

ロフェッショナル抗原提示細胞に発現する。また、ヒトでは抗原刺激などにより活性化されたT細胞にも発現する。さらに、インターフェロン- $\gamma$ の作用により、一部の非血球細胞にも発現する。

MHCクラスII分子は $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖が結合して出来ており、細胞膜に結合してその大部分を細胞外に発現する膜結合型タンパク質である。MHCクラスII分子は、約230個のアミノ酸からなる33-35kDaの $\alpha$ 鎖と、約230個のアミノ酸からなる約27-29kDaの $\beta$ 鎖が非共有結合により結合して細胞膜表面に発現する(図1)。MHCクラスII分子の $\alpha$ および $\beta$ 鎖の細胞外部分は、それぞれ約90個のアミノ酸からなる2つのドメインに分かれており、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ および $\beta 2$ ドメインにより構成されている。MHCクラスI分子と同様に、数種類のMHCクラスII分子についても、X線結晶解析によってその立体構造が明らかにされた。その結果、 $\alpha 1$ および $\beta 1$ ドメインが組み合わさって、MHCクラスI分子の $\alpha 1$ および $\alpha 2$ ドメインが形成するのと同様のペプチド収容溝を作ることが明らかとなった。さらに、この部分にペプチドが線状に結合していることが示された。

### MHCクラスII分子の機能

MHCクラスII分子による抗原提示の経路の概要は、図4に示す通りである。MHCクラスII分子には、細胞外から取り込まれたタンパク質、あるいは細胞内で合成されたタンパク質のうち分泌タンパク質あるいは膜タンパク質に由来するオリゴペプチドが結合する。

MHCクラスII分子は、前述したように主にプロフェッショナル抗原提示細胞に発現しており、微生物感染等に際して、CD4陽性ヘルパーT細胞に対して抗原ペプチドを提示し、ヘルパーT細胞を活性化することにより免疫応答を開始する、という役割を有している。

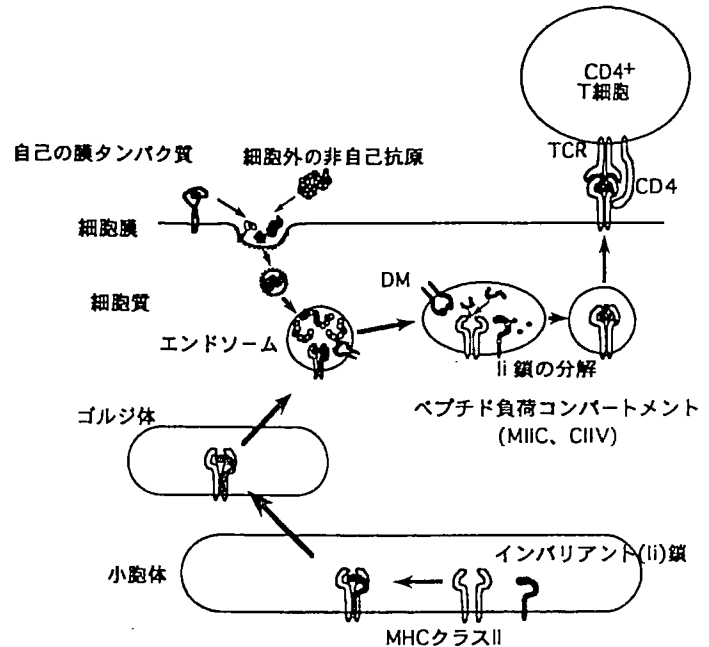


図4 MHCクラスII分子による抗原提示

樹状細胞などの抗原提示細胞は、細胞外にある物質をピノサイトシス、エンドサイトシス、あるいはファゴサイトシスにより細胞内へ取り込む。取り込まれたもののうちタンパク質は、細胞内のエンドソーム内においてタンパク分解酵素により限定分解され、その結果オリゴペプチドが産生される。

一方、MHCクラスII分子は、小胞体で合成された後、ゴルジ体を経てエンドソームへ移行するが、この間、インバリエント鎖(Ii鎖)と称される分子と会合している。Ii鎖は、MHCクラスII分子をエンドソームに導くシャペロン分子としての機能と、MHCクラスII分子のペプチド収容溝を塞いでエンドソーム以外の場所でペプチドが結合するのを防ぐ役割を有している。Ii鎖のこの二つの働きにより、MHCクラスII分子は、細胞内で合成されたタンパク質でなく、細胞外から取り込まれたタンパク質に由来する抗原ペプチドと選択的に結合する。

Ii鎖とMHCクラスII分子の複合体がエンドソームに到達すると、まず、Ii鎖がタンパク分解酵素

により分解され、MHCクラスII分子から解離する。空になったMHCクラスII分子のペプチド収容溝に、前述の外来性のタンパク質等に由来するペプチドが結合する。この過程は、遺伝子がMHC領域内に存在し、MHCクラスII分子と類似した構造を有するがペプチド結合能を持たないDM分子により促進される(図4)。このようにして形成されたMHCクラスII分子・ペプチド複合体が抗原提示細胞の細胞膜表面へ移動し、CD4陽性T細胞に対して提示される。

クラスIIに結合する抗原ペプチドはクラスI結合性ペプチドより長く、通常13~23個のアミノ酸からなる。ペプチド上で数個のアミノ酸を隔てて位置する2~5個のアミノ酸残基(アンカー残基)の側鎖が、MHCクラスII分子のペプチド収容溝にある大小数個のポケットに収容され、MHCクラスII分子との結合に重要な役割を担っている。

感染性微生物などが生体内に侵入してきた場合、生体内各組織に分布する樹状細胞がこれを捕捉し、リンパ節などの所属リンパ組織へ遊走し、その微生物由来のペプチドをMHCクラスII分子に結合させ複合体として提示する。CD4陽性T細胞は、T細胞レセプターを介してMHCクラスII分子・ペプチド複合体を認識し、活性化シグナルをT細胞内に伝えることにより、種々のサイトカインおよびサイトカインレセプター遺伝子などを発現した後に増殖する。この際にCD4分子は、MHCクラスII分子の $\beta$ 2ドメインに結合して、T細胞による抗原認識を補助すると共に細胞内に活性化シグナルを送る。

活性化されたCD4陽性ヘルパーT細胞は、IL(interleukin)-4の作用および細胞同士の直接の接触を介してB細胞を増殖させ、形質細胞への分化を誘導して抗体産生を促す。また、IL-2, IL-4, GM-CSF, IFN(interferon)- $\gamma$ などの作用により、

CD8陽性キラーT細胞の増殖と活性化、および抗原提示細胞の分化と活性化を誘導する。非自己抗原が存在しない場合には、自己の細胞膜タンパクあるいは分泌タンパクに由来するペプチドがMHCと結合するが、CD8陽性キラーT細胞の場合と同様に、この自己MHC-自己ペプチド複合体を認識するCD4陽性T細胞は通常存在しないか、存在しても免疫応答を示さない(自己に対する免疫寛容)。

### MHCの遺伝的多型性の生物学的意味

MHC遺伝子には、著しい遺伝的多型性が認められる。ヒトのMHCであるHLAの場合、その多くの遺伝子座について数十から数百もの対立遺伝子(アリル)が報告されている。MHCの遺伝子多型性は、MHC分子の中でもペプチド収容溝を形成し、T細胞レセプターによって認識されるドメインにおいてとくに顕著である(図2)。異なるアリルのMHC分子では、そのペプチド収容溝の形状が異なるため、そこに結合できるペプチドの構造も異なる。このため、個体が発現するMHCのアリルによって、体内でT細胞へ提示可能な抗原ペプチドが規定される。すなわち、MHCの遺伝的多型により、免疫応答性の個体差が生じる。

