

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ウイルス肝炎を含む代謝関連肝がんの病態解明及び治療法の開発等に関する研究
2. 研究開発代表者： 小池 和彦（国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学教授）
3. 研究開発の成果

- ・研究開発代表者（小池和彦）：①班全体研究として、日本における非 B 非 C 型肝炎の実態調査の詳細調査を開始した。既に構築されている全国 53 施設からなる非 B 非 C 肝細胞癌の疫学研究ネットワークに対して、非 B 非 C 肝細胞癌の追加調査協力を要請した。既に症例登録用のサーバーを構築し、随時症例蓄積を開始した。②糖尿病患者における非 B 非 C 型肝炎発生の状況を知るために、糖尿病登録 cohort に関する臨床研究を倫理委員会で承認を受けた。現在、データを集積中である。

- ・研究開発分担者（岡上 武）：132 例の NAFLD（うち 91 例が NASH）を対象に 261 種の血中因子を定量した。各々につきモジュールを代表する 2 因子もしくは 3 因子を選択し、NASH の診断と線維化 stage のマーカーとした。FM-NASH index, FM-fibro index として報告した NAFL と NASH を容易に確実に鑑別できる biomarker を見出した。

- ・研究開発分担者（橋本悦子）：steatohepatitic(SH)-HCC に関し、典型例に関する客観的診断基準案を提起した。典型的 SH-HCC40 例を抽出し、非 SH-HCC をコントロールとして、免疫組織化学を含む病理組織学的検討のための切片および染色の準備を行った。

- ・研究開発分担者（川口 巧）：DPP4 阻害剤を投薬することにより、NASH 関連肝癌マウスモデルの腫瘍径と個数が減少した。腫瘍細胞の糖・核酸代謝を制御することで、肝癌の増殖に抑制的に作用することが明らかとなった。

- ・研究開発分担者（田中真二）：摂食中枢に異常を持つ肥満 NASH マウス（MC4R ノックアウト）から発生した肝癌のマイクロアレイ解析を施行した。我々が蓄積した臨床検体ヒト肝癌 185 症例のマイクロアレイデータとの比較解析を行った結果、肥満 NASH マウス肝癌とヒト代謝性肝癌に高い相同性を検出した。

- ・研究開発分担者（松浦善治）：HCV 感染で誘導される LC3 の Lipidation は選択的オートファジー経路に依存する。

- ・研究開発分担者（勝二郁夫）：HCV NS5A による HNF-1 α の選択的分解機構の仕組みを解析した。

- ・研究開発分担者（鈴木哲朗）：イメージング質量分析法を利用して、HCV 感染キメラマウス肝組織中の脂質分子種発現変動を解析した。

- ・研究開発分担者（保坂哲也）：エンテカビル投与中の B 型慢性肝疾患約 600 例において、1 日アルコール摂取量 20g 以上の群で有意に肝発癌率が高率であった。

- ・研究開発分担者（森屋恭爾）：マウス実験において、一定量のアルコールを分割あるいは連続投与などの投与方法を変化させても、投与後長期にわたり血中 redox 変化が継続することを確認した。

- ・研究開発分担者（建石良介）：自施設の非 B 非 C 肝癌のコホートをを用いて、C 型肝炎との比較から種々の特徴を明らかにした。

- ・研究開発分担者（植木浩二郎）：新規に同定した ER ストレス制御分子 Sdf2l1 が ERAD を促進することによって、ER ストレスを終息させることを明らかにした。

- ・若手研究者として登用している者に対して、フィールドワークを通じて現地の感染流行状況と環境上の問題を認識させた。リサーチ・レジデントに対して、モデルマウスの実験を通じて MALC の病態に関する分子生物学的知識を習得する機会を与えた。