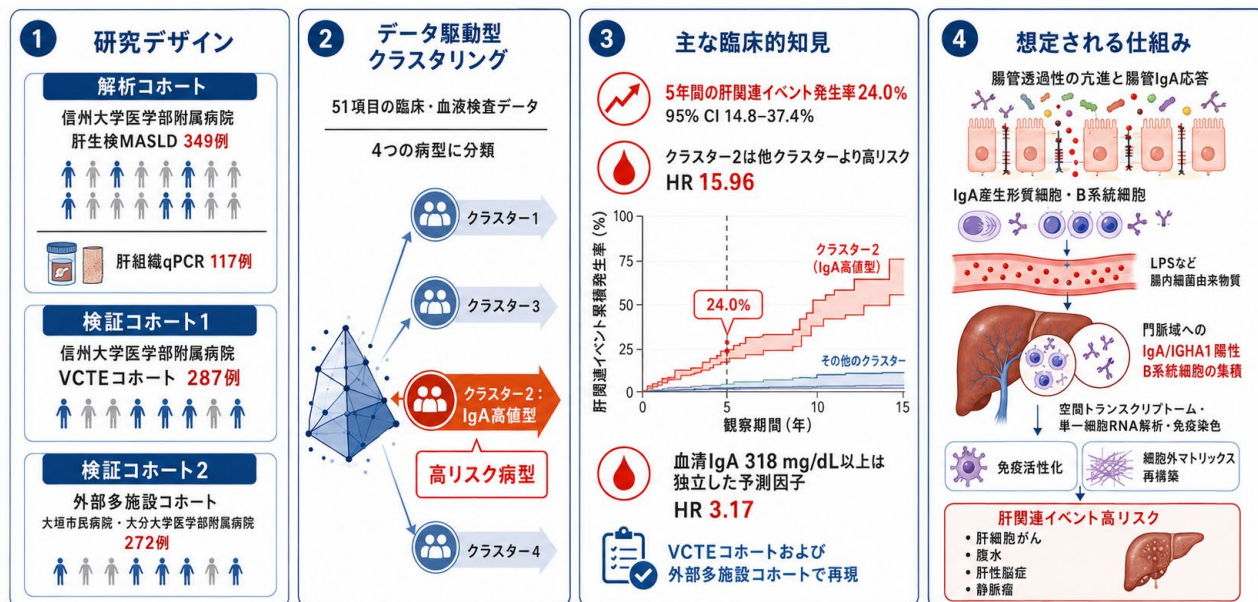
肝生検を行わず VCTE（振動制御一過性エラストグラフィ）で評価した信州大学の別コホート 287 例では、肝関連イベントを発症した患者の血清 IgA が有意に高値でした。また、大垣市民病院と大分大学医学部附属病院の外部多施設コホート 272 例でも、IgA 高値を特徴とする高リスク群が再現され、IgA 318 mg/dL 以上の患者で肝関連イベントが多いことが確認されました。

5. 肝臓の門脈域に IgA 産生細胞が集積

肝組織の IGHA1（IgA1 をコードする遺伝子）発現は線維化の進行とともに増加し、血清 IgA 値とも相関しました。空間トランスクリプトミクスでは、高度線維化肝で IGHA1 発現が増加し、主に門脈域に局在しました。単一細胞 RNA 解析では、IGHA1 は形質細胞を含む B 細胞系細胞に強く発現していました。IGHA1 高発現領域では、B 細胞受容体シグナル、細胞外マトリックス再構築、TGF- β 応答、血管リモデリング関連経路が活性化していました。

6. 腸管バリア機能と IgA 免疫活性化の関連

進行肝線維化を有する MASLD 患者では、対照群と比べて大腸粘膜・粘膜下層の IgA 陽性細胞が増加していました。また、腸管由来抗原への曝露を反映する EndoCAb IgG は、血清 IgA および肝内 IGHA1 発現と正の相関を示しました。これらの結果は、腸管透過性の亢進に伴う抗原刺激が、全身および肝内の IgA 関連免疫活性化につながる可能性を支持します。



! IgAが高いメタボ由来脂肪肝（MASLD）は、肝がんや肝硬変合併症のリスクが高い

MASLD: 肥満や糖尿病などの代謝異常を背景とする、いわゆる「メタボ由来の脂肪肝」

Kimura, Wakabayashi, et al. *Journal of Hepatology*

図1 研究の全体像（論文 Graphical Abstract）

【波及効果・今後の予定】

本研究は、従来の「肝線維化の程度」に加えて、「IgAを中心とする免疫活性化」という新たな軸から、MASLD 患者の将来的なリスクを評価できる可能性を示しました。特に、進行肝線維化と IgA 高値を併せ持つ患者は、肝がんや肝硬変合併症の発症リスクが高く、より慎重な経過観察が必要となる可能性があります。

