

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： C型肝炎から発がんに至る病態進展の解明とその制御に関する研究
2. 研究開発代表者： 金子 周一（金沢大学医薬保健研究域医学系）
3. 研究開発の成果

本研究は3年間の計画で行われた。当初の計画どおりに進捗し、その成果を研究者ごとに下記に記載した。

・**研究開発代表者(金子周一)** HCVを発現するトランスジェニックマウス FL-N/35(HCV Tg)と線維化モデルである PDGF-C トランスジェニックマウスを掛け合わせた。線維化の進行とともに腫瘍数、腫瘍径の増大を認め、生存期間の有意な短縮が認められた。これに関係する遺伝子として Sema6a を同定した。四塩化炭素線維化モデル CD271 陽性細胞モデルにおいても Sema6a が HCV と線維化が関連するがんの治療標的であることを示した。

・**研究開発分担者(本多政夫)** HCV Tg に動脈硬化高脂肪 (Ath+HF) 食を投与したモデルマウスを用いて pyruvate kinase, muscle 遺伝子が発がんにおいて重要であることを明らかにした。HCV Tg/IL28B KO において腫瘍発生の増加が認められ IL28B (IFN λ) の抗腫瘍効果が示された。これらの分子は治療の標的となることが示唆された。

・**研究開発分担者(出澤真理)** Muse 細胞は albumin 陽性の細胞として肝臓内に生着すること、血管に投与されたのち、傷害された肝組織を認識し、生着の後、胚葉を超えて中胚葉から内胚葉系の自発的分化を行うと思われること、肝組織を構成する細胞に分化すると考えられることを明らかにした。Muse 細胞を肝炎、肝がんの治療に用いることができると考えられた。

・**研究開発分担者(坂元亨宇)** エラスチンは発がんリスクの指標として有用であった。OATP1B3 の発現は Wnt/ β -catenin 標的遺伝子群との発現との間に強い関連があった。CAP2 の発現亢進が悪性度の指標として有用である事が示された。

・**研究開発分担者(増富健吉)** 肝がん由来細胞株および患者由来肝細胞がんを用いて TERT タンパク発現量と RdRP 活性が相関していることを明らかにした。肝がんにおいて、TERT-RdRP 阻害により個体レベルで抗腫瘍効果の有無を検討するための POC が得られた。

・**研究開発分担者(日野啓輔)** HCV コアタンパクがミトファジーを抑制することを明らかにした。鉄キレート剤によりミトファジーが回復することで肝脂肪化が改善し、肝腫瘍発生を抑制することを明らかにした。DPP4 阻害剤は NK 細胞の走化性を亢進させ、ヌードマウス肝腫瘍 xanograft モデルにおいて腫瘍増大を抑制することを示した。これらは治療の標的となりうると考えられた。

・**研究開発分担者(加藤宣之)** HCV が長期に複製することによって生じる HCV の遺伝的変動や宿主遺伝子の発現変動を解析し、顕著な発現低下を示す CPB2 と BASP1 を得た。これらの分子は発がん治療の標的となりうると考えられた。

・**研究開発分担者(堀田 博)** HCV NS5A タンパク質の新規結合宿主因子としてメチル基転移酵素 SMYD3 を同定した。両者の結合責任領域を明らかにするとともに、この結合が AP-1 を介したシグナル伝達を増強することを示した。スタチンが HCV の粒子放出を著しく促進し ERK5 の活性化が関与していることを明らかにした。HCV 感染における MAP キナーゼ経路の活性化が HCV による発がんを考える上で重要であることを示した。

・**研究開発分担者(齋藤英胤)** 転写因子 Nrf2 によって標的遺伝子群が恒常的に活性化しており代謝亢進状態を維持するとともに、酸化ストレスを抑えることで HCV 持続感染が成立していると考えられた。Nrf2 阻害剤である Brusatol を加えると、細胞内脂肪量の減少とともに持続感染 HCV も著明に減少し、その細胞増殖が著明に抑制された。Brusatol は肝細胞がん抑制作用とともに、HCV 感染抑制作用を有すると考えられた。