

令和元年6月19日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09352

研究課題名(和文)臓器間ネットワーク制御を介した革新的メタボ肝発癌予防法の開発

研究課題名(英文) Development of the innovative chemopreventive strategy for metabolic syndrome-related liver carcinogenesis by targeting multiple organ network

研究代表者

清水 雅仁 (Shimizu, Masahito)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90402198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究にて、レチノイドシグナルの活性化や糖尿病治療薬SGLT-2阻害剤が、NASH・肥満・生活習慣病関連肝腫瘍形成を抑制することを明らかにした。また、高用量ループ利尿剤の使用が、肝硬変患者の骨格筋量減少と予後悪化に関連すること、インスリン抵抗性および内臓脂肪の増加が、肝癌根治的治療後の再発リスクを増加させることを報告した。これらの研究成果は、肝臓、骨格筋、内臓脂肪等で形成される臓器間ネットワークの制御がメタボ肝発癌の予防に繋がる可能性、さらに同ネットワークにおける「肝・筋・脂肪相関」の異常、特にインスリン抵抗性が、肝硬変・肝癌患者の予後に大きく関与している可能性を示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝臓、骨格筋、内臓脂肪等はそれぞれが独立した臓器ではなく、生体内においてネットワークを形成している。本研究は、標的臓器(肝臓)のみではなく、肥満・生活習慣病によって惹起された臓器間ネットワークの異常・恒常性の破綻にアプローチして肝発癌予防を実践するという、斬新かつ独創的なコンセプトに基づいた研究である。肥満や糖尿病、生活習慣病が大きな社会問題である現在、これらの病態や非アルコール性脂肪肝炎を背景とする肝細胞癌は増加している。肝臓をエネルギー代謝臓器間ネットワークの中心臓器として行った本研究の成果は、社会・国民が大きな期待を寄せるメタボ肝癌の有益な診断・治療法の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：The results of the present study showed that both activation of retinoid signaling and inhibition of sodium glucose transporter-2 were effective ways to suppress non-alcoholic steatohepatitis-, obesity-, and lifestyle disease-related liver tumorigenesis. This study also revealed that a higher dose of loop diuretic use was associated with more rapid skeletal muscle depletion and poor survival in patients with liver cirrhosis. In addition, increased visceral fat volume and insulin resistance raised the risk for recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. These findings may suggest that the control of the organ network composed of liver, skeletal muscle, and visceral fat is effective way to suppress metabolic syndrome-related liver carcinogenesis. Moreover, abnormality of the network, especially insulin resistance, is significantly associated with poor prognosis of patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

研究分野：消化器内科

キーワード：メタボ肝癌 臓器間ネットワーク 生活習慣病 非アルコール性脂肪肝炎 核内受容体RXR レチノイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性肝疾患を発生母地として、高率かつ一定の割合で発癌・治療後再発をきたす肝細胞癌の予後は極めて不良である。したがって、肝発癌の高度危険群に対して積極的な臨床介入を行い、癌化学予防(cancer chemoprevention)を実践することは、慢性肝疾患・肝細胞癌患者の予後改善に繋がる。近年、肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの多量摂取に加え、肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病に関連した様々な病態が、肝細胞癌の発癌・進展に深く関与していることが明らかになってきている。特に、生活習慣病患者に合併しやすい非アルコール性脂肪肝炎(NASH: nonalcoholic steatohepatitis)は、慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌へ進展することが報告されている。生活習慣病は大きな社会問題であり、本疾患や NASH を背景とする肝細胞癌(メタボ肝癌)の増加が危惧される状況において、有効なメタボ肝発癌予防法(薬)の開発が求められている。

2. 研究の目的

肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病を背景とした肝細胞癌(メタボ肝癌)が増加している。生活習慣病の本態である内臓脂肪や異所性脂肪における慢性炎症は、肝発癌に深く関与している可能性がある。本研究は、1 内臓脂肪のみならず肝・膵・骨格筋等における異所性脂肪の蓄積・炎症と、それによって惹起される様々な分子異常が肝発癌過程に及ぼす影響を明らかにし、2 これらの臓器間ネットワークの異常(恒常性の破綻)を改善・制御する、まったく新しいメタボ肝発癌予防法(薬)を開発することを目標とする。

