

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：肥満誘導性肝がんの微小環境における脂質代謝物を標的とした治療戦略
2. 研究開発代表者： 大谷直子（東京理科大学・理工学部・応用生物科学科）
3. 研究開発の成果

研究の背景

近年、ワクチンの開発やウイルス性肝炎治療薬の開発により、ウイルス性肝がん患者数は減少に転じている一方で、脂肪肝肝炎を背景とする肥満誘導性肝がん（Non-alcoholic steatohepatitis—NASH を素地とする肝がん）は増加傾向が著しく、20~30年後には、NASH 肝がんが肝臓がんの大半を占めると予測されている。従って、肥満誘導性肝がんの予防法や治療法開発は非常に重要である。申請者らの先行研究において、肥満にともない増加したグラム陽性腸内細菌の代謝物、デオキシコール酸が肥満誘導性肝がんの発症を促進することを明らかにした（Yoshimoto et al. 2013 Nature）。一方で、脂肪肝を伴わない場合よりも脂肪肝を伴う背景で肝がんが著しく発症することから、肝臓のがん微小環境における脂質の蓄積が肥満誘導性肝がんを促進するもうひとつの要因である可能性が示唆された。肥満誘導性肝がんの腫瘍部においては著しい脂質の蓄積が認められ、詳細を検討した結果、以下の知見より、腫瘍部の肝星細胞で肥満誘導性に増加するグラム陽性腸内細菌成分による TLR2 を介する炎症シグナル経路がシクロオキシゲナーゼ 2（COX2）を活性化し、肝がん進展に関与することが明らかになった。

1 TLR2 を介する炎症シグナル経路が肥満誘導性肝がんの進展に関与する

腸内細菌の成分による肝がんの進展作用については、四塩化炭素を用いた肝線維化を介して肝がんを発症するマウスモデルで、TLR4 を介する経路が重要であることが知られている。しかし、我々が解析している肥満誘導性肝がんの実験系では、TLR4 のノックアウトマウスではかえって肝腫瘍数が増加し、TLR4 を介する経路は腫瘍促進には働いておらず、TLR2 のノックアウトマウスで肝腫瘍形成数が減少したことから、TLR2 を介する経路が腫瘍の進展に重要であることが示唆された。TLR2 は肝星細胞に発現しており、培養肝星細胞にグラム陽性菌の細胞壁成分、リポタイコ酸を添加すると、COX2 の発現が上昇することがわかった。このことから、TLR2 を介する経路が COX2 を活性化する可能性が示唆された。

2 シクロオキシゲナーゼ 2（COX2）を介する経路が肥満誘導性肝がんの進展に関与する

また、脂質が多く蓄積する腫瘍部では COX2 の発現が著しく高まっており、脂肪酸の一種であるアラキドン酸の COX2 による代謝物、プロスタグランジン類、PGD2, PGE2, PGF2-alpha 等が多く蓄積していることがわかった。COX2 やその代謝産物であるプロスタグランジン PGE2 が、大腸がんや胃がんなどの消化管がんの発症・進展に重要であることは知られている。実際にヒトの疾患においても、大腸がんや大腸ポリープなどで、COX2 インヒビターが発症・進展予防に有効であるとの報告がある。しかし COX2 の肥満誘導性肝がんに対する作用については十分には明らかになっていない。そこで、肥満誘導性肝がんに対する COX2 の働きを調べるため、COX2 インヒビター、セレコキシブを肥満誘導性肝がん誘発のモデルマウスに、30 週間の誘発期間のうち期間終盤の 8 週間投与する実験を行い、COX2 経路の阻害が、肥満誘導性肝がんの抑制に有効かどうか検討した。その結果、セレコキシブ投与により、腫瘍の形成数が約半数ほどに有意に減少することが明らかになり、肥満誘導性肝がんにおいても COX2 が腫瘍促進的に働く可能性が示唆された。次に腫瘍部で蓄積していたプロスタグランジン類、PGD2, PGE2, PGF2-alpha が肝がん細胞の増殖を促進させるかどうか検討した。マウス肝がん細胞株 Hepa1-6 細胞やヒト肝がん細胞株 HepG2 細胞を用いて、培養系にて各 PG を添加し、肝がん細胞の増殖能を増加させるかどうか検討した。しかし、この細胞株においては増殖性に変化はなかった。今後、他の細胞株においても PG の効果を調べる予定である。