MHC遺伝子が複数存在し、それぞれが著明な多型性を示すことは、個体が所有するMHC分子の種類を増大させ、個体がT細胞を介して免疫応答できる抗原ペプチドの種類を増やし、免疫力を高めるという利点をもたらしている。さらにMHC分子の高度な多型性は、個体ではなく集団のレベルで多数の抗原に対処することを可能にしている。つまり伝染病の流行などに対して、個体によってはT細胞が免疫応答することができずに死に至ることがあっても、人類という種全体の中には、病原微生物に対してうまくT細胞の免疫応答を誘導することのできるHLAを持つ個体が存在

し、これが免疫応答を示して生き残ることにより、感染症による種の絶滅を回避してきたと考えられる。

また、特定のHLAアリルを有する個体が、特定の疾患への感受性が高い（疾患発症と特定のHLAアリルとの正の相関）ことが知られている。このような疾患の多くは、自己免疫疾患など免疫応答の異常に起因するものであり、このような相関はHLAによって規定される免疫応答の個体差の違いにより説明される。また、疾患の真の原因遺伝子はHLAではないが、この遺伝子とHLA遺伝子との連鎖不平衡により、疾患感受性と特定のHLAのアリルとの間に相関が見られる場合もある。

#### T細胞によるアロMHC分子の認識と移植医療における意義

MHC分子の多型性は、T細胞によるアロ（同種異系）細胞認識の最大の原因となっている。前述したように、T細胞レセプターは、MHC分子の中でも多型がとくに顕著なペプチド結合部位にペプチドが結合した複合体の構造を認識する。ある個体の体内に存在するT細胞の集団（T細胞レパトア）は、莫大な認識多様性を有するものであるが、その中の1～7%がその個体が発現しないMHC分

子、すなわちアロMHCに何らかの抗原ペプチドが結合したものを認識すると言われている。この頻度は、例えば特定のMHCと特定の外来抗原ペプチドが結合した複合体を認識するT細胞の頻度と比較して極端に高いものである。このため、アロMHCを発現する細胞に対しては、微生物などの外来抗原などに対して通常惹起される応答等よりも非常に強力なT細胞応答が起こる。臓器移植における拒絶反応は、レシピエント体内のT細胞が移植臓器を異物として認識し、攻撃することを大きな一因として発生する。このことが、移植医療において、ドナーとレシピエントの間でのHLAの一致度が、臓器移植の成否を決定する重要な因子となる理由である。

#### 参考図書・文献

- 1) 免疫生物学 (Immunobiology) 第5版: CA Janeway, P Travers, M Walport, M Shlomchik編, 笹月健彦監訳, 南江堂.
- 2) 千住 覚, 門司幹男, 西村泰治 第11章移植免疫, 免疫学最新イラストレイテッド (小安重夫編), 羊土社 (東京), p217-239, 2003年.
- 3) 西村泰治 T細胞に抗原を認識させる主要組織適合性抗原の構造と機能, 蛋白質・核酸・酵素, 45 (7): 1205-1218, 2000年.

## 瀉血療法

佐々木 裕\*  
ささき ゆたか

- 瀉血療法は、C型慢性肝炎の進行を抑制する肝庇護療法の一つである。
- 肝臓の鉄過剰状態による酸化ストレス状態が肝細胞を障害し線維化や発癌をもたらす。
- 瀉血療法は簡便で安全かつ有効な治療法である。
- 瀉血療法に鉄制限食を併用する除鉄療法が重要である。

● C型慢性肝炎、瀉血療法、鉄制限食、酸化ストレス、発癌

現在、本邦におけるC型慢性肝炎の治療においては、インターフェロン療法がウイルス排除を目指した唯一の根本的治療法である。ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法により、1型高ウイルス量であってもウイルス排除率は約50%と大きく向上した。しかしインターフェロン無効例、年齢、副作用、うつ病などの基礎疾患を有するインターフェロン治療困難例、また通院頻度や経済的理由により治療継続が困難な症例が少なからず存在する。一方、抗ウイルス効果はないが、血清ALT (alanine aminotransferase) 値を改善させて肝炎の進行を抑制し肝硬変、肝細胞癌への進展を阻止するための肝庇護療法がある。肝庇護療法には、グリチルリチン製剤である強力ミノファゲンCの注射、ウルソデオキシコール酸(UDCA)の内服、小柴胡湯などの漢方薬の内服がある。

2006年4月、インターフェロンや肝庇護療法に抵抗性のあるC型慢性肝炎に対する瀉血療法が保険適応となり、わが国におけるすべての医療施設において保険診療として施行することが可能となり、瀉血療法が肝庇護療法の中の一つの有力な選択肢となった。

### □ 酸化ストレスと肝障害

薬剤、アルコール、C型肝炎ウイルス感染による炎症性サイトカインなどの外因性刺激や、肝細胞内への過剰な鉄や脂肪の沈着による内因性刺激

により肝細胞での活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の産生が亢進する。特に肝臓の代謝活動に必要なエネルギーには、おもに体内に取り込まれた酸素が肝細胞のミトコンドリア (Mt) 呼吸鎖で酸化リン酸化に利用される際に産生されるアデノシン三リン酸 (ATP) が使用される。この過程の中でROSの発生をともなう。ROSの産生が亢進し過剰な状態が酸化ストレスとなる。ROSにはスーパーオキシド ( $O_2^-$ )、過酸化水素 ( $H_2O_2$ )、ヒドロキシラジカル ( $\cdot OH$ )、一酸化窒素 (NO) などが含まれるが、そのなかでもフリーラジカルである  $\cdot OH$  はもともと組織障害性が強い。

一方、食事に含まれる鉄は、十二指腸および上部空腸の腸管上皮細胞からDMT1 (divalent metal transporter 1) により吸収され、ferroportin 1により血中に放出される。その一部の鉄が、肝臓でトランスフェリン受容体1 (TfR1) を介して取り込まれる。慢性C型肝炎患者では、肝細胞内への鉄の取り込みに関与しているTfR1の発現が亢進している。また肝臓由来の鉄吸収調節ホルモンであるヘプシジンは、十二指腸および上部空腸での鉄吸収抑制作用を有しているが、慢性C型肝炎患者では、血清中のプロヘプシジンが低下傾向であり、腸管での鉄吸収の増加も生じ<sup>1)</sup>、結果的に肝臓は鉄過剰状態となっている。肝臓は生体内での最大の鉄貯蔵庫であるが、通常、細胞内では有害な遊離鉄イオンとしてではなく、