3. 研究の方法

本研究では、まず生活習慣病・NASH 関連肝発癌動物モデルの sample を解析することで、これらの病態・発癌機序において鍵を握る臓器間ネットワークの分子(遺伝子・蛋白・シグナル)異常を明らかにする(肝臓のみならず、消化管、膵、内臓脂肪、骨格筋についても解析する)。また、これら分子異常が、生活習慣病・NASH 合併肝癌患者の臨床検体でも観察されるか検討する。さらに、各種薬剤(特に生活習慣病改善薬)が、さまざまな臓器間におけるこれらの分子異常を改善・制御することで肝発癌を抑制するか基礎研究をすすめる。基礎研究で得られた結果は、臨床データベースに随時 feedback し、最終的には、生活習慣病関連分子異常を標的とした新規肝発癌予防法(薬)の開発をめざす(臨床介入試験の準備をすすめる)。

4. 研究成果

本研究では、肝臓、骨格筋、内臓脂肪等で形成される臓器間ネットワークの制御を介したメタボ肝発癌予防法の開発をめざしている。昨年度までに、レチノイドシグナルの活性化が NASH 関連肝腫瘍形成を抑制することを報告してきたが、当該年度の基礎研究の成果として、合成レチノイドが MYCN 陽性 liver cancer stem cell を標的とすることで肝発癌を抑制することを明らかにした(Proc Natl Acad Sci USA. 2018)。本件研究成果は、レチノイド関連シグナルの制御が、(肥満・生活習慣病関連も含めた)肝発癌の抑制をめざす上で重要な target であることを改めて示すものである。また糖尿病治療薬 SGLT-2 阻害剤 Tofogliflozin が肥満・糖尿病関連肝腫瘍形成を抑制することも報告した(Oncotarget. 2017) また臨床研究の成果としては、NASH を含めた慢性肝疾患患者のデータベースの充足をはかり、高用量ループ利尿剤の使用は肝硬変患者の骨格筋量減少と予後悪化に関連すること(Hepatology Res. 2019)、インスリン抵抗性および内臓脂肪の増加は、肝細胞癌根治的治療後の再発リスクを増加させること(Int J Mol Sci. 2019、Oncotarget. 2018)を明らかにした。これらの研究成果は、臓器間ネットワークにおける「肝・筋・脂肪相関」の異常、特にインスリン抵抗性が、肝硬変・肝細胞癌患者の予後や QOL に大きく関与している可能性を示唆するものである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件) 下記全ての論文、査読有

1. Hanai T, Shiraki M, Miwa T, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis.
Hepatol Res 2019;49:82-95. doi: 10.1111/hepr.13244.
2. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsushashi H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update.
J Gastroenterol 2019;54:367-376. doi: 10.1007/s00535-018-1532-5.
3. Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance for Predicting the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Curative Treatment.
Int J Mol Sci 2019;20; pii: E605. doi: 10.3390/ijms20030605.
4. Imai K, Takai K, Maeda T, Watanabe S, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Increased visceral fat volume raises the risk for recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment.
Oncotarget 2018;9:14058-14067. doi: 10.18632/oncotarget.24500.
5. Qin XY, Suzuki H, Honda M, Okada H, Kaneko S, Inoue I, Ebisui E, Hashimoto K, Carninci P, Kanki K, Tatsukawa H, Ishibashi N, Masaki T, Matsuura T, Kagechika H, Toriguchi K, Hatano E, Shirakami Y, Shiota G, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid.
Proc Natl Acad Sci USA 2018;115:4969-4974. doi: 10.1073/pnas.1802279115.
6. Shiraki M, Shimizu M, Moriwaki H, Okita K, Koike K. Carnitine dynamics and their effects on hyperammonemia in cirrhotic Japanese patients.
Hepatol Res 2017;47:321-327. doi: 10.1111/hepr.12750.
7. Imai K, Takai K, Watanabe S, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Sarcopenia impairs prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: The role of liver functional reserve and tumor-related factors in loss of skeletal muscle volume.
Nutrients 2017;9. pii: E1054. doi: 10.3390/nu9101054.
8. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis.
Hepatol Res 2017;47: 1359-1367. doi: 10.1111/hepr.12873.
9. Ideta T, Shirakami Y, Ohnishi M, Maruta A, Obara K, Miyazaki T, Kochi T, Sakai H, Tomita H, Tanaka T, Blaner WS, Shimizu M. Non-alcoholic steatohepatitis-related liver tumorigenesis is suppressed in mice lacking hepatic retinoid storage.
Oncotarget 2017;8:70695-70706. doi: 10.18632/oncotarget.19978.
10. Obara K, Shirakami Y, Maruta A, Ideta T, Miyazaki T, Kochi T, Sakai H, Tanaka T, Seishima M, Shimizu M. Preventive effects of the sodium glucose cotransporter 2

inhibitor tofogliflozin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic mice.

