

令和5年5月15日

各報道機関文教担当記者 殿

C型肝炎ウイルス排除後の肝発がんに寄与する 新規遺伝子を発見！

金沢大学医薬保健研究域保健学系の本多政夫教授，金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学博士課程の西川昌志医師，同研究科の岡田光特任准教授，医薬保健研究域医学系の山下太郎教授，医薬保健学総合研究科の金子周一特任教授らの研究グループは，**C型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus: HCV (※1)) 排除後の肝発がんに寄与する新規遺伝子を発見しました。**

HCVは肝臓に持続感染し，慢性肝炎や肝細胞がんの誘因となります。以前のインターフェロン (Interferon: IFN (※2)) 治療ではHCVを完全に排除するウイルス学的持続陰性化 (Sustained Virological Response: SVR (※3)) は約半数程度に得られるのみでしたが，現在の直接作用型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals: DAAs (※4)) により極めて高いSVRを達成できるようになりました。しかし，SVR達成により肝発がんのリスクは減少するものの，依然として肝発がんが起こる症例が認められ，SVR後になぜ肝発がんが起こるのかは不明です。本研究グループはSVR達成後の肝臓サンプルを用いた網羅的メチル化解析から，SVR後の肝発がんに寄与する機能未知の膜貫通型タンパク遺伝子；TMEM164 (Transmembrane Protein 164) を同定しました。TMEM164は主に血管内皮細胞で発現し，その発現の増強は肝線維化進行や肝がん手術症例の無再発生存率や予後と有意に関連していました (図1)。TMEM164は血管内皮細胞では，血流によって生じるシェアストレス (※5) により誘導され，小胞体ストレス (ER ストレス) 応答 (※6) を促していました。以上より，TMEM164を「シェアストレス誘導 ER ストレス関連膜蛋白」 (Shear stress-induced transmembrane protein associated with ER stress signaling: SHERMER) と名付けました。このように本研究グループは，C型肝炎ウイルス排除後の肝発がんに寄与する新規膜貫通型タンパク遺伝子 SHERMER を同定することに成功しました。

これらの知見は，将来新たな発がん機序の解明や血管内皮を標的にした診断薬や治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究成果は，2023年5月3日に「*Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*」のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

HCVは、全世界で約7,100万人が感染しているといわれ、そのうち日本では、約100万人（およそ100人に1人）が感染していると推定されています。HCVの持続感染により慢性肝炎から肝硬変、さらには肝細胞がんへと進展する可能性があります。以前のIFN治療ではSVR達成率が40～50%でしたが、現在DAA内服治療により極めて高いSVR達成率が得られるようになりました。SVR達成によりHCVが排除されているため、慢性炎症を抑制することができ、肝発がんを大幅に抑制することができます。

近年、SVR状態になっても、肝発がんを起こすケースが増加傾向にあります。しかし、HCVが排除された後での肝発がんに至る原因については明らかではありませんでした。

【研究成果の概要】

本研究グループは、正常症例、C型慢性肝炎症例、SVR達成後のC型慢性肝炎症例、SVR達成後の肝がん症例から採取した肝臓サンプルを用いて網羅的メチル化アレイ解析を行いました。その結果、膜貫通タンパク質No.164遺伝子(TMEM164)が、SVR達成後の肝がん症例において脱メチル化していることを発見しました。TMEM164は主に肝の血管内皮細胞、活性化星細胞、一部の毛細血管化した肝類洞内皮細胞で発現していました。TMEM164の発現は、肝線維化進行や肝がん手術症例の無再発生存率や予後と有意に関連していました。肝類洞内皮細胞株(TMNK1)(※7)を用いた検討では、TMEM164はシェアストレスにより誘導され、ERストレスシャペロン分子GRP78/BiPと結合していました。さらにATF6を介したERストレスシグナルを促進することによって、IL6/STAT3シグナルを活性化していました(図2)。以上の結果から、TMEM164を「Shear stress-induced transmembrane protein associated with ER stress signaling: SHERMER」と名付けました。SHERMERノックアウトマウスでは、四塩化炭素負荷による肝線維化が軽減されました。TMNK1にSHERMERを過剰発現させた肝腫瘍移植モデルでは、腫瘍の増大が認められました。このように本研究グループは、C型肝炎ウイルス排除後の肝発がんに寄与する新規遺伝子を同定することに成功しました。