\*熊本大学医学部 消化器内科

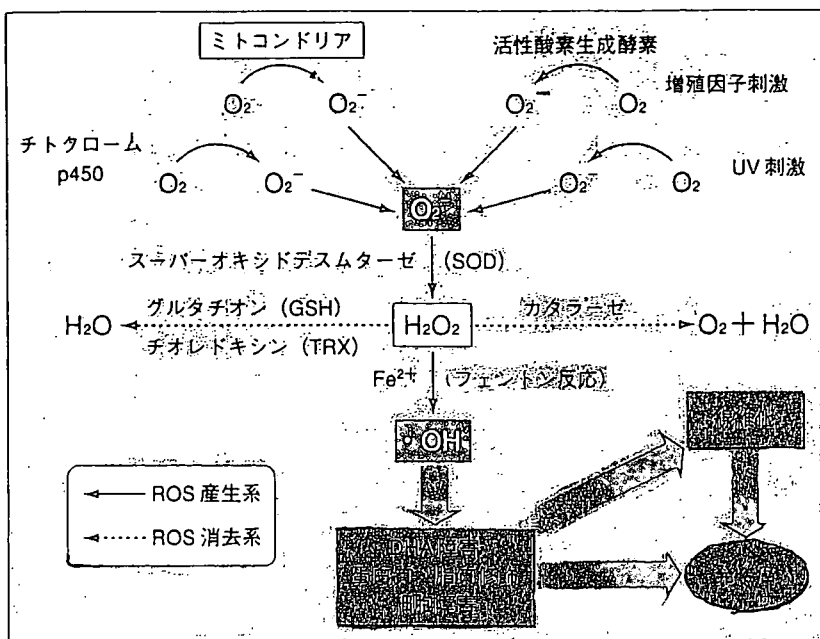


図1  
活性酸素種 (ROS) の産生と酸化ストレス

大部分がフェリチンやヘモジデリンによって貯蔵されている。しかし肝臓での鉄過剰状態により遊離鉄イオンである  $Fe^{2+}$  が発生し、その存在下で酸素から  $O_2^-$  が発生し  $H_2O_2$  を介してフリーラジカルである  $\cdot OH$  が産生される (フェントン反応)。

慢性 C 型肝炎では、肝臓での鉄過剰状態によりフリーラジカルである  $\cdot OH$  産生が亢進し、過剰に産生された  $\cdot OH$  により肝細胞が障害され、ひいては肝の線維化や発癌がもたらされる (図 1)。このような酸化ストレス状態は C 型肝炎の病態の一端と考えられている<sup>2)</sup>。

## □ 瀉血療法

瀉血はその名の通り体内から血液を除去し、人工的に一時的な鉄欠乏性貧血にすることで骨髄での赤血球の造血作用を促進させる。そしてヘモグロビン合成のために肝臓の過剰な鉄が骨髄へ動員され、結果的に酸化ストレスによる肝障害を改善させる理にかなった治療法である。

生体内には通常 4~6g の鉄が存在し、その約 65% が赤血球内ヘモグロビン鉄である。血液 1 ml あたり約 1mg の鉄が含まれており 1 回 200~400 ml の瀉血で 0.2~0.4g の鉄を除去できるこ

とになる。

1994 年、Hayashi らにより C 型肝炎患者に対して国内で初めて瀉血療法が行われ、血清 ALT 値が有意に改善されたと報告された<sup>3)</sup>。その後 2006 年 4 月、瀉血療法が保険適応となり現在までに国内外でも多数の施設からの瀉血療法の治療効果について報告されている<sup>4,5)</sup>が、重篤な副作用の報告はなく、瀉血療法は簡便で安全かつ有効な治療法であることが証明されている。

### 1. 瀉血療法の適応

C 型肝炎肝炎症例のなかで、インターフェロン治療が無効や困難であり、かつ他の肝庇護療法では治療効果が不十分あるいは継続困難な症例が適応となる。基礎疾患に貧血 (ヘモグロビン 11.0 g/dl 以下) がなく、心疾患、腎不全、呼吸不全の症例は除外する。

### 2. 瀉血療法の方法

一般的な瀉血療法の方法は、2~4 週間ごとに 1 回あたり 200~400 ml の瀉血を行い、血清フェリチン 10 ng/ml を目標に、あるいはヘモグロビン値 11 g/dl 以下になるまで繰り返す。治療中、男性でヘモグロビン値 10 g/dl 以下、女性でヘモグロビン値 9 g/dl 以下の場合はいったん瀉血を中止し造血能の回復を待つ。目標値到達後は、フェ

表1 鉄を多く含む食品

食品名	量	鉄含有量 (mg)	鉄含有量 (mg)
鶏肉	1人前 (60)	7.8	13.0
	1人前 (60)	5.4	9.0
	1人前 (60)	2.7	4.5
	1人前 (60)	2.4	4.0
	1人前 (20)	5.0	25.0
	5~6尾 (80)	4.0	5.0
	1人前 (50)	4.0	8.0
	1人前 (50)	3.5	7.0
	1人前 (30)	3.0	10.0
	1人前 (50)	3.0	6.0
	1切れ (60)	2.4	4.0
	5~6個 (60)	2.2	3.6
	5~6尾 (10)	1.8	18.0
	5~6尾 (20)	1.2	16.9
	1枚 (20)	1.9	9.4
	大きじ2杯 (20)	1.9	9.4
	12~13粒 (20)	1.2	6.0
大きじ2杯 (10)	0.9	9.2	
魚	5~6個 (50)	1.4	2.7
	1人前 (10)	1.0	9.5
	1人前 (70)	2.6	8.7
	1人前 (70)	2.1	3.0
	1人前 (70)	1.9	2.7
	1人前 (70)	1.8	2.6
	1人前 (70)	1.3	1.9
	1枚 (10)	0.2	2.2
	1回分 (1)	0.1	0.3
	1人前 (50)	3.0	6.0
	1人前 (5)	2.8	55.0
	1回分 (10)	1.4	14.0

リチン値を10~20 ng/mlに保つようにしながら、適宜瀉血の間隔を延長していく。また瀉血した血液はHCV感染血液であることから、取り扱いには十分注意が必要である。

副作用としては、瀉血後に一過性の易疲労感や動悸などの貧血症状を認める場合や、循環血漿量減少による迷走神経反射のため徐脈や血圧低下を認め、補液を必要とする場合がある。そのため仰臥位にて瀉血を行うようにする。また頻回な瀉血によって低アルブミン血症をきたし浮腫を認めることもあるが、瀉血の中止により改善する。その他特別な処置を必要とするような重篤な副作用の報告はない<sup>6)</sup>。

### 3. 鉄制限食

瀉血療法の効果を維持していくために鉄制限食の指導も重要である。瀉血療法により鉄欠乏性貧血の状態であるため、十二指腸および上部空腸からの鉄吸収が亢進してしまうためである。瀉血療法に鉄制限食を併用するいわゆる除鉄療法はきわめて有効である。

健常成人の1日に必要な鉄摂取量は男性が10 mg、女性は12 mgであるのに対し、日本人の1日の平均鉄摂取量は平均約8.3 mg (平成16年国民健康・栄養調査結果報告)である。熊本大学医学部附属病院の栄養士による鉄制限食の指導は、鉄分を多く含む食品(表1)を避け、1日の鉄摂取量は6 mgを目安に行っている。つまり日頃の

食事から比較すると約2/3程度に鉄量を抑えることが目標となる。これまで肝臓病によいとされてきた貝類(しじみ等)の摂取は、C型慢性肝炎の患者さんにはむしろ控えたほうがよいということになる。患者さんにとって鉄制限食は瀉血療法と違って自分で行うことができる治療法である。

#### 4. 瀉血療法による長期成績

Yanoらは、C型慢性肝炎患者に対して瀉血療法開始後、5年間の経過観察を行い、瀉血療法群ではコントロール群に対して血清ALT値の有意な改善とともに、組織学的に肝の線維化の進行が有意に抑制されたと報告した<sup>7)</sup>。

またKatoらは、C型慢性肝炎患者に対して瀉血療法と鉄制限食の併用による除鉄療法を行い、6年間の経過観察を行った。その結果、除鉄療法開始前に比べて血清ALT値の有意な改善とともに、酸化ストレスによるDNA障害の指標でもあり、発癌にも密接に関与しているといわれている8-OHdG(8-hydroxydeoxyguanosine)の肝組織内の発現が、治療前の約10倍に増加していた状態から正常に復したことを報告した<sup>8)</sup>。以上より除鉄療法により肝細胞癌の発癌抑制効果が得られるものと期待されている。