Oncotarget 2017;8:58353-58363. doi: 10.18632/oncotarget.16874.

11. Fukuta K, Shirakami Y, Maruta A, Obara K, Iritani S, Nakamura N, Kochi T, Kubota M, Sakai H, Tanaka T, Shimizu M. Preventive effects of pentoxifylline on the development of colonic premalignant lesions in obese and diabetic mice. Int J Mol Sci 2017;18. pii: E413. doi: 10.3390/ijms18020413.
12. Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Ohno T, Kochi T, Nakamura N, Sumi T, Tanaka T, Moriwaki H, Seishima M. Pentoxifylline prevents nonalcoholic steatohepatitis-related liver pre-neoplasms by inhibiting hepatic inflammation and lipogenesis. Eur J Cancer Prev 2016;25:206-215. doi: 10.1097/CEJ.000000000000172.
13. Ohno T, Shimizu M, Shirakami Y, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Kubota M, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of astaxanthin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in C57/BL/KsJ-ob/ob obese mice. Hepatol Res 2016;46:E201-E209. doi: 10.1111/hepr.12550.
14. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2016; 46:743-751. doi: 10.1111/hepr.12616.
15. Tanaka T, Kochi T, Shirakami Y, Mori T, Kurata A, Watanabe N, Moriwaki H, Shimizu M. Cimetidine and clobenpropit attenuate inflammation-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice. Cancers 2016;8:E25. doi: 10.3390/cancers8020025.
16. Qin XY, Tatsukawa H, Hitomi K, Shirakami Y, Ishibashi N, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. Metabolome analyses uncovered a novel inhibitory effect of acyclic retinoid on aberrant lipogenesis in a mouse diethylnitrosamine-induced hepatic tumorigenesis model. Cancer Prev Res 2016;9:205-214. doi: 10.1158/1940-6207.

〔学会発表〕(計8件)

1. 日本レチノイド研究会第29回学術集会 2018年10月28日 熊本
ミニシンポジウム「核内受容体とそのリガンドの化学・生物学・医学」
核内受容体とそのリガンドの医学
白上洋平 境 浩康 清水雅仁
2. 第25回日本門脈圧亢進症学会 2018年9月21日 大阪
シンポジウム3「門亢症の包括的マネジメント」
慢性肝疾患患者における筋力低下と予後の検討
白木 亮 華井竜徳 清水雅仁
3. 第54回日本肝臓学会総会 2018年6月15日 大阪
パネルディスカッション6「肝硬変のQOL改善を目指した総合的治療戦略」
日本の多施設共同研究からみた慢性肝疾患における筋痙攣の実態

白木 亮 岩佐元雄 小池和彦

4. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018 年 6 月 15 日 大阪
シンポジウム 4「肝疾患におけるサルコペニアの診断と治療」
肝硬変患者におけるループ利尿剤と骨格筋減少に関する後ろ向き観察研究
華井竜徳 白木 亮 清水雅仁
5. 第 8 回肥満と消化器疾患研究会 2018 年 4 月 18 日 東京
シンポジウム 3「骨格筋と慢性肝疾患」
慢性肝疾患とサルコペニア—予後改善をめざした栄養療法—
清水雅仁
6. 第 53 回日本肝臓学会総会 2017 年 6 月 9 日 広島
ワークショップ 11「肝硬変のトータルケア・マネージメント」
慢性肝疾患患者の筋力低下についての検討
白木 亮 華井竜徳 清水雅仁
7. 第 103 回日本消化器病学会総会 2017 年 4 月 21 日 東京
パネルディスカッション「生活習慣病・メタボリックシンドロームからの消化器疾患」
酸化ストレスの制御による肥満関連大腸発癌の抑制
白上洋平 清水雅仁 清島 満
8. JDDW2016 (第 58 回日本消化器病学会大会) 2016 年 11 月 3 日 神戸
ワークショップ「消化器疾患と代謝異常の関わり」
糖尿病治療薬を用いた肥満に関連する肝疾患の抑制
白上洋平 清水雅仁 清島 満

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://hosp.gifu-u.ac.jp/1naika/index.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：白木 亮

ローマ字氏名：(SHIRAKI Makoto)

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：60402195

研究分担者氏名：白上 洋平

ローマ字氏名：(SHIRAKAMI Yohei)

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：併任講師

研究者番号(8桁)：50632816

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。