

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09430

研究課題名(和文) 肝細胞癌における糖・脂質代謝の変化とその発癌・悪性化への関与に関する検討

研究課題名(英文) The change of glucose and lipid metabolism in hepatocellular carcinoma and the involvement to tumor dedifferentiation

研究代表者

国府島 庸之(Kohjima, Motoyuki)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00650748

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌組織において解糖系酵素やペントースリン酸回路系酵素の発現が亢進し、クエン酸サイクルや脂肪酸酸化系酵素の発現が低下しており、肝細胞癌組織においてもWarburg effectが生じていると考えられた。肝細胞癌の分化度毎にこれら遺伝子発現を比較した場合、分化度が低下するとともにより強いWarburg effectが生じており、脂肪酸合成や取り込みに関わる遺伝子群の発現は高分化肝細胞癌で亢進し、肝細胞癌の分化度が低下するに従い抑制されていた。これらの遺伝子発現はNASH発癌モデルマウスにおいても認められ、背景肝組織・癌組織における代謝の変化はメタボローム解析でも確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌での糖・脂質代謝関連遺伝子については、特定の遺伝子発現については検討されているが、網羅的に検討された報告は無く、悪性度の変化との関係や肝細胞癌発生母地としての背景肝組織に注目した報告はみられない。また、糖・脂質代謝改善作用を持つ薬剤による薬理学的作用や代謝産物の評価についての報告も限られている。本研究により肝細胞癌における糖・脂質代謝の変化が解明されたことで、これらを標的とした新たな治療ターゲットを開発する端緒となりうる。

研究成果の概要(英文)：The gene expressions for glycolysis and pentose phosphate pathway were increased and the expressions for TCA cycle and β -oxidation were decreased in the tissue of hepatocellular carcinoma, indicating that Warburg effect was developed in the tumor cells. The change of gene expression became predominant with the tumor progression to poorly differentiated hepatocellular carcinoma. In well differentiated hepatocellular carcinoma, the genes for fatty acid synthesis, fatty acid uptake, triglyceride synthesis were unregulated, while the genes were suppressed in poorly differentiated carcinoma. The expression change were also observed in hepatocellular carcinoma arisen in mouse model for NASH. Moreover, the metabolical change were confirmed by the alternation of metabolite in the tumor with metabolomics analysis.

研究分野：消化器病、肝臓病、代謝異常

キーワード：肝細胞癌 糖質代謝 脂質代謝 Warburg effect

1. 研究開始当初の背景

癌細胞においては、種々の代謝に大きな変化が生じている。グルコースは通常酸素を消費することで代謝されてエネルギー産生を行っているが、癌細胞では酸素濃度に関わらず常に解糖系が亢進し、乳酸が生成されることが知られている (Warburg effect,)。この代謝の変化の原因として、当初は腫瘍内局所での虚血に対する反応性変化やミトコンドリア機能障害が想定されていたが、この変化が腫瘍細胞の血行動態と独立して生じること、ミトコンドリア機能そのものは保たれていることなどより、現在では解糖の結果生じるアセチル CoA や脂肪酸等の代謝産物が細胞の増殖・不死化において重要であるためであると考えられている。肝細胞癌は高分化の状態では細胞質中に多量の脂肪滴を含有する一方で、分化度が低下するのに伴い脂肪滴が減少してゆくことが知られている。この変化についても肝細胞癌における血流の変化が関与しているとの説があるが、実際の肝細胞癌における糖・脂質代謝については十分に解析されておらず、肝細胞癌におけるこの脂肪滴形成と消失のメカニズム、他の多くの悪性腫瘍で報告されている Warburg effect との関係については不明な点が多く残されている。

2. 研究の目的

進行した肝細胞癌症例に対しては肝動注化学療法や分子標的治療薬が用いられる。これらの治療法の治療効果はいずれも十分でなく、合併症のため十分な投与量と投与期間が確保できない症例も多く存在するため、肝細胞癌に対する有効な化学療法の選択肢がほとんど無いのが現状である。本研究では肝細胞癌組織における糖・脂質代謝の変化に焦点を当て、肝細胞癌における糖・脂質代謝の変化がその発症と進展にどのように関与しているか解明する。肝細胞癌における代謝の変化を制御することで肝細胞癌の発生や進行の抑止につながる可能性があり、新たな治療標的の開発につながることを期待される。

3. 研究の方法

本研究では、肝細胞癌において Warburg effect が生じ、糖・脂質代謝が大きく変化することがその発症と進展に大きく影響している可能性について検証する。具体的には、肝細胞癌における糖・脂質代謝関連遺伝子の網羅的発現解析を行い非癌部組織と比較することで肝癌組織における糖・脂質代謝を検討する。この発現変化と肝細胞癌の分化度毎に、また正常肝に対する非癌部における遺伝子発現変化を背景肝の病態進展 (慢性肝炎 肝硬変) 毎に比較する。以上により肝細胞癌の発生や進行における糖・脂質代謝の変化とその機能的意義を検討する。