#### おわりに

C型慢性肝炎症例でC型肝炎ウイルス排除が無効な症例や困難な症例であり、かつ他の肝庇護療法では治療効果が不十分あるいは継続困難な症例に対して、瀉血療法は慢性肝炎の進行を抑制し、肝硬変、肝細胞癌への進展を阻止することが可能

であり、鉄制限食の併用によりさらにその効果を高めることができる有効な治療法である。また近年NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)においても鉄過剰沈着が報告されており、C型慢性肝炎にとどまらず鉄過剰状態を惹起する肝疾患全般にも臨床応用が可能な治療法と言える。

#### 文 献

- 1) 高後 裕: 肝障害と鉄. MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW 52: 153-163, 2007
- 2) Sasaki Y: Does oxidative stress participate in the development of hepatocellular carcinoma? J Gastroenterol 41: 1135-1148, 2006
- 3) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al: Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. Am J Gastroenterol 89: 986-988, 1994
- 4) Sartori M, Andorno S, Rigamonti C, et al: Chronic hepatitis C treated with phlebotomy alone: biochemical and histological outcome. Digest Liver Dis 33: 157-162, 2001
- 5) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, et al: A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. J Gastroenterol 39: 570-574, 2004
- 6) 大竹孝明, 高後 裕: 消化器疾患 ver.3 II. 肝・胆・膵. 医歯薬出版, 東京, 2006
- 7) Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, et al: Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 97: 133-137, 2002
- 8) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al: Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. Cancer Research 61: 8697-8702, 2001

## 発癌機序

### 要旨

本邦における原発性肝癌（以下，HCC）は，その約90%が基礎疾患にB型やC型肝炎ウイルスの持続感染を有しており，慢性炎症が発癌の誘因である．一方，B型肝炎ウイルスは宿主遺伝子へ組み込まれ発癌を惹起する場合がある．肝癌の発生や進展は，複数の癌関連遺伝子の発現異常が関与する多段階のプロセスであり，発現異常の機序として，炎症やウイルスタンパク質による genetic な変異，epigenetic な変異などが挙げられる．しかしながら，HCC に特異的な遺伝子異常はいまだ発見されておらず，診断能や治療成績の向上のために，肝発癌機構の詳細な解明が待望される．

### はじめに

本邦における原発性肝癌（以下，HCC）の特徴は，その約90%が基礎疾患にB型肝炎ウイルス（HBV），あるいはC型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染を有していることである．初感染より慢性肝炎，肝硬変を経て肝発癌に至るが，長期間の慢性炎症が発癌の誘因となっていることは疫学的にも明らかである．さらに，慢性肝疾患に対する治療が発癌率を有意に抑制するというこれまでの報告は，慢性炎症と肝発癌との関連を臨床的な側面からも支持している．一方，たとえ炎症が沈静化していても，HBV そのものが宿主遺伝子へ組み込まれ肝発癌を惹起する場合がある．本稿では肝発癌のメカニズムを遺伝子異常を中心に，炎症やウイルス感染との関連を併せて解説する．

### キーワード

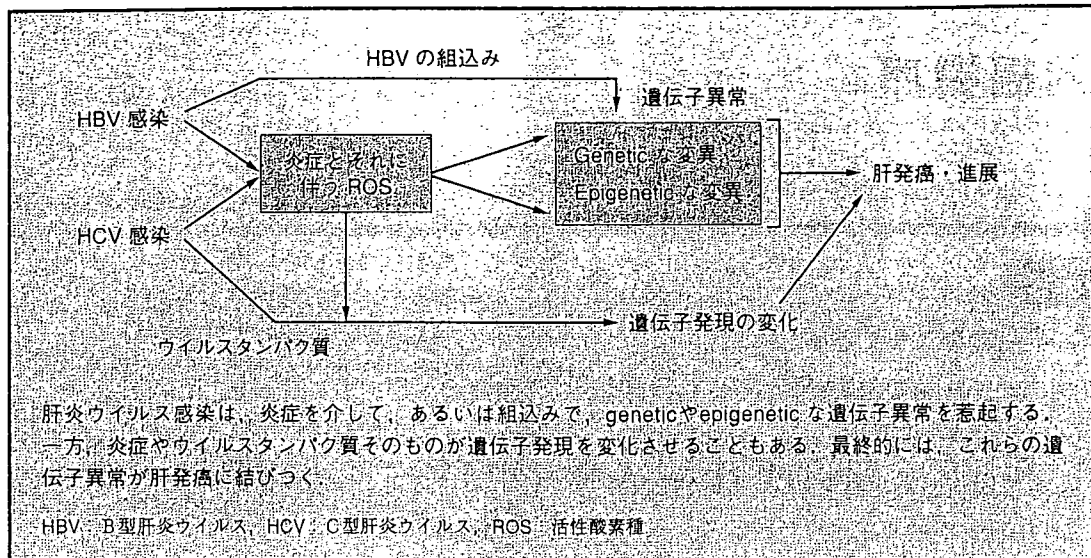
肝癌  
肝炎ウイルス  
肝臓発癌  
遺伝子異常  
癌関連遺伝子

### ウイルス感染と遺伝子異常 (図1)

癌の発生や進展は，Vogelstein らが提唱するように，複数の癌関連遺伝子の活性化や不活性化が関与する多段階のプロセスである<sup>1)</sup>．癌関連遺伝子の発現異常の原因としては，染色体 DNA の異常を伴う