【今後の展開】

本研究により、新たな発がん機序の解明、血管内皮を標的にした診断薬や治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援を受けて実施されました。

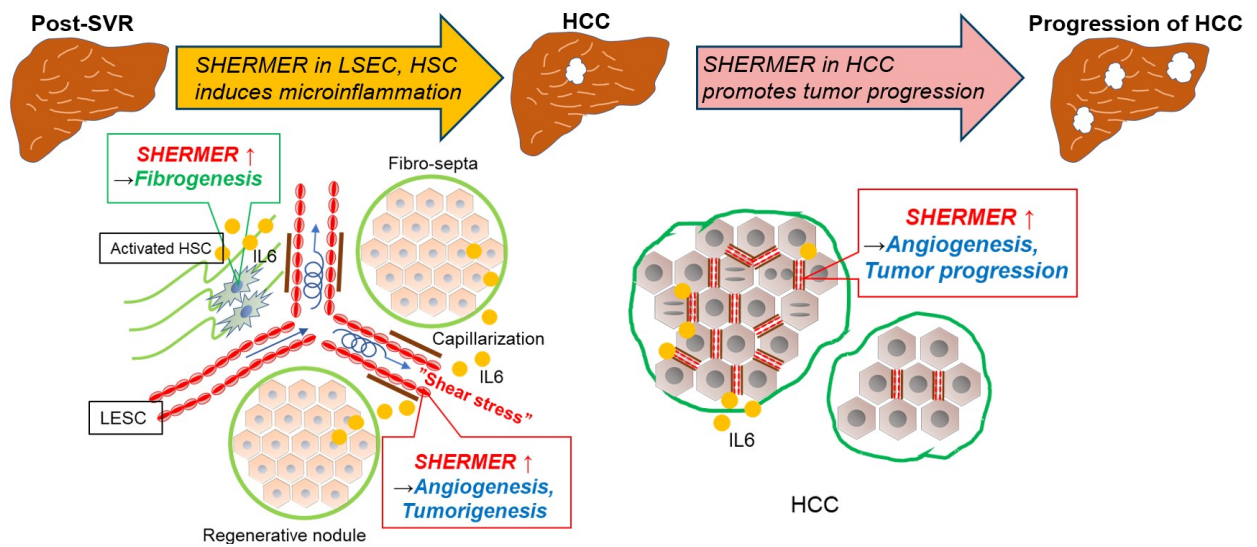


図 1

SHERMER は主に肝の血管内皮細胞，活性化星細胞，一部の毛細血管化した肝類洞内皮細胞で発現していました。SHERMER の発現は肝線維化進行と関連していました。また，肝がん組織における SHERMER の発現は肝がんの予後不良と関連していました。

