

研究報告書  
令和2年度：A課題

2023年6月10日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学

住 所 1130033 東京都文京区本郷 7-3-1

研究者氏名 工藤洋太郎

(研究課題)

癌由来代謝産物に注目した肝がん微小環境における肝星細胞活性化の分子メカニズム

令和3年1月22日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景と目的】

肝細胞がんの多くは慢性肝障害を背景に発生する。障害肝組織では実質細胞である肝細胞と間質細胞である星細胞や血球系細胞が形成する微小環境ががんの発生、進展に重要な役割を担っていることが近年明らかとなってきている。直接的あるいは液性因子を介した細胞間コミュニケーションががん促進的ないし抑制的な微小環境の形成に寄与するメカニズムを解明することは肝細胞がん診療向上に発展しうる重要な研究テーマといえる。本研究では慢性肝障害と共に近年増加している脂肪肝に代表される代謝変化が肝微小環境に及ぼす影響について検討を加えることを目的とする。

【方法と結果】

代謝変化を含む細胞外環境を細胞内シグナルに変換する際に細胞膜に存在する輸送タンパクが重要であろうと考えた。臨床的に影響の大きい輸送タンパクを同定するために、輸送タンパク群(617分子)のうち、公開されている肝細胞がん患者のトランスクリプトームデータを用いて肝細胞がん術後の予後に有意に関連性のある分子を抽出した。7分子が術後全生存期間の悪化に有意に関連性を認めたため、最もハザード比の高い輸送タンパクXに注目した。背景肝組織の分子Xの発現量で2群に分けたところ高発現群は術後全生存期間が有意に短いだけではなく、術後2年以上経過してからの肝発がん（いわゆる後期再発）イベントにも有意に関連性を示した（図1）。後期再発は背景肝組織の発がんポテンシャルを反映していると

考えられており、この結果は肝組織における分子 X と肝がん促進的な微小環境形成との関連性を示唆するものであった。

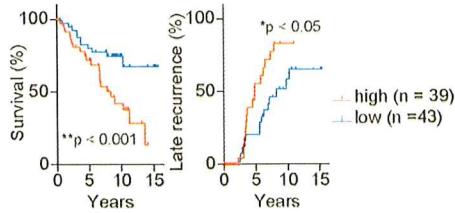


図 1

自施設における非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)患者の肝生検組織をもちいて分子 X の臨床的意義についての検証も加えたところ、分子 X の遺伝子発現量(RNA-seq)は肝組織の線維化ステージ(F 分類)と有意な正の相関を示し、発がん症例では背景肝組織における高発現を認めた(図 2)。

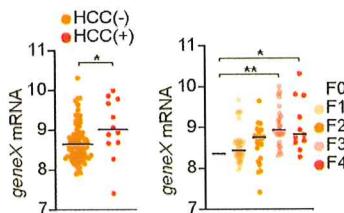


図 2. 脂肪肝症例の遺伝子 X 発現量.

脂肪肝において線維化の程度は肝発がんの最も大きな危険因子であり、分子 X が脂肪肝を背景とした高い発がんポテンシャルと関連性があることがわかった。

次に分子 X ががん促進的な微小環境形成の原因となりえるか検討するために、培養肝細胞に分子 X を高発現させて表現型の解析をおこなった。分子 X 高発現肝細胞は脂肪酸添加による脂肪滴形成が促進した(図 3)。分子 X の阻害剤存在下ではこの脂肪化促進作用は消失したことから、分子 X は脂肪酸による脂肪化を促進することがわかった。

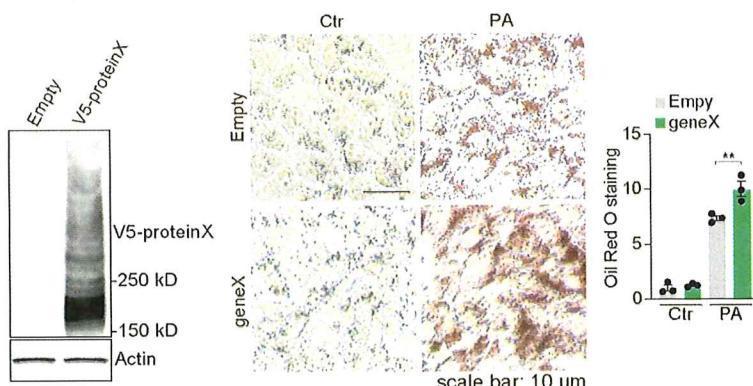
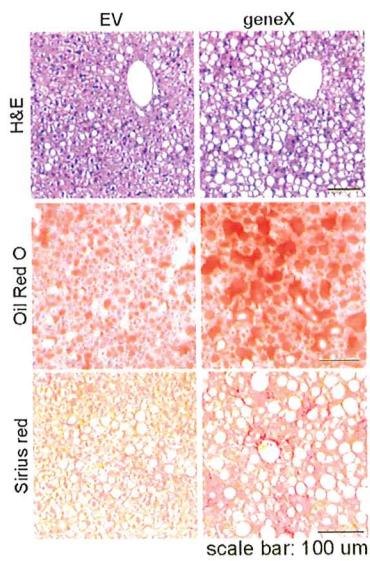


図 3. 分子 X を強制発現した肝細胞のパルミチン酸 (PA) 添加による脂肪滴形成

最後に培養細胞で確認できた分子 X による脂肪滴形成促進の表現型を生体内でも確認するために、マウスに AAV をもちいて分子 X を導入し食餌性脂肪肝を誘導させて肝組織を解析したところ、分子 X の導入により脂肪肝が悪化しそれに伴って肝線維化の悪化も見られた(図 4)。



### 【考察】

ヒト肝がん患者の予後不良因子としてスクリーニングした分子Xは、肝組織において脂肪肝形成促進を介して肝線維化を惹起することがわかった。その分子機序や治療標的となりうるかについてはさらなる検討が必要と考える。

### 【謝辞】

本研究の立ち上げにあたり多大なるご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。