図1 ウイルス感染と遺伝子異常

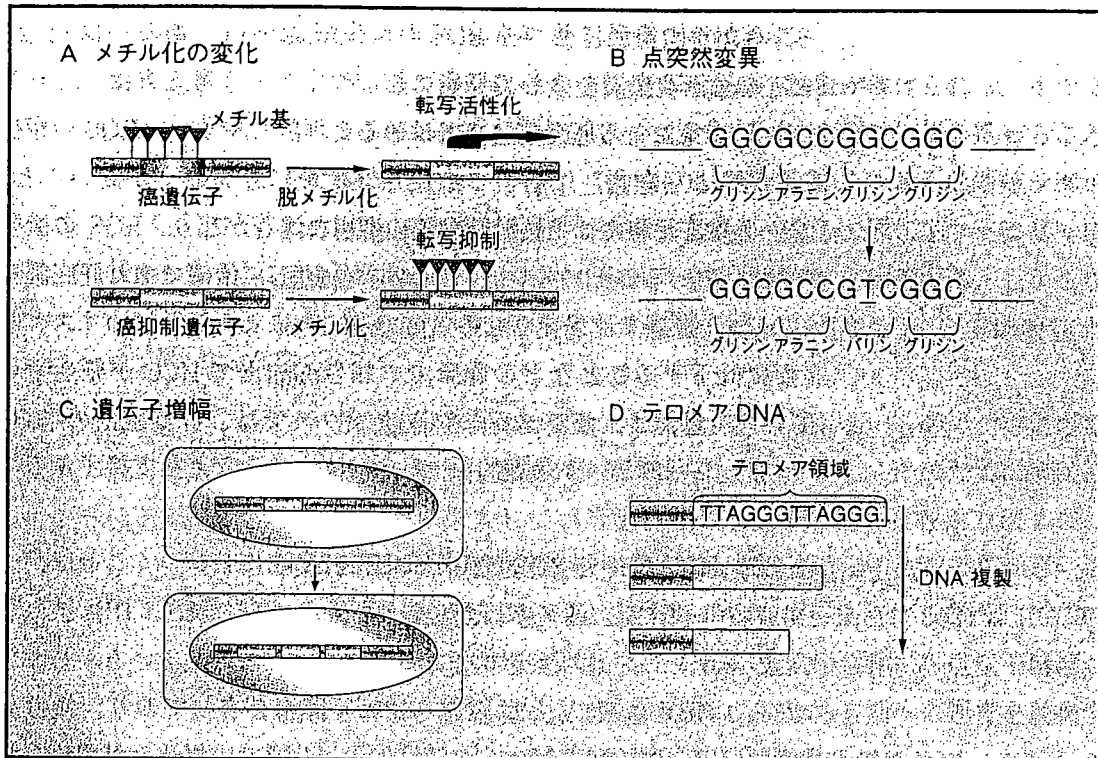


geneticな変異と、DNAの異常を伴わないepigeneticな変異などが考えられる。近年、ウイルス感染に基づく炎症により肝細胞内に発生する活性酸素種（ROS）が、geneticあるいはepigeneticな遺伝子変異をもたらし、肝発癌に結びつくことが示唆されるようになった<sup>2)</sup>。

Geneticな変異の原因としては、例えばROSにより生じる酸化的DNA障害産物である8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG)が挙げられる。正常な細胞でも生理的に産生されるROSにより、1日細胞当たり約200個の8-OHdGが発生するが、通常は修復機構により修復される。しかしながら、慢性炎症により8-OHdGの発生が修復能を凌駕すると、癌遺伝子や癌抑制遺伝子にG⇒Tという塩基の変異がもたらされる<sup>3)</sup>。また、ROSはミトコンドリアDNA (mtDNA)に変異を与え、その結果、ミトコンドリア機能異常による細胞死を誘導するとともに、断片化されたmtDNAは染色体DNAへ組み込まれ癌遺伝子の活性化へと結びつく<sup>4)</sup>。

一方、epigeneticな変異の1つとして、メチル化による遺伝子異常（RNA発現異常）が挙げられる（図2A）。哺乳動物のDNAではシトシン（C）はメチル化を受けやすく、とりわけCpG部位（CとGが連続した場所）の約80%はメチル化されている。DNAのメチル化はその領域に存在する転写単位の発現を抑制するが、HCCにおいて

図2 肝細胞癌 (HCC) の遺伝子異常



メチル化異常が明らかになっている。多くの悪性腫瘍ではHCCも含め、全体的にメチル化が低下している（脱メチル化）とされている。脱メチル化は癌遺伝子の発現抑制を解除し癌化に結びつく。その機序として、ROSにより産生された8-OHdGがメチル化酵素の働きを阻害しメチル化を低下させることが挙げられる。実際に慢性ウイルス性肝疾患の肝細胞内では8-OHdGの濃度が上昇しており、慢性炎症が脱メチル化により癌遺伝子の発現を増強し、肝発癌に結びつく可能性が示されている。

一方、細胞接着に重要なE-カドヘリンは高頻度にヘテロ接合性の消失(LOH)が認められる染色体16q24に存在するが、HCCではプロモーター領域に高度にメチル化増強が認められ<sup>9)</sup>、16qのLOHと相まって、カドヘリン遺伝子発現が低下し浸潤転移がもたらされる。一方、細胞周期関連遺伝子であるCDKN2A (p16<sup>INK4A</sup>)は細胞周期をG<sub>1</sub>期に停止させる働きがあるが、早期のHCCにおいてプロモーター領域の高頻度のメチル化によりp16タンパク質の発現が低下し、細胞増

殖がもたらされる<sup>6)</sup>.

このように炎症に基づく ROS の産生が genetic, あるいは epigenetic な遺伝子変異を介して発癌に結びつくという考え方は、とりわけ HCV 感染による肝発癌にあてはめると理解しやすい。ROS の産生亢進が“より顕著”である C 型慢性肝疾患に肝発癌率が高いこと、HCV 感染肝細胞には中性脂肪や鉄の過剰な沈着が起り、ROS の産生が増強していること、インターフェロン (IFN) 治療であれ肝庇護療法であれ、肝炎を沈静化させることで HCV による肝発癌のリスクが有意に低下することなどの臨床での報告、加えて HCC が発生する HCV コア遺伝子トランスジェニックマウスでは、肝細胞内の ROS が増加しているという基礎的なデータ<sup>7)</sup>は、この考えを支持するものである。

一方、HBV 感染も ROS 産生を介して肝発癌に結びつくことは、ウイルスタンパク質 (Xタンパク, B型肝炎ウイルス表面: HBs 抗原など) のトランスジェニックマウスで実験的に証明されている。しかしながら、HBV は HCV とは異なり逆転写酵素を有しており、慢性肝炎ではほぼ全例に宿主ゲノムへ部分欠失した形での組込みが認められることより、組込みを介して癌関連遺伝子に genetic な変異をもたらす可能性も高い。

### 遺伝子異常と肝発癌

Weinberg らは多段階発癌を、① 増殖シグナルの恒常的活性化、② 増殖抑制シグナルに対する不応性の獲得、③ アポトーシス抵抗性の獲得、④ 複製予備能の無限化 (テロメラーゼの活性化)、⑤ 腫瘍血管新生の維持、⑥ 組織浸潤と転移、の 6 段階に分類している<sup>8)</sup>。これらのステップは肝発癌にもあてはまり、そのメカニズムは多くの場合、genetic あるいは epigenetic な遺伝子異常によって説明されるが、基礎疾患である慢性炎症、あるいはウイルスタンパク質そのものがシグナル伝達や転写因子を介して、それぞれのステップに関与していることも明らかになっている。

#### 1. 増殖シグナルの恒常的活性化

癌原遺伝子 (proto-oncogene) や細胞周期関連遺伝子に変異が生じると、増殖シグナルの恒常的な活性化がもたらされる。とりわけ癌

原遺伝子は正常細胞では増殖や分化を担っているが、変異が加わると癌遺伝子 (oncogene) として癌化を誘導する。

このような変異には点突然変異と遺伝子増幅が挙げられる。そのうち、遺伝子の塩基配列の1つが正常とは異なる塩基に置き換わることを“点突然変異”と呼ぶ (図2B)。癌原遺伝子の多くは増殖シグナルの細胞内情報伝達分子であり、その中でも *ras* 遺伝子ファミリーに点突然変異が起ると活性化され、増殖シグナルが増強する。しかしながら、*ras* 遺伝子ファミリーの活性化変異の頻度は HCC では数%と低い。

一方、遺伝子自体の構造には異常が認められないものの、特定の遺伝子を含む染色体領域が多数コピーされて存在し、そのために遺伝子発現が大幅に増大している場合を“遺伝子増幅”と呼ぶ (図2C)。遺伝子増幅は主に癌原遺伝子や細胞周期関連遺伝子に認められる。その中でも癌原遺伝子 *c-myc* 遺伝子の存在する染色体 8q24 は HCC の 40% で 2~5 倍の増強があり、*c-myc* 遺伝子自体にも遺伝子増幅が報告されている<sup>9)</sup>。また、細胞周期の G<sub>1</sub> 期から S 期への進行を制御するサイクリン D<sub>1</sub> の遺伝子増幅とタンパク質発現増強が、進行した HCC において約 10% の頻度で観察される<sup>9)</sup>。さらに、 $\beta$ -カテニンは Wnt シグナル伝達系の構成要素であり *c-myc* やサイクリン D<sub>1</sub> などの転写を誘導する癌原遺伝子であるが、早期の HCC において  $\beta$ -カテニン遺伝子の変異が報告されている<sup>10)</sup>。

