

令和元年11月22日

## 肝細胞癌の発生を防ぐ！ ～ がん発生リスクの高い肝硬変患者への応用に期待 ～

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学の柳野 正人 教授と落合 洋介 大学院生、同大医学部附属病院消化器外科一の山口 淳平 助教らの研究グループは、細胞外分泌型タンパクである TFF1 (Trefol Factor Family 1)<sup>※1</sup>には肝細胞癌の発生を防ぐ作用があることを明らかにしました。

肝細胞癌は慢性肝炎や肝硬変の肝臓に発生する悪性腫瘍で、完治のためには手術による切除が必要です。しかしながらこのような肝臓は肝機能が悪いことが多く、手術ができない場合も少なくありません。そのため肝障害を抱えた肝臓においては「肝細胞癌の発生を防ぐ」ことがより重要となりますが、そのような方法は現在まで見つかっていませんでした。

そこで、研究グループは、胃粘膜で産生されるタンパク質である TFF1 に着目しました。TFF1 は胃癌の発生を防ぐと言われていますが、これが肝臓でも同様の作用を示す可能性を追求しました。実験の結果、TFF1 は肝細胞癌の発生に関与する重要な因子の一つである  $\beta$ -catenin( $\beta$  カテニン)<sup>※2</sup>の活性化を抑えることが判明し、また、TFF1 を持たないマウスでは肝細胞癌が頻繁に発生しました。これにより、TFF1 は肝細胞癌の発生を予防する働きがあることが明らかとなりました。さらに、TFF1 タンパク質そのものを癌細胞に投与することで肝癌細胞の発生経路 (Wnt 経路<sup>※3</sup>) を遮断する作用があることも判明し、将来の肝細胞癌発生予防への道しるべが示されたと考えています。

研究成果は、2019年11月16日に米国科学雑誌「Hepatology」にオンライン速報版で掲載されました。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究 (C) および一般社団法人共済団の支援により実施されました。

## ポイント

- 肝細胞癌は肝臓に発生する悪性腫瘍で、肝硬変の患者によく発生します。肝細胞癌を完治するには手術による切除が唯一の治療法ですが、肝機能が悪い場合には手術不可能な場合もあります。
- 今回の研究により、胃粘膜から分泌されるタンパク質である TFF1 には肝細胞癌の発生を防ぐ作用があることが判明しました。
- TFF1 を有効に活用すれば、肝硬変から癌が発生する事を防ぎ、手術が不要になる可能性があります。

## 1. 背景

肝細胞癌は慢性肝炎や肝硬変の患者に発生する悪性腫瘍です。慢性肝炎や肝硬変は B 型肝炎ウイルスや C 型肝炎ウイルスなどの感染やアルコールの過剰摂取などにより起こりますが、ウイルスもアルコールも関係のない方でも肝臓の病気が進行することがあり、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) <sup>※4</sup> と呼ばれます。このような肝臓に、一旦、肝細胞癌が発生すると、完治のためには手術による切除が必要となります。手術で肝臓を切除するためには肝臓の機能が良好である必要がありますが、患者さんの肝臓は前述のように慢性肝炎や肝硬変などにより肝機能が悪いことが多く、手術が不可能となることも少なくありません。こうした背景から、今後は慢性肝炎や肝硬変の患者さんから肝細胞癌が発生することを予防する方法の開発が必須です。

## 2. 研究成果

本研究では、まず、肝細胞癌の癌細胞に TFF1 を強制的に産生させる方法を試みました。TFF1 を産生するようになった癌細胞は分裂して増殖するスピードが弱まり、また、アポトーシス <sup>※5</sup> と呼ばれる細胞死が頻繁に起こることが明らかとなりました。そこで、このような変化が起こる理由を検討したところ、TFF1 を産生する癌細胞では  $\beta$ -catenin ( $\beta$  カテニン) の活性が減弱していることが判明しました。 $\beta$  カテニンは肝細胞癌の発生に関与するとされる重要な発癌因子であり、TFF1 はこれを抑制することで癌細胞を死に至らしめることが明らかとなりました。また、興味深いことに、ヒトの肝細胞癌では TFF1 が産生されないように DNA の変性 (メチル化 <sup>※6</sup>) が起きていることも判明しました。