また、腸管バリア機能、B 細胞系免疫応答、門脈域における免疫・線維化微小環境は、MASLD の病態を理解する上で重要な研究対象となる可能性があります。今後は、国内外の前向きコホートにおける再検証、IgA 高値をもたらす背景因子の解明、ならびに腸内細菌叢や腸管透過性との関連について、さらに検討を進める必要があります。

【用語解説】

用語	説明
MASLD	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）。肥満、糖尿病などの代謝異常を背景とする脂肪性肝疾患。
IgA	免疫グロブリン A。腸管や気道などの粘膜免疫で重要な役割を担う抗体。
肝関連イベント（LRE）	本研究では、肝がん、グレード II 以上の肝性脳症、入院を要する難治性腹水、治療を要する静脈瘤を指す。

用語	説明
VCTE	超音波を用いて肝臓の硬さを非侵襲的に測定する検査。FibroScanなどで用いられる。
空間トランスクリプトミクス	組織内の「どこで」どの遺伝子が発現しているかを位置情報とともに解析する技術。
単一細胞 RNA 解析 (scRNA-seq)	組織を構成する細胞を一細胞単位で解析し、各細胞の遺伝子発現を調べる技術。
EndoCAb IgG	腸内細菌由来エンドトキシンに対する抗体。腸管バリア機能や微生物由来抗原への曝露を評価する指標として用いられる。

【論文情報】

論文タイトル	IgA-Enriched Phenotype Predicts Liver-Related Events in MASLD (IgA 高値を特徴とする病型は MASLD の肝関連イベントを予測する)
掲載誌	Journal of Hepatology
公開日	2026 年 7 月 15 日 (オンライン先行公開)
DOI	10.1016/j.jhep.2026.06.044
PMID	42457042
研究支援	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・肝炎等克服緊急対策研究事業「肝線維化を規定する体質・分子機構の解明と新規治療基盤の構築」をはじめ、AMED (JP24fk0210125、JP256f0137007)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (JP22K20884、JP24K11087) および大分大学グローバル感染症研究センター (2024B11) の支援を受けて実施されました。
利益相反	本論文に関して申告すべき企業等との利益相反はありません。

【著者・所属】

木村 岳史 [1,2,3]*、若林 俊一 [1]*、岩垂 隆諒 [1]、近藤 翔平 [1]、奥村 太規 [1]、小林 浩幸 [1]、山下 裕騎 [1]、上條 優真 [1]、藤田 楓 [1]、中嶋 智之 [4]、内田 宅郎 [5,6]、山崎 智生 [1,7]、岩谷 舞 [4]、上原 剛 [4]、豊田 秀徳 [8]、熊田 卓 [9]、梅村 武司 [10]、田中 直樹 [3,11,12]

* 共同筆頭著者

- 1 信州大学医学部 内科学第二教室 (消化器内科)
- 2 信州大学医学部附属病院 肝疾患診療相談センター
- 3 信州大学バイオメディカル研究所
- 4 信州大学医学部附属病院 臨床検査部
- 5 大分大学グローバル感染症研究センター
- 6 大分大学医学部 消化器内科学講座

- 7 カリフォルニア大学サンディエゴ校 医学部
- 8 大垣市民病院 消化器内科
- 9 岐阜協立大学
- 10 信州大学医学部
- 11 信州大学大学院医学系研究科 国際医学研究推進学
- 12 信州大学医学部 国際交流推進室

【問い合わせ先】

下記の [at] は @ に置き換えてください。

〈研究内容に関する問い合わせ先〉

信州大学医学部 内科学第二教室（消化器内科）

木村 岳史（講師／信州大学医学部附属病院 肝疾患診療相談センター長）

〒390-8621 長野県松本市旭 3 丁目 1 番 1 号 Tel : 0263-37-2634

Email : t_kimura[at]shinshu-u.ac.jp

大垣市民病院

豊田 秀徳（院長）

〒503-8502 岐阜県大垣市南頬町 4 丁目 86 番地

Tel : 0584-81-3341 Fax : 0584-75-5715

大分大学グローバル感染症研究センター／大分大学医学部 消化器内科学講座

内田 宅郎（講師）

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地

Tel : 097-586-6193 Fax : 097-586-6194 Email : tuchida[at]oita-u.ac.jp

岐阜協立大学

熊田 卓（特任教授）

〒503-8550 岐阜県大垣市北方町 5 丁目 50 番地

Tel : 0584-77-3511 Fax : 0584-81-7807 Email : takashi.kumada[at]gmail.com

〈報道に関する問い合わせ先〉

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel : 0263-37-3056 Email : shinhp[at]shinshu-u.ac.jp

大垣市民病院 事務局庶務課

課長 浅井 健弥 Tel : 0584-81-3341 Fax : 0584-75-5715

国立大学法人大分大学 総務部総務課広報係

河野 美香 Tel : 097-554-7376 Email : koho[at]oita-u.ac.jp

岐阜協立大学 総務企画課

大江 春彦 Email : ooe[at]gku.ac.jp