他方、肝炎ウイルスの機能解析から、HBV のウイルスタンパクである X タンパクは *c-myc* 遺伝子の転写を増強すること<sup>11)</sup>、HCV のコアタンパクは *c-myc* プロモーターを活性化することが明らかになっており、ウイルスタンパクは遺伝子変異を介さずとも増殖シグナルの活性化に関与することが示されている。

## 2. 増殖抑制シグナルに対する不応性の獲得

増殖シグナルを抑える働きをする癌抑制遺伝子では、LOH と残存アレルの変異が合わさって初めて機能異常が生じる。通常、正常組織の遺伝子座において、父方由来と母方由来の対立遺伝子は同じでないが、この一方が欠失してホモ接合体に変化している場合を LOH と呼ぶ。LOH の頻度は染色体部位にかかわらず、概して進行癌において頻度が高くなる。また、早期 HCC では 1p, 4q, 6q, 8p などで LOH

の頻度が高い。一方、進行 HCC ではそれらに加え、13q, 16q, 17p などに LOH の報告が多い。HCC の進展過程で 1 つの癌組織中に LOH を認める染色体部位が次々に増加するため、複数の遺伝子（特に癌抑制遺伝子）に遺伝子変異が蓄積して腫瘍発生・進展に関与する。

実際には、1p の LOH は 2 cm 以下の早期 HCC でテロメア側に高頻度に認められる。この部位に癌抑制遺伝子 p53 と相同性を有する p73 遺伝子が存在するが、HCC では p73 遺伝子変異はまれであり、HCC との関連は薄い。6q25-27 にはマンノース 6-リン酸/インスリン様増殖因子-II 受容体（以下 M6P/IGF2R）の遺伝子が存在する。M6P/IGF2R はトランスフォーミング増殖因子（TGF） $\beta$  を不活性型から活性型へ変換する働きを有しており、細胞の増殖抑制に働く。M6P/IGF2R の変異は HCC の早期に認められ、機能欠損が増殖抑制シグナルの減弱をもたらす発癌へ関与すると考えられている<sup>12)</sup>。

13q には癌抑制遺伝子 *Rb* 遺伝子が存在する。進行 HCC において LOH とともに残存アレルに高率に点突然変異が認められ、*Rb* 遺伝子の機能欠損が明らかになっている<sup>13)</sup>。17p には癌抑制遺伝子 p53 が存在するが、HCC において LOH が報告されている。p53 は DNA 傷害時に細胞周期を停止させ DNA 修復を促進する。また DNA 修復が不可能な場合にはアポトーシスを誘導することで遺伝子の安定性を保っている。p53 遺伝子の変異は前癌状態や早期 HCC では報告がなく、むしろ分化度の低下、腫瘍径の増大に伴い変異の頻度が高くなることから<sup>14)</sup>、癌の発生ではなく進展に関与するものと考えられている。

そのほか、癌抑制遺伝子の変異は *PTEN*, *CDKN2A* (*p16<sup>INK4A</sup>*), *RUNX3* などにも報告されている。

### 3. アポトーシス抵抗性の獲得

通常、遺伝子異常を来した肝細胞はアポトーシスにより排除されるが、何らかの機序でアポトーシス抵抗性を獲得すると、クローナルに増殖して癌組織へと進展する。また、アポトーシス抵抗性は免疫機構からの回避の一翼も担っている。

#### 1) アポトーシス促進系の減弱化

アポトーシスの実行には *Fas* リガンド (*Fas-L*) や *TNF- $\alpha$*  などの death factor が必要である。例えば、細胞障害性 T 細胞 (CTL) などに発現する *Fas-L* が、細胞表面上の *Fas* に結合すると caspase 3

と呼ばれるアポトーシスの最終実行分子が活性化され、細胞はアポトーシスに陥る。p53はFasや、アポトーシス促進因子であるBaxの転写を促しアポトーシスを誘導するが、HCCではp53が存在する17pに高頻度にLOHを認め、また残存アレルでFasやBaxの誘導に必要なドメインに点突然変異が集中するため<sup>14)</sup>、アポトーシス誘導シグナルが減弱している。また、逆にFasの負の制御因子であるFas-associated phosphatases-1 (FAP1)や、caspase 8の活性化を抑制するFLIP (FLICE-inhibitory protein)の発現が亢進していることから<sup>15)</sup>、HCCではアポトーシス誘導シグナルは抑制されていることがうかがえる。加えて、HCCではアポトーシス抑制因子であるBcl-2、Bcl-XLの発現増強と、促進因子であるBadの発現低下とが相まって、アポトーシス誘導シグナルが減弱している<sup>16)</sup>。さらに、ミトコンドリアに存在しアポトーシス感受性を決定するHint2の発現低下がHCCで報告されている<sup>17)</sup>。

他方、TGF $\beta$ の活性化に必要なIGF-II/m6p受容体<sup>12)</sup>やTGF $\beta$ 受容体の発現が低下しているため、TGF $\beta$ によるアポトーシスも減弱している。

また、肝炎ウイルスの機能解析より、HBVのX遺伝子産物(Xタンパク)はp53タンパク質と結合して不活性化することやcaspase 3の活性を抑えることでアポトーシスの抑制に働くと考えられている<sup>18)</sup>。

## 2) アポトーシス抑制系(生存シグナル)の活性化

HCCでは多くの場合、Aktと呼ばれる生存シグナルの伝達分子が有意に活性化されおり、その結果、caspase 3活性の低下がもたらされている。また、増殖シグナルの伝達分子であるmitogen activated protein kinase (MAPK)の活性化<sup>19)</sup>も、基質であるRSK90を介してcaspase 3活性を低下させるため、アポトーシス抑制に働く。肝炎ウイルスとの関連では、HBVのXタンパクは生存シグナルを活性化しアポトーシスを抑えるとされている。

## 3) 肝癌細胞によるFas counterattack

Fas-LはCTLなどのリンパ球系細胞に発現し、Fas発現細胞に結合してその細胞をアポトーシスへと導くが、最近、非リンパ球系細胞がFas-Lを発現すると、Fasも発現するCTLをアポトーシスへ導くこと(Fas counterattack)が報告された<sup>20)</sup>。アポトーシス抵抗性を

有する癌細胞が *Fas-L* を発現すると、近傍の癌細胞をアポトーシスに導くことなく、CTL のみをアポトーシスに陥らせる可能性がある。実際に HCC においても *Fas-L* が発現しており、その周辺の CTL がアポトーシスに陥った像が観察される。

#### 4. テロメラーゼの活性化

真核生物の染色体末端（テロメア）にはテロメア DNA が位置しており（図 2D）、その長さは細胞分裂に伴い短くなる。一方、生殖細胞、癌細胞ではテロメア DNA を延長する酵素であるテロメラーゼの働きにより、テロメア DNA の長さが保たれている。HCC においても約 80% の頻度でテロメラーゼ活性が確認され、中分化、低分化なほど陽性率は高い傾向にある。近年、HBVDNA がテロメア合成に関与するヒトテロメラーゼ逆転写酵素（*hTERT*）遺伝子の promoter 領域に組み込まれることが報告され<sup>21)</sup>、HBV による肝発癌のメカニズムの一端が明らかになった。

