

非B非C型肝炎におけるメタボリック症候群の 発癌に寄与する因子の探究

京都大学医学研究科 外科学講座 肝胆膵移植外科
准教授 波多野 悦朗

(共同研究者)

京都大学医学研究科 外科学講座 肝胆膵移植外科 教授 上本 伸二
同志社大学 医生命システム学科 教授 池川 雅哉

はじめに

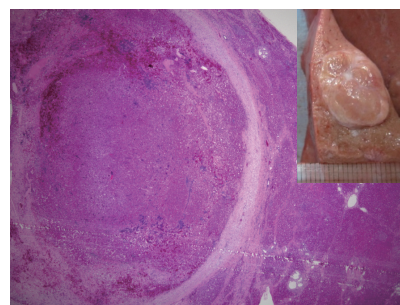
近年、非B非C型肝炎が増加傾向にあり、その発生にはメタボリック症候群を背景とした非アルコール性脂肪性肝障害/肝炎 (NAFLD/NASH) が指摘されている。しかし、その詳細なメカニズムは解明されていない。本研究では非B非C型肝炎に対する肝切除症例と、NASH肝癌の動物実験モデルを用いて、非B非C型肝炎のメタボリック症候群に関連するリスク因子が発癌に及ぼす影響について、臨床的側面と分子生物学的側面から検証を行うことを目的とする。

結 果

① ブタ NASH 肝癌モデルの作成

高脂肪食と発癌物質 Diethylnitrosamine: DEN を投与し、採血、開腹肝生検による経時的変化を観察した。高脂肪食開始後から体重増加、NASH 進行を認め、48 週目で腫瘍形成を認めた。腫瘍は病理組織学検査にてヒトでの高分化型肝癌に類似していた (図 1)。

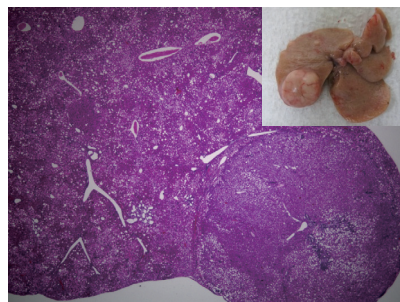
図1 ブタでの腫瘍形成



② マウス NASH 肝癌モデルの作成

ブタモデル同様に高脂肪食と DEN を使用しモデルを製作した。高脂肪食 + DEN 投与では 36 週目で NASH を背景に腫瘍形成を認め、腫瘍は病理組織学的にヒト高分化肝癌に類似していた (図 2)。一方、コントロール食 + DEN 投与または高脂肪食のみでは 36 週目で腫瘍形成は認めなかった。

図2 マウスでの腫瘍形成



考 察

- ① ブタでのNASHを背景とした発癌モデルは報告がない。本研究でのブタモデルはヒトでのメタボリック症候群を背景としたNASH進行過程に非常に類似している。今後、本モデルを使用しNASHからの発癌メカニズムを検討することで、げっ歯類モデルでは指摘できなかったメカニズムや臨床応用可能なバイオマーカーの同定が可能であると考ええる。
- ② マウスモデルでは高脂肪食投与がDENによる発癌を促進したと考えられる。そのメカニズムとして炎症性サイトカインや脂質代謝機構の関与が推察される。今後、プロテオミクスによる網羅的解析によりNASHからの発癌メカニズムを探索し、得られた結果をブタモデル、ヒト検体での検討と比較する。

要 約

ブタ、マウスにおけるNASH発癌モデルを作成した。今後、これらのモデルを使用しNASH発癌メカニズムを同定し、それらの結果をもとにヒト臨床検体での検討を行う。