次に、肝細胞癌が発生するマウス (KC マウス <sup>※7</sup>) を用いて更なる検討を行いました。KC マウスでは、生後 1 年で小さな肝細胞癌が発生することが確認されました。しかし、このマウスの TFF1 遺伝子を取り除いたところ、生後 6 か月で同様の肝細胞癌が発生し、生後 1 年ではほぼ全例のマウスに巨大な癌が発生しました (図 1)。つまり、TFF1 には肝細胞癌の発生を予防する働きがあることが証明されました。

さらに興味深いのは、TFF1 の作用は簡単に応用可能できる点です。前述のような細胞に TFF1 を強制的に産生させる方法は、実際の治療に応用することは困難です。ところが、TFF1 はタンパク質として癌細胞に投与するだけで Wnt 経路と呼ばれる発癌経路を遮断することが判明しました。つまり、TFF1 タンパクを肝硬変患者に投与すれば肝細胞癌の発生を予防できる可能性があります。

### 3. 今後の展開

研究グループでは、今後、TFF1 タンパクを用いた治療法の開発を目標としています。タンパクを投与すると言っても薬の内服、注射、点滴など様々な方法があり、どのような投与方法が効果的なのか検討中です。また、タンパク質の構造を改良することでさらに強力な肝細胞癌予防効果を発揮できる可能性もあり、現在も精力的に研究を展開しています。