#### 5. 腫瘍血管新生の維持

HCC はもともと血管に富んだ癌種であるがゆえに、血管内皮増殖因子（VEGF）や塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）などの血管新生因子を必要とする。実際に HCC 患者血清や癌組織、あるいはその周辺の肝組織に VEGF 濃度の上昇を認め<sup>22)</sup>、術前の血清 bFGF 濃度が高値であるほど切除後の予後が不良であり、進行 HCC 患者では bFGF 濃度が高値であることが報告されているが、詳細な機序は不明である。一方、VEGF や bFGF の内因性阻害因子であるトロンボスポンジン 1（TSP-1）は HCC で低下しており、その原因として *p53* 遺伝子変異が TSP-1 の発現をさせることが考えられている。

#### 6. 組織浸潤と転移

第 16 染色体の LOH と HCC の腫瘍径、分化度、転移との間に関連が認められること、また進行 HCC に LOH が高頻度に観察されることから、第 16 染色体に HCC の進展転移に関与する遺伝子の存在が示唆されている。16q には前述の E-カドヘリンの遺伝子が存在しており、メチル化による E-カドヘリンの機能低下は LOH と相まって、HCC の浸潤転移に関与している<sup>9)</sup>。

## おわりに

HCCも他の癌種と同様に多段階の発癌機構が想定されているが、HCCに特異的な遺伝子異常は未だ見いだされていない。肝発癌にウイルスの持続感染による慢性炎症が関与していることは疫学的にも明らかであるが、この慢性炎症から肝発癌に至る機構を現在の知見のみで説明することは不可能である。HCCの早期発見、高い再発率の抑制、分子標的治療など、HCC撲滅に向けた臨床応用につなげるためにも、遺伝子異常を中心とした肝発癌機構の詳細な解明が待望される。

佐々木 裕

## 参考文献

- 1) Hanahan D, et al: The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100: 57-70, 2000.
- 2) Sasaki Y, et al: Does oxidative stress participate in the development of hepatocellular carcinoma? *J Gastroenterol* 41: 1135-1148, 2006.
- 3) Hussain SP, et al: Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 58: 4023-4037, 1998.
- 4) Shay JW, et al: New evidence for the insertion of mitochondrial DNA into the human genome: significance for cancer and aging. *Mutat Res* 275: 227-235, 1992.
- 5) Kanai Y, et al: The E-cadherin gene is silenced by CpG methylation in human hepatocellular carcinomas. *Int J Cancer* 71: 355-359, 1997.
- 6) Yang B, et al: Aberrant Promoter Methylation Profiles of Tumor Suppressor Genes in Hepatocellular Carcinoma. *Am J Pathol* 163: 1101-1107, 2003.
- 7) Mōriya K, et al: The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 4: 1065-1067, 1998.
- 8) Abou-Elklla A, et al: C-myc amplification in hepatocellular carcinoma predicts unfavorable prognosis. *Mod Pathol* 9: 95-98, 1996.
- 9) Nishida N, et al: Amplification and overexpression of the cyclin D1 gene in aggressive human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 54: 3107-3110, 1994.
- 10) de La Coste A, et al: Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8847-8851, 1998.
- 11) Spandau DE, et al: Trans-activation of viral enhancers by the hepatitis B virus X protein. *J Virol* 62: 427-434, 1988.
- 12) De Souza AT, et al: Frequent loss of heterozygosity on 6q at the mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor locus in human hepatocellular tumors. *Oncogene* 10: 1725-1729, 1995.
- 13) Murakami Y, et al: Aberrations of the tu-



## C型肝炎

## アルコール過剰摂取はC型慢性肝疾患における肝発癌率を高めるか？

佐々木 裕

## アルコール過剰摂取はC型慢性肝疾患における肝発癌率を高めるか？

ウイルス感染のない飲酒者では、10年以上にわたり1日当たりのエタノール摂取量が80g（日本酒換算3合）を越えると、肝発癌の危険率が上昇するとされている。実際にTaggerらは肝癌患者と非肝疾患患者とを対比したcase-control studyにおいて、肝癌有病危険率は1日当たりの摂取量0～40gの群に比べて、40～80g群ではオッズ比で1.5、80g以上では7.3にも上昇することを明らかにした<sup>1)</sup>。しかしながら、アルコールの肝発癌への影響を議論するうえでの問題点としては、a) アルコール摂取量を反映する生物学的な指標がないために、対象者からの聞き取りに頼らざるを得

ず、そのため、データの集計そのものの正確さ、再現性に問題があること、b) アルコール摂取の表現法については、飲酒をする、しない、あるいは週に何回という報告から、エタノール量に換算した報告まで多岐にわたり、報告により表現がまちまちであることがあげられる。したがって、聞き取りによるアルコール摂取の評価という点の是非はさておき、飲酒量をエタノール量に換算した成績を中心に、C型肝炎ウイルス（HCV）陽性慢性肝疾患における肝発癌へのアルコールの影響について解説する。

## アルコール摂取がC型慢性肝疾患における肝発癌に及ぼす影響に関する疫学的研究（表1）

ヨーロッパやアジアでのcross-sectional studyやcase-control studyにより、HCV陽性慢性肝疾患からの肝発癌率を多量飲酒が上昇させることが明らかである。

例えば、イタリアの21病院が参加した多施設共同研究では1,829名の肝硬変患者の中で、HCV陽性、かつ常習飲酒者（男性では1日80g以上、女性では1日60g以上の飲酒を10年以上継続しているもの）が21.2%を占め、さらにそのうち16%に肝癌の合併を認めている。一方、HCV陽性のみが成因である場合は肝硬変の47%を占めるも、そのうち肝癌合併は10%にとどまっている<sup>2)</sup>。

一方、464名の肝癌の入院患者と、824名の肝癌を有さない入院患者を対象としたイタリアのcase-control studyでは、1日60g以上の飲酒を10年以上続けたHCV陽性患者では、飲酒歴のな

いHCV陽性患者に比べ肝癌有病危険率のオッズ比が約2倍になることを報告している<sup>3)</sup>。またアメリカのcase-control study（115名の肝癌患者vs 230名の非肝癌患者）でも、肝癌有病危険率のオッズ比は、HCV陽性あるいはHBV（B型肝炎ウイルス）陽性群の19.1に比し、エタノール摂取量として1日80g以上が加わると53.9へと上昇し、synergy index (S) が約2.7にもなることが明らかになっている<sup>4)</sup>。さらにアジアのcase-control studyでも、1日80g以上の飲酒を10年以上続ける常習飲酒者（日本）、週3～4回を15年以上続ける常習飲酒者（台湾）で、かつHCV陽性患者の肝癌有病危険率のオッズ比がともに約2倍以上になることが報告されている<sup>5,6)</sup>。

さらに日本では2つのlongitudinal study（縦断的な研究）において、HCV感染とアルコールの肝

●C型慢性肝疾患における肝発癌へのアルコールの影響 (表1)

