

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15239

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームが非B非C型肝炎がん発生に寄与するメカニズムの探索

研究課題名(英文)Exploration for the mechanism by which metabolic syndrome contributes to the carcinogenesis of non-B non-C hepatocellular carcinoma

研究代表者

飯田 洋也 (Iida, Hiroya)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30733901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2014年4月から2018年12月までに初回切除を行った肝細胞癌のうち、NASH由来肝癌34例を用いた。腫瘍部位の免疫染色にてProinsulin産生骨髄由来細胞(PI-BMDCs) positive群(n=19)とnegative群(n=15)の、臨床病理学的因子を比較検討した。年齢、糖尿、腫瘍進行度、腫瘍マーカーは同等であった(p=0.358)。無再発生存期間は、positive群17.9ヶ月に対し、negative群7.9ヶ月と有意に positive群で良好であった(p=0.034)。生存率は、positive群で良好な傾向であったが、有意差は認めなかった(p=0.07)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝炎ウイルス患者の減少により、ウイルス由来肝癌は減少している。逆に非アルコール性脂肪肝炎(NASH)由来の肝癌は増加している。Proinsulin産生骨髄由来細胞(PI-BMDCs)は、糖尿病患者において肝細胞に発現し、炎症性サイトカインを放出することを我々のグループは見出した。今回、PI-BMDCsの発現がNASH肝癌の予後に与える影響を検討し、PI-BMDCsは、NASH由来肝癌の予後を予測する新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Thirty-four cases of NASH related hepatocellular carcinoma (HCC) that underwent initial resection from April 2014 to December 2018 were investigated. Immunostaining of PI-BMDCs at the tumor site were examined. Clinicopathological factors of PI-BMDCs positive group (n = 19) and PI-BMDCs negative group (n = 15) were compared. Age, presence or absence of diabetes, tumor staging, and tumor markers were similar between the two groups. The recurrence-free survival was 17.9 months in the positive group and 7.9 months in the negative group, which had a significant difference (p = 0.034). The survival rate tended to be favorable in the positive group, but no significant difference was observed (p = 0.07).

研究分野：消化器外科学

キーワード：Proinsulin産生骨髄由来細胞

## 1. 研究開始当初の背景

肝がんの全国調査、人口動態統計などから、わが国の肝がん患者数は2000年代前半を最多として、その後は緩徐に減少しつつあり、この傾向は男性で特に顕著である。しかし、肝がんの年間粗死亡者数は、いまだ3万人を超えており、疾患対策上極めて重要な疾患であることは変わらない。その成因としては、HCV感染が多いものの減少傾向にあり、HBV感染は横ばいで、非B非C型が増加傾向にある。HCV関連肝がんは、直接作用性抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral agent: DAA)の登場で、今後さらに減少することが期待されるが、非B非C型肝炎の主な原因と推定される非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、生活習慣病と密接に関係しているため、今後も増加することが予想される。NAFLDはウイルス肝炎より頻度の高い疾患であり、わが国におけるNAFLD患者は約1000万人で、そのうち200万人は非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) であると推定されている。肥満、糖尿病などのメタボリックシンドロームの患者が増加していることから、NAFLD、NASHの患者はさらに増加すると考えられる。NASHに起因する肝がんは年率2~3%と高率であるが、その発がんメカニズムは未だ明らかではなく、治療に反映しうる発がんメカニズムの解明が急務であると考えている。

糖尿病は、肝がんだけでなく、全ての発がんの危険因子であることは知られている。NAFLD、NASHと、メタボリックシンドローム、糖尿病は密接に関係しているため、糖尿病に発がんメカニズムを解明する手がかりが存在する可能性がある。糖尿病合併症の研究において、我々は糖尿病モデルマウスにて、Proinsulin産生骨髄由来細胞 (Proinsulin (PI)-producing bone marrow-derived cells; PI-BMDCs) が肝臓、脂肪、神経細胞に融合し、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (Tissue Necrosis Factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ) を発現していることを見出した。我々は糖尿病患者の病理献体標本において、肝臓にPI-BMDCsが多数出現していることを確認し、これらの細胞もTNF- $\alpha$ を発現していることを確認しており、マウスにて生じている現象が人においても生じていることを確認している。

TNF- $\alpha$  はインスリン抵抗性を継起するだけでなく、発癌促進作用を有する c-Jun-NH<sub>2</sub>-terminal kinase-1 (JNK-1)、nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B)、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin: mTOR) などを活性化することが知られている。また、インスリン抵抗性は高インスリン血症を誘導し、インスリン受容体基質 (IRS-1) を活性化することにより、ホスホイノシド3-キナーゼ (PI3K) /Akt 経路を介し、発がんや細胞増殖を促進することも報告されている。PI-BMDCsは融合した肝細胞においてTNF- $\alpha$ を発現しているため、肝発がんに関与する可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、今後も増加し続けると考えられるメタボリックシンドローム、それによるNAFLD、NASHからの肝発がんのメカニズムの一端を明らかにすることである。肝がん組織におけるPI-BMDCsの後向き発現証明として、NASH肝がん患者の切除検体において、PI-BMDCsの発現を抗Proinsulin抗体による免疫染色にて検討する。同時に予後に及ぼす影響について検討する。