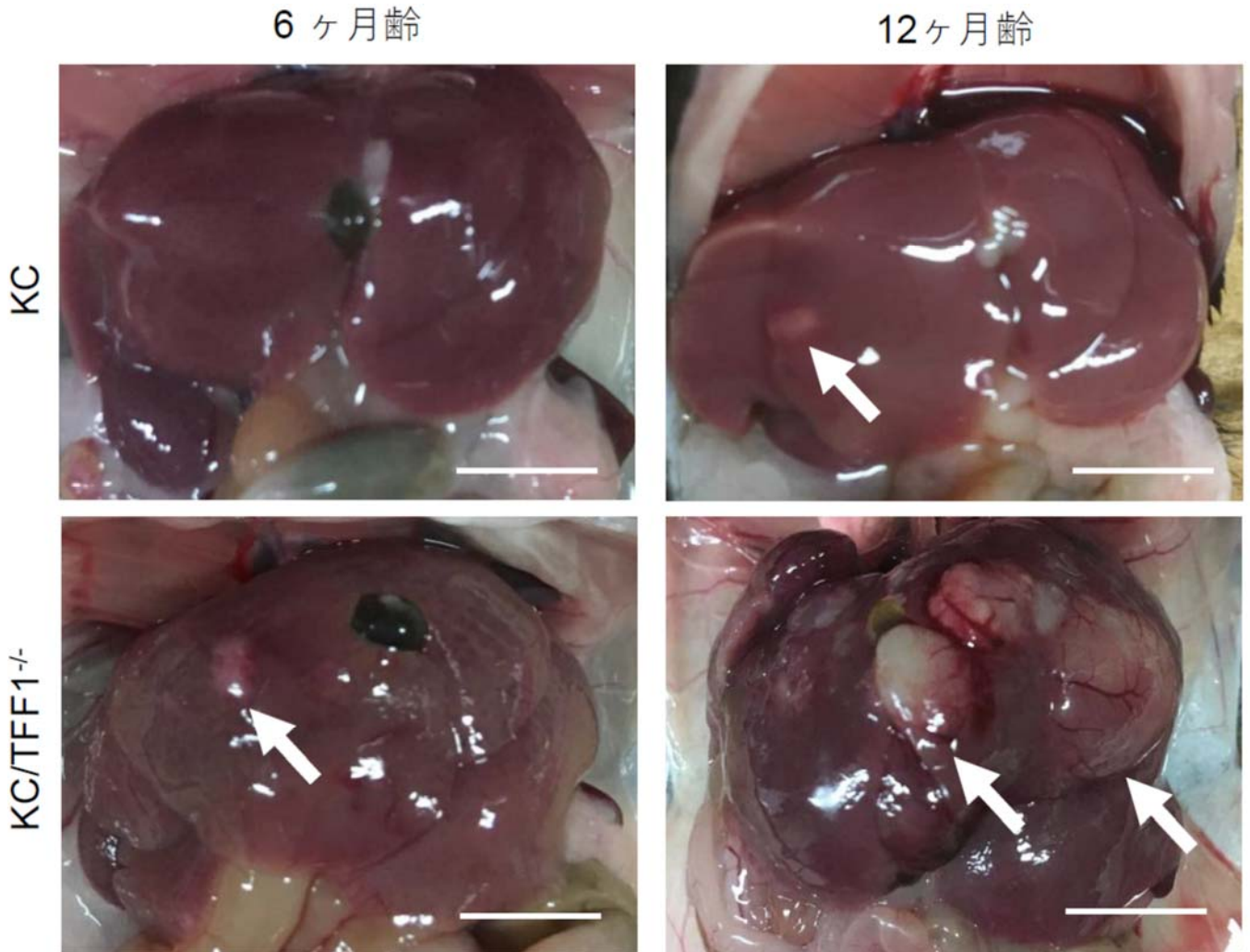


図1 KC マウスに発生した肝細胞癌。KC マウスでは1年で小さな肝細胞癌が発生するが、KC/TFF1KO マウスでは肝細胞癌は6ヶ月で発生し、1年で巨大に発育した。(矢印：肝細胞癌)

### 4. 用語説明

※1：TFF1

TFF (Trefoil Factor Family)は、主に消化管の粘膜に発現する細胞外分泌型タンパクです。TFF1, TFF2, TFF3の3つのサブタイプがあり、胃潰瘍や炎症性腸疾患などで傷ついた粘膜を修復する作用や胃癌を抑制する効果があるとされています。

※2： $\beta$ -catenin

細胞間接着分子カドヘリンと複合体を形成するタンパクがカテニンであり、このうち $\beta$ カテニンはWnt/ $\beta$ カテニンシグナルの転写制御因子として働き、遺伝子発現調節を行います。遺伝子変異

などの $\beta$ カテニン遺伝子異常が肝細胞癌で確認されており、肝細胞癌を引き起こすドライバーとして関与するとされています。

#### ※3 : Wnt 経路

Wnt 経路 (Wnt シグナル伝達経路) は無脊椎動物および脊椎動物の初期胚発生に必要とされ、Wnt 経路の異常は先天性異常に関連するのみならず、各種の癌の発生に寄与する事が知られています。

#### ※4 : NAFLD

アルコールの過剰摂取が脂肪肝や肝炎、肝硬変に関与することはよく知られていますが、アルコールを摂取しない人でも同様に脂肪肝や肝炎、肝硬変が進行することがあり、非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) と呼ばれます。NAFLD の多くは肥満、糖尿病、高血圧などを伴い、メタボリックシンドロームとの関連が指摘されています。NAFLD の発生率は日本では 9~30% と報告されており、今後も増えていくことが懸念されています。

#### ※5 : アポトーシス

アポトーシスとは細胞の死に方の一種で、プログラムされた細胞死の事。生体内では癌になった細胞のほとんどはアポトーシスによって取り除かれ続けており、これにより腫瘍の成長は未然に防がれるとされている。

#### ※6 : メチル化

DNA はその一部にメチル基が付加されてメチル化されることがあり、これによりクロマチン (DNA とタンパク質の複合体) の構造に変化が起こる。癌細胞ではメチル化が重要で、ある遺伝子 (例えば癌抑制遺伝子) の上流にメチル化が起こると、その遺伝子は発現が抑制されることが知られている。

#### ※7 : KC マウス

Alb-Cre/LSL-KRAS<sup>G12D</sup> マウスの略称。肝臓の細胞に KRAS と呼ばれる癌遺伝子の変異が起こることで、肝細胞癌が自然に発生する遺伝子改変マウスモデル。

## 5. 発表雑誌

掲載紙 : Hepatology

論文名 : Trefoil factor family 1 inhibits the development of hepatocellular carcinoma by regulating  $\beta$ -catenin activation

著者 : Yosuke Ochiai, Junpei Yamaguchi , Toshio Kokuryo , Yukihiro Yokoyama, Tomoki Ebata, Masato Nagino

所属 : Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

DOI : <https://doi.org/10.1002/hep.31039>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Hep\\_191122en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Hep_191122en.pdf)