研究名	研究デザイン	対象者	アルコール摂取	統計学的有意性	結果
DeBacq (1994)	cross-sectional (他施設共同)	肝硬変: 1,829名 肝癌: 217名	エタノール 男性: 80g/日 女性: 60g/日 10年以上	<0.005	62/387 (16.0%) vs 90/873 (10.3%)で、多量飲酒家かつHCV陽性群がHCV陽性単独群に対して、肝硬変での肝癌の合併率が有意に高い。
Denato (2002)	case control	肝癌合併: 450名 肝癌非合併コントロール: 623名	エタノール 60g/日を10年以上	オッズ比で約2.0倍	肝癌有病危険率では、HCV陽性の多量飲酒者(オッズ比109、95%CI 50.9~233.0)は、60g/日未満の陽性者(オッズ比55.0、95%CI 29.9~101.0)に比し、オッズ比で約2倍の差がある。(60g/日未満のHCV陰性者を1とした場合)
Hassan (2002)	case control	肝癌合併: 115名 肝癌非合併コントロール: 230名	エタノール 80g/日	Synergy index 2.7 (95%CI 1.1~5.2)	肝癌有病危険率では、HBVまたはHCV陽性の多量飲酒者(オッズ比53.9、95%CI 7.0~416.7)は、80g/日未満の陽性者(オッズ比19.1、95%CI 4.1~89.1)に比し、オッズ比で2.8倍以上の差がある。(80g/日未満でウイルス陰性を1とした場合)
Kanaka (1991)	case control	肝癌: 91名 コントロール: 410名	エタノール 80g/日 10年以上	相対危険率 2.1 (95%CI 1.0~4.4)	肝癌有病危険率はHCV陽性の多量飲酒者で、非飲酒者に比し約2倍上昇する。
Wells (1991)	case control	肝癌: 127名 コントロール: 127名	エタノール 週3回以上 15年以上	6.0	HCV陽性で常習飲酒者は(オッズ比6.0、95%CI 1.7~21.8)に比し、非飲酒者(オッズ比6.0、95%CI 1.1~60.6)に比し、肝癌有病危険率が極めて高い。(非飲酒者HCV陰性者を1とした場合)
Ikeda (1993)	longitudinal study	HCV陽性肝硬変 364名	エタノール量 積算500kg以上	p=0.0042	平均観察期間5.8年で、肝発癌の危険因子として、多量飲酒、年齢、AFPをあげている。
Aizawa (2006)	longitudinal study	HCV陽性慢性肝疾患 153名	明確な定義の記載なし	p=0.010 (95%CI 1.31~7.09)	平均観察期間8.2年で、肝発癌の危険因子として、常習飲酒、年齢(50歳以上)、線維化のステージをあげている。

発癌への影響が検討されている。池田らは252名のHCV陽性肝硬変患者を平均5.8年観察した結果、多変量解析から $\alpha$ -feto蛋白質、年齢、常習飲酒の3つの因子が肝発癌の独立した危険因子であるとしている<sup>7)</sup>。また相沢らは153名のHCV陽性肝疾患患者を平均8.2年観察し、年齢が50歳以上、線維化のステージ、常習飲酒がそれぞれ独立した肝発癌の危険因子であることを明らかにした<sup>8)</sup>。

加えて飲酒の影響で、“より若い”時期に肝癌を発症すると言われており、島内らは648名のHCV陽性肝癌患者のうち、年齢が50歳以下といふ若年者18名について多変量解析を行い、HCV陽性B型肝炎ウイルス重感染が独立した危

険因子であるとした<sup>9)</sup>。また岡田らは、HCV陽性で1日85g以上5年間以上の飲酒者では、肝切除後の無再発期間と生存期間が短くなることを報告した<sup>10)</sup>。さらに久保らは、HCV陽性で1日85g以上の飲酒者では、非飲酒者に比べて分化型の肝癌の頻度が有意に少なく、肝切除後の無再発期間も有意に短いことを明らかにした<sup>11)</sup>。

このようにcross-sectional study, case-control studyやlongitudinal studyから、HCV陽性肝疾患に飲酒が加わると相乗的に肝発癌が増強するのみならず、肝発癌の年齢が若年化すること、さらに肝切除後の再発までの期間を短縮することも明らかにになっている。

## アルコールは何故HCV感染者の肝発癌を増強するのか？ 禁酒すれば肝発癌は抑制されるか？

HCV感染による肝発癌の分子基盤は炎症に基づく発癌である<sup>12)</sup>。とりわけ炎症に伴い肝臓内で産生される活性酸素種 (ROS) は、多段階発癌のさまざまなステップに関与している。一般的に生物は酸素をH<sub>2</sub>Oに変換する過程で多量のATPと内因性のROSを産生する。一方、外因性刺激である抗癌剤、炎症性サイトカインなども肝細胞内にROSを産生する。このようなROSに対する生体内の消去系を産生系が凌駕した時、ROSは酸化ストレスとなり、DNA障害、脂質過酸化などを通して肝発癌に関与する。実際に、HCV陽性肝癌組織では、非癌部に比し酸化的DNA障害の指標である8-OHdGの陽性率が有意に高いこと<sup>13)</sup>、さらにHCV感染肝細胞にみられる過剰な鉄沈着は、Fenton反応を介したROS産生の増強を介して細胞障害を増悪するとともに、瀉血療法により過剰鉄を除去すると肝発癌の予防効果をもたらされることから<sup>14)</sup>、過剰なROSが肝発癌に重要な役割をしていることが窺える。

このようなHCV感染による肝発癌をアルコールが増強するメカニズムとして、ROS産生の“さらなる増強”があげられる。例えば、飲酒による肝細胞での鉄の過剰沈着はROSの産生増強に関与する<sup>15)</sup>。またアルコールはクッパー細胞での鉄沈着を増強させ、炎症性サイトカインであるTNF $\alpha$ の分泌の亢進と、それに伴う肝細胞でのROSの産生

増強を促す<sup>16)</sup>。一方、アルコールは薬物代謝酵素であるcytochrome P450 2E1 (CYP2E1)を誘導してROS産生の増強をもたらす<sup>17)</sup>。遺伝子多型によってもCYP2E1の発現が亢進するが、肝癌患者ではこのような遺伝子多型が高頻度に認められる<sup>18)</sup>。飲酒によりCYP2E1の誘導がかかる場合でも同様に肝発癌の増強がもたらされることが予想されるが、明らかなエビデンスはない。

さらにアルコールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドの関与があげられる。これを代謝するアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) は、日本人の約50%弱で全部あるいは一部が欠損しており、アセトアルデヒドが血中で高値になる。肝癌についてはHCV陽性の飲酒家においてALDH欠損群では非欠損群と比べて、有病危険率はオッズ比5.4 (信頼区間2.1~14) と上昇する<sup>19)</sup>。その他、アルコールによる免疫機能の低下、DNAのメチル化も発癌に関与するとされている。

一方、Donatoらは、大酒家において禁酒による肝発癌のリスクの低下について解析した。過去5年以内に禁酒を行った群では、現在も飲酒を続けている群に比べて肝発癌のリスクはむしろオッズ比4~5倍と高いこと、10年以上禁酒を継続してはじめて、非飲酒者と同程度にまでオッズ比が回復することを報告している<sup>2)</sup>。

### 現時点における肝発癌に対するアルコールの影響についての考え方

- ウイルス感染がなくとも、1日当たりエタノール摂取量80g以上 (日本酒換算で3合) を10年以上継続すると、肝発癌の危険率が上昇する。
- 前癌状態ともいふべきHCV陽性慢性肝疾患にアルコール摂取が加わると、肝発癌の危険性がさらに増強する。加えて肝癌発生年齢が若年化すること、さらに肝切除後の再発までの期間を短縮することが明らかになっている。
- エタノール量として1日当たり60~80g以上が、HCV陽性慢性肝疾患における肝発癌の上昇をもたらすとされているが、遺伝子多型によりアルコール代謝動態に個人差が大きいことから、一律にアルコールの許容量を患者に呈示するべきではない。
- たとえ禁酒をしていても、肝発癌のリスクが非飲酒者のそれに戻るには数年の期間を要することから、以前に多量飲酒をしていたHCV陽性慢性肝疾患患者に対しても、厳重な経過観察が必要である。