

201125030A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎による肝未分化細胞の発生とその発癌への影響に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 鈴木 淳史

平成24（2012）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

肝炎による肝未分化細胞の発生とその  
発癌への影響に関する研究  
鈴木淳史

----- 1

肝炎による肝未分化細胞の発生とその発癌への影響に関する研究

研究代表者 鈴木 淳史 九州大学准教授

研究要旨

慢性的な肝臓の炎症状態に応答して門脈周囲に出現する卵形細胞（オーバル細胞）は、肝臓の組織幹細胞（肝幹細胞）の特性を有する特殊な細胞である。これまで、慢性肝炎が肝硬変を経て肝癌へと進行する理由はよくわかっていないが、変異したオーバル細胞が腫瘍形成能を獲得することこそ、慢性肝炎が肝癌へと進行するための主要因である可能性が考えられる。そこで本研究では、肝臓の炎症時におけるオーバル細胞の発生機構、及び、オーバル細胞の機能異常の根幹にある分子機構を明らかにし、オーバル細胞を起点とした腫瘍形成メカニズムの解明を試みる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：該当なし

A. 研究目的

肝臓の炎症時におけるオーバル細胞の発生機構、及び、オーバル細胞の機能異常の根幹にある分子機構を明らかにし、オーバル細胞を起点とした腫瘍形成メカニズムの解明を試みる。また、肝臓の炎症から腫瘍形成に発展する肝内胆管癌の発症モデルを用いて、細胞分化状態の破綻と発癌をつなぐ分子機構を明らかにする。肝内胆管癌は、肝臓に発生する悪性腫瘍の中で2番目に多く、その発症率や死亡率は近年世界的に増加している。肝内胆管癌とは、肝臓内で胆管を形成する胆管上皮細胞から発生する悪性腫瘍と定義され、ウイルス性肝炎に起因する肝細胞癌とは異なり、その発症原因は不明で、放射線療法や化学療法による治療効果は低く、肝切除が唯一の治療法ともいえる。そのため、一般的に予後不良なケースが多く、腫瘍を完全に切除できた場合でも5年生存率が40%程度、切除できなかった場合は10%にも満たないのが現状である。病理学的所見において、管腔を有する偽胆管構造の増加が顕著であることが、肝内胆管癌が胆管上皮細胞に由来することを示す根拠のひとつになっている。しかしながら、この仮説を科学的に検証した例はこれまでにない。臨床的にみて、ウイルス性肝炎の患者にも肝内胆管癌の発生がしばしば見られることから、肝内胆管癌が肝細胞の形質転換に由来する可能性も排除できない。肝内胆管癌の起源やその発症機構が明らかになれば、治療の難しい肝内胆管癌を初期検診で見つけ出すための技術開発や、これまでにない全く新しい概念に基づいた治療法の開発が期待できる。

B. 研究方法

これまでの研究で、我々は、オーバル細胞を肝臓から特異的に分離する技術とそのクローナルな解析系を開発している。そこで本研究では、この独自に開発した解析系と遺伝子改変マウスを用いた生体内の解析系を組み合わせることで、オーバル細胞の機能解析を進める。また、肝内胆管癌が従来の考え通りに胆管上皮細胞から生じるのか、それとも実際は肝細胞から生じる腫瘍なのかを検証すべく、それぞれの細胞を特異的に標識し、それらの子孫を正確に追跡できる遺伝子改変マウスを作製する。次に、作製したマウスに薬物を投与して実験的に肝内胆管癌を発症させ、形成された肝内胆管癌が肝細胞と胆管上皮細胞のどちらを起源としているのかを調べる。

（倫理面への配慮）

研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針に従って実施し、実験動物の安楽死処置や麻酔下での実験を徹底する。

## C. 研究結果

肝臓の炎症時に出現するオーバル細胞の起源を同定した。また、細胞の機能制御を担う細胞内シグナル伝達経路のひとつが活性化もしくは不活性化することにより、オーバル細胞の発生が制御されていることが明らかとなった（論文投稿中）。一方、肝内胆管癌の解析では、これまでの常識を覆し、肝内胆管癌が胆管上皮細胞ではなく肝細胞から生じる腫瘍であることを発見した。さらに、肝内胆管癌の形成には、オーバル細胞の発生を制御する細胞内シグナル伝達経路と同一のシグナル経路の活性化が重要であることが判明した（論文投稿中）。

## D. 考察

オーバル細胞の由来が明らかになり、その発生や機能異常において、同定した細胞内シグナル伝達経路の活性化が関与することが強く示唆された。また、肝内胆管癌の解析結果は、ウイルス性肝炎の患者がなぜ肝内胆管癌を発症するのかという臨床的な疑問の答えになるかもしれない。このような症例では、肝炎ウイルスに感染した肝細胞が胆管上皮細胞に似た細胞へと変化し、肝内胆管癌の発症を導くと考えられる。将来的には、同定した細胞内シグナル伝達経路を抑制することが、肝内胆管癌の発症を抑えるための治療戦略になりうるかもしれない。

## E. 結論

オーバル細胞の起源となる細胞を決定し、その発生を制御する細胞内シグナル伝達経路のひとつを明らかにした。また、肝内胆管癌が、胆管上皮細胞ではなく肝細胞から生じる腫瘍であることを発見した。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- 鈴木淳史：肝幹細胞のプロスペクティブな解析：生体外の解析から生体内の解析へ：日本遺伝学会第83回大会、京都、2011年9月22日（招待講演）
- 鈴木淳史：肝臓の再生機構と発癌：第70回日本癌学会学術総会・腫瘍別シンポジウム、名古屋、2011年10月3日（招待講演）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