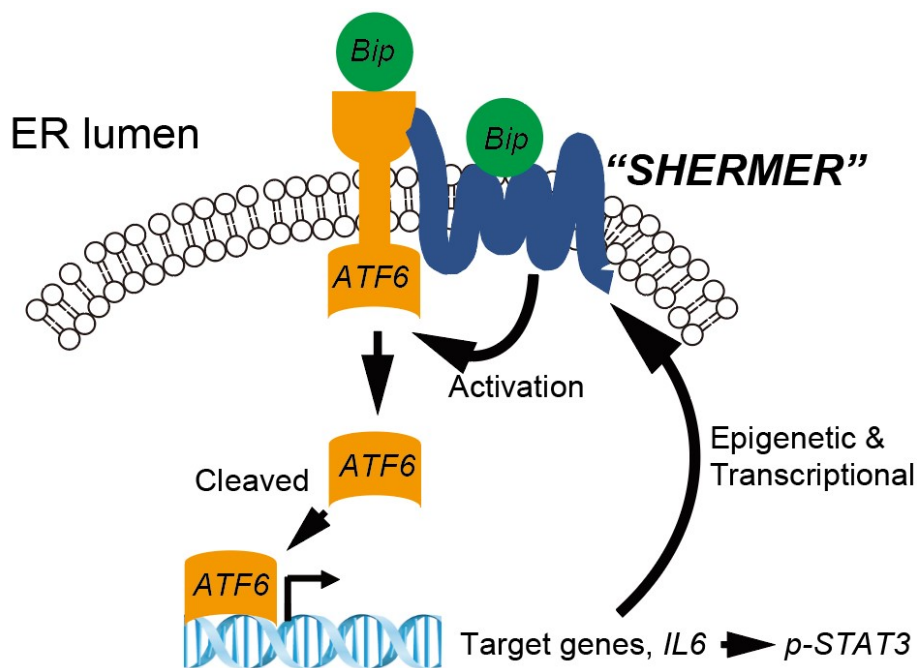


図 2

SHERMER はシェアストレスにより誘導され，ER ストレスシャペロン分子 GRP78/BiP と結合していました。さらに ATF6 を介した ER ストレスシグナルを促進することによって，IL6/STAT3 シグナルを活性化していました。

【掲載論文】

雑誌名：Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology

論文名：Identification of a transmembrane protein involved in shear stress signaling and hepatocarcinogenesis after a sustained virological response to hepatitis C virus

(C 型肝炎ウイルスに対するウイルス学的持続陰性化後のシェアストレスシグナルと肝発癌に關与する膜貫通型タンパク質の同定)

著者名：Masashi Nishikawa, Hikari Okada, Kazunori Kawaguchi, Tetsuro Shimakami, Kouki Nio, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Motoko Sasaki, Shuichi Kaneko, Taro Yamashita, Masao Honda.

(西川昌志, 岡田光, 川口和紀, 島上哲朗, 丹尾幸樹, 荒井邦明, 山下竜也, 佐々木素子, 金子周一, 山下太郎, 本多政夫)

掲載日時：2023 年 5 月 3 日にオンライン版に掲載

DOI：10.1016/j.jcmgh.2023.04.006.

URL：[https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X\(23\)00060-7/fulltext](https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X(23)00060-7/fulltext)

【用語解説】

※1 HCV (Hepatitis C virus)

1989 年カイロン社により同定されたフラビウイルス科に属する RNA ウイルス。HCV に感染すると約 70% の人が持続感染者となり、慢性肝炎、肝硬変、肝がんへと進行する。

※2 IFN (Interferon)

哺乳動物におけるサイトカインファミリーの一種で、当初はウイルス感染を抑制する因子として同定された。IFN とリバビリンの併用療法で約半数の症例で HCV の完全排除が行われる。

※3 SVR (Sustained Virological Response)

ウイルス学的持続陰性化。HCV の治療により、血液中のウイルスが陰性化しても、治療後に HCV の再増殖が認められる例が存在する。治療後 12 週後にも HCV の陰性化が持続していれば、HCV の再燃はないことから、完全に排除されたと判定される。この状態をウイルス学的持続陰性化 (SVR) という。

※4 DAAs (Direct Acting Antivirals)

直接作用型抗ウイルス剤。IFN と異なり直接、HCV を標的とする目的で開発された創薬。第 3 世代 DAAs は副作用が少なく、100% に近い SVR 率を達成できるようになった。

※5 シェアストレス

血管壁には、常に血行力学的応力として、血圧による血管壁に垂直に作用する力 (stretch) と、血流による血管内腔表面の接線方向に作用する力、壁ずり応力 (wall shear stress) が作用している。内皮細胞が受けるそれらのストレスをシェアストレスという。シェアストレスには血液の粘性と血流の速度が関連し、血管内皮細胞を血流の方向に歪ませる。シェアストレスにより内皮細胞の機能変化が生じる。

※6 小胞体ストレス (ER ストレス) 応答

小胞体で変性タンパク質が蓄積することによって引き起こされるストレス応答。PERK (PKR-like endoplasmic reticulum kinase) 経路, IRE1 (Inositol requiring 1) 経路, ATF6 (Activating transcription factor 6) 経路が知られている。

※7 TMNK1 (Immortalized human-liver endothelial cell line with SV40T and hTERT)

SV40 と hTERT で不死化したヒト肝類洞内皮細胞。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

本多 政夫 (ほんだ まさお)

TEL : 076-265-2601

E-mail : mhonda@m-kanazawa.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部保健学支援課企画総務係

幸松 侑子 (こうまつ あつこ)

TEL : 076-265-2506

E-mail : t-hsomu@adm.kanazawa-u.ac.jp