

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：非炎症性肝がんに関与する微小環境の解明に基づく病態関連マーカーと治療法の開発
2. 研究開発代表者：考藤達哉（国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター）
3. 研究開発の成果

### ・研究開発代表者

1. 肝がん患者の切除肝組織の癌部、肝硬変部、正常肝部から線維芽細胞の分離培養系を確立した。
2. 肝がん関連線維芽細胞(CAF)は IL-6, IL-8, CCL2 を高産生し、肝癌細胞株の浸潤能を亢進させた。
3. CAF の活性に関与する遺伝子候補を網羅的遺伝子発現解析で同定した。

### ・研究開発分担者(溝上 雅史)

全国ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを構成する NCGM バイオバンクを整備した。

### ・研究開発分担者(調 憲/吉住 朋晴)

切除肝から星細胞(HSC)、macrophage を分離し、糖化蛋白(M2BP)の HSC 活性化能を明らかにした。

### ・研究開発分担者(武冨 紹信/横尾英樹/深井 原)

切除肝組織から正常肝細胞、線維芽細胞を分離し、長期間維持可能な初代培養系を樹立した。

### ・研究開発分担者(是永 匡紹)

NASH モデルマウス(STAM)を用いて、肝臓での鉄蓄積が脂肪肝、肝線維化を亢進することを見出した。

### ・研究開発分担者(奥野 海良人/吉見立也)

1. HPLC を用いたトリプトファンとその代謝産物キヌレニンの短時間同時定量法を確立した。
2. 半導体イオンイメージセンサと磁気ビーズによるハイスループット miRNA 検出系の基盤を確立した。

### ・研究開発分担者(辻 典子)

STAM マウス(脂肪肝モデル)に乳酸菌を摂食させると、肝炎と線維化が軽減することを明らかにした。

### ・研究開発分担者(河上 裕/地主 将久)

腫瘍関連マクロファージに発現する TIM-3/TIM-4 の腫瘍免疫抑制と薬剤耐性獲得機能を明らかにした。

### ・研究開発分担者(金井 弥栄)

1. 網羅的エピゲノム解析(Infinium)や ChIP-seq 解析によって、病因により肝組織 DNA メチル化プロファイルが異なること、炎症消退後も維持されるエピゲノム異常があることを明らかにした。
2. 代表者が樹立した CAF のエピゲノムプロファイルを明らかにするために、Infinium 解析を実施した。

### ・研究開発分担者(杉山 真也)

切除肝組織のがん部と非がん部から単一細胞分離し、インデックス処理後に RNA-seq 解析を実施した。

### ・研究開発分担者(竹原徹郎)

1. 高脂肪食負荷マウスにおいて、DNase II の脂肪性肝疾患の病態進展への関与を明らかにした。
2. 肝細胞特異的 Mcl-1KO マウスの肝細胞において、ミトコンドリア障害が存在することを確認した。

### ・研究開発分担者(岡本 徹)

1. USP15 欠損マウスにおける肝臓での脂質、胆汁酸は、低値であることを明らかにした。
2. USP15 の欠損肝癌細胞株はマウスでの腫瘍形成能が低下することを明らかにした。

### ・研究開発分担者(木村 公則)

1. マウスモデルにおける肝硬変進展に伴って Wnt/ $\beta$ -catenin 経路が肝で活性化することを確認した。
2. 四塩化炭素/胆管結紮誘導肝線維化モデルにおいて、CBP/ $\beta$ -catenin 阻害剤は線維化を抑制した。
3. CBP/ $\beta$ -catenin 阻害剤は初代培養星細胞の活性化を抑制した。

4. その他