肝細胞癌組織における糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化

肝細胞癌摘出時の癌部・非癌部組織より mRNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法を用いて糖・脂質代謝関連遺伝子として以下の遺伝子の発現を網羅的に確認する。

肝細胞癌進展に伴う糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化

で測定した癌部における糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化を肝細胞癌の分化度毎 (高分化、中分化、低分化) に比較し、癌細胞の悪性度の変化に伴う代謝の推移を検討することで、高分化肝細胞癌における脂肪蓄積と中・低分化肝細胞癌における脂肪滴の消失のメカニズムと肝細胞癌悪性化に伴う糖・脂質代謝の変化について明らかにする。

背景肝組織における糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化

で測定した非癌部組織における糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化を正常肝組織と比較し、糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化を背景肝の病態進展 (正常 慢性肝炎 肝硬変) 毎に比較する。肝細胞癌発生母地としての慢性障害肝における病態進展と糖・脂質代謝の変化について解析することで、障害肝組織における肝細胞癌発生時の糖・脂質代謝の変化の関係について明らかにする。

4. 研究成果

肝細胞癌摘出時の癌部・非癌部組織を回収し、糖質・脂質代謝関連遺伝子の発現を網羅的に測定し、非癌部と比較して癌部での遺伝子発現変化について検討した。肝細胞癌組織においては GK (glucokinase), PKM2 (pyruvate kinase M2 isoform)等の解糖系酵素や G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)等のペントースリン酸回路系酵素の発現が亢進し、PDH (pyruvate dehydrogenase), Aconitase 等のクエン酸サイクルに關与する遺伝子発現や CPT1a (carnitine palmitoyltransferase 1a), LCAD (long chain acyl-coA dehydrogenase), HADH α (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase α), PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α)等の脂肪酸 β 酸化に關わる酵素の発現が低下していた。肝細胞癌の分化度毎にこれら遺伝子発現を比較したところ、解糖系酵素の遺伝子発現は分化度が低下するにつれ増加し、クエン酸サイクルや脂肪酸 β 酸化に關わる酵素は分化度の低下とともに有意な発現低下を認め、肝細胞癌分化度の低下に伴ってより強い Warburg effect が存在することが確認された。また高分化肝細胞癌では脂肪酸合成や取り込み、中性脂肪合成に關わる遺伝子の発現が増加し、低分化肝細胞癌では高分化肝細胞癌と比し有意に低下しており、これが肝細胞癌における脂肪滴の形成と消失のメカニズムと考えられた。