## 3. 研究の方法

2014年4月から2018年12月末までに初回切除を行った肝細胞癌症例のうち、ウイルス、アルコール歴のないNASH由来肝癌34例を用いた。腫瘍部位の免疫染色にてPI-BMDCs positive群 (n=19, Figure 1) とPI-BMDCs negative群 (n=15, Figure 2) の、術前背景因子、血液検査所見、腫瘍因子、累積生存期間、無再発生存期間を比較検討した。

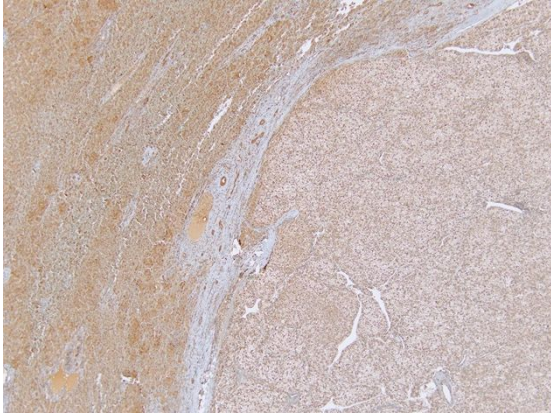


Figure 1

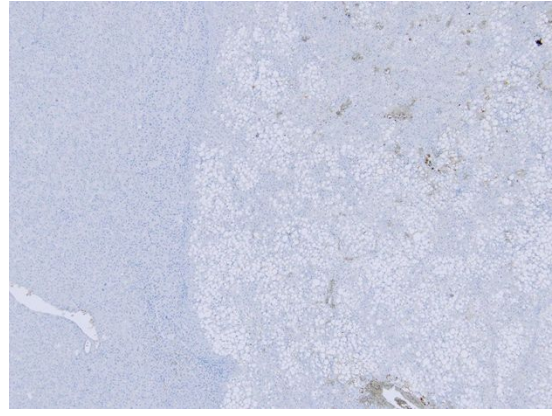


Figure 2

#### 4. 研究成果

年齢は、positive 群が 71.1 歳、negative 群が 70.1 歳で同等であった。糖尿の有無に関しても、positive 群が 42.1%、negative 群が 46.7%で同等であった。腫瘍進行度は StageIII、IV が、positive 群 42.1%、negative 群が 33.3%で有意差を認めなかった(p=0.728)。また、腫瘍マーカーは、AFP が positive 群 6.7ng/ml、negative 群 12.4 ng/ml で同等であった(p=0.358)。無再発生存期間中央値は、positive 群 17.9 ヶ月に対し、negative 群 7.9 ヶ月と有意に positive 群で良好であった(p=0.034, Figure 3)。累積生存期間は、positive 群で良好な傾向であったが、有意差は認めなかった(p=0.07, Figure 4)。以上より、PI-BMDCs は、NASH 由来肝癌の予後を予測する新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

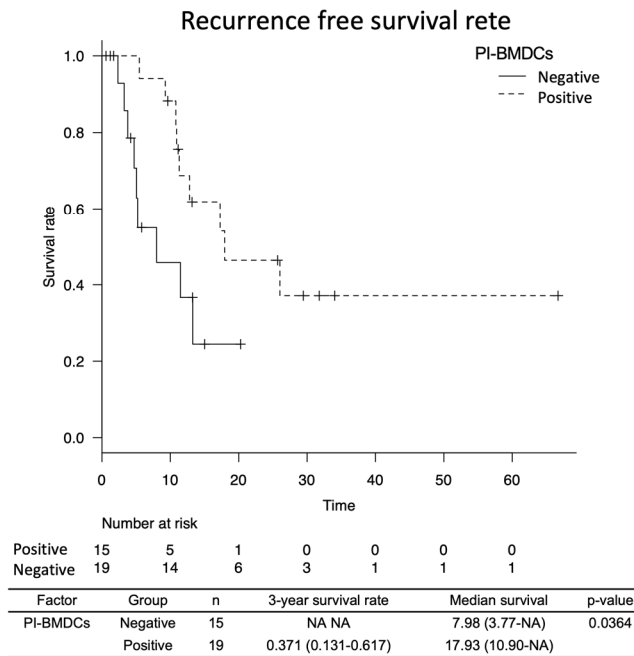
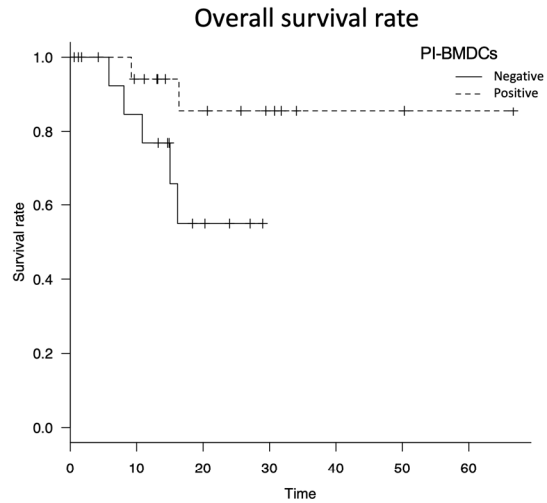


Figure 3



		Number at risk					
		15	11	4	0	0	0
Positive		15	11	4	0	0	0
Negative		19	15	10	6	2	2
							1

Factor	Group	n	3-year survival rate	Median survival	p-value
PI-BMDCs	Negative	15	NA NA	NA (10.84-NA)	0.0757
	Positive	19	0.856 (0.525-0.963)	NA (NA-NA)	

Figure 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------