背景肝組織におけるこれら糖質・脂質代謝関連遺伝子の発現を確認したところ、背景肝組織においても軽度ながら肝細胞癌組織で認められた糖質・脂質代謝の変化が認められ、慢性肝炎、肝硬変と病態が進展するにつれて肝細胞癌組織により類似した発現となっていた。MC4R 欠損 NASH 肝癌モデルマウスにおいて糖質・脂質代謝関連遺伝子の発現変化を確認したところ、コントロール群の肝臓に比し、NASH 肝、肝細胞癌組織において、ヒト肝細胞癌症例と同様の遺伝子発現変化を認めた。またメタボローム解析にて解糖系代謝物や NADH の変化など解糖系の亢進が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kuwano A, Kohjima M, Suzuki H, Yamasaki A, Ohashi T, Imoto K, Kurokawa M, Morita Y, Kato M, Ogawa Y	4. 巻 18
2. 論文標題 Recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates acetaminophen-induced liver toxicity in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 1323-1330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/etm.2019.7665.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Imoto K, Kohjima M, Hioki T, Kurashige T, Kurokawa M, Tashiro S, Suzuki H, Kuwano A, Tanaka M, Okada S, Kato M, Ogawa Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical features of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Can J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 6391712
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/6391712.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Takei R, Inoue T, Sonoda N, Kohjima M, Okamoto M, Sakamoto R, Inoguchi T, Ogawa Y	4. 巻 14
2. 論文標題 Bilirubin reduces visceral obesity and insulin resistance by suppression of inflammatory cytokines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0223302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0223302.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ohashi T, Kato M, Yamasaki A, Kuwano A, Suzuki H, Kohjima M, Ogawa Y	4. 巻 118
2. 論文標題 Effects of high fructose intake on liver injury progression in high fat diet induced fatty liver disease in ovariectomized female mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food Chem Toxicol.	6. 最初と最後の頁 190-197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fct.2018.05.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Hideo Suzuki, Motoyuki Kohjima, Koji Imoto, Miho Kurokawa, Shigeki Tashiro, Akifumi Kuwano, Masatake Tanaka, Masaki Kato, Yoshihiro Ogawa
2. 発表標題 The effects of menopause and fructose intake on NAFLD/NASH development.
3. 学会等名 AASLD liver meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akifumi Kuwano, Motoyuki Kohjima, Shigeki Tashiro, Hideo Suzuki, Masatake Tanaka, Masaki Kato, Yoshihiro Ogawa
2. 発表標題 New biochemical parameter using serum alanine aminotransferase and lactate dehydrogenase level of hepatic hyper-coagulation and hypoxia in acute liver injury
3. 学会等名 AASLD liver meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoyuki Kohjima, Hideo Suzuki, Akifumi Kuwano, Miho Kurokawa, Koji Imoto, Shigeki Tashiro, Masatake Tanaka, Masaki Kato, Yoshihiro Ogawa
2. 発表標題 Microcirculatory disturbance in acute liver injury.
3. 学会等名 1st international symposium on inflammation cellular sociology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 国府島庸之、倉重智之、正月泰士、黒川美穂、井本効志、田代茂樹、鈴木英生、栗野哲史、田中正剛、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 急性肝障害の病型分類とステロイド動注療法の治療効果
3. 学会等名 日本急性肝不全研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本効志、国府島庸之、加藤正樹
2. 発表標題 当院における免疫チェックポイント阻害剤での肝障害の臨床的特徴
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木英生、倉重智之、正月泰士、井本効志、黒川美穂、田代茂樹、柴野哲史、田中正剛、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 閉経後女性における脂肪肝発症のメカニズムの解析とその臨床的特徴の検討
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 国府島庸之、田代茂樹、鈴木秀生、柴野哲史、倉重智之、井本効志、正月泰士、田中正剛、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 NAFLDにおけるSteatosis, Inflammation, Ballooning, Mallory-Denk body, Fibrosisの各因子と関連する臨床的特徴と遺伝子発現変化
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田祐輔、大江真里、大穂有恒、田中正剛、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 肝細胞癌に対する放射線治療についての検討
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒武良総、本村健太、中牟田誠、佐藤丈顕、多田靖哉、杉本理恵、大穂有恒、古藤和浩、徳松誠、横田昌樹、小柳年正、鶴田悟、國吉政美、森園周祐、内村浩太郎、本多正直、田畑伸司、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 進行肝臓に対するレンパチニブ治療における早期奏効と副作用の関係
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉重智之、正月泰士、井本効志、田代茂樹、鈴木秀生、柴野哲史、田中正剛、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 当院におけるFib-4 index上昇患者の臨床的特徴についての検討
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大角真央、国府島庸之、本村健太、中牟田誠、佐藤丈顕、多田靖哉、杉本理恵、大穂有恒、古藤和浩、徳松誠、横田昌樹、小柳年正、鶴田悟、國吉政美、森園周祐、内村浩太郎、本多正直、田畑伸司、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 Glecaprevir + Pibrentasvir併用療法の治療効果・安全性と代謝への影響
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本理恵、上田哲弘、大穂有恒、国府島庸之、多田靖哉、佐藤丈顕、吉本剛士、田中紘介、宮崎将之、矢田雅佳、荒武良総、千住猛士、田中正剛、山下晋作、田中ゆき、本村健太、加藤正樹
2. 発表標題 高度進行肝臓(stage4)に対するレンパチニブの有効性と安全性の検討～多施設共同研究～
3. 学会等名 JDDW
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎将之、杉本理恵、上田哲弘、大穂有恒、国府島庸之、多田靖哉、佐藤丈顕、吉本剛士、田中紘介、矢田雅佳、荒武良総、千住猛士、田中正剛、山下晋作、田中ゆき、本村健太、加藤正樹
2. 発表標題 肝癌に対するレンパチニブ治療における早期治療効果、奏効に寄与する因子の解析
3. 学会等名 JDDW
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akifumi Kuwano, Hideo Suzuki, Shigeki Tashiro, Koji Imoto, Miho Kurokawa, Yusuke Morita, Motoyuki Kohjima, Masaki Kato, Yoshihiro Ogawa
2. 発表標題 Recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates acetoaminophen-induced liver toxicity in mice.
3. 学会等名 AASLD liver meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒川美穂、森田祐輔、井本効志、鈴木秀生、栗野哲史、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 NAFLD患者における肥満と体組成の関与
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井本効志、国府島庸之、加藤正樹
2. 発表標題 急性発症型自己免疫性肝炎の臨床的特徴
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗野哲史、井本効志、黒川美穂、森田祐輔、鈴木秀生、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 急性肝障害における類洞血流障害の関与
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木秀生、田代茂樹、栗野哲史、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 閉経後女性における脂肪肝発症のメカニズムの解析とその臨床的特徴
3. 学会等名 肝臓と糖尿病・代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 国府島庸之、倉重智之、正月泰士、井本効志、田代茂樹、鈴木秀生、栗野哲史、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 NASH病態進展・肝細胞癌発症における代謝異常
3. 学会等名 日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井本効志、国府島庸之、加藤正樹
2. 発表標題 当院における免疫チェックポイント阻害剤による肝障害の臨床的特徴
3. 学会等名 JDDW
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	加藤 正樹 (Masaki Kato) (60444808)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	