Acyclic retinoid targets platelet-derived growth factor signaling in the prevention of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma development

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/35532

【総説】

第11回　高安賞優秀論文賞受賞

論文　「Acyclic retinoid targets platelet-derived growth factor signaling in the prevention of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma development」

Cancer Research
1; 72(17): 4459-71　　2012年9月掲載

Okada H, Honda M, Campbell JS, Sakai Y, Yamashita T, Takebuchi Y, Hada K, Shirasaki T, Takabatake R, Nakamura M, Sunagozaka H, Tanaka T, Fausto N, Kaneko S.

非環式レチノイドは血小板由来増殖因子 (PDGF)-C過剰発現肝発癌モデルマウスの肝線維化・肝発癌を抑制する

岡田　光（おかだ　ひかり）

背　景

HCCが再発する機序としては背景肝の肝線維化・肝硬変の進行が挙げられる．臨床的にも肝線維化の進行とHCCの発症には関連があることから，肝線維化が肝細胞癌の促進因子である可能性がある．肝線維化の原因である肝星細胞はビタミンAを含む脂肪滴を含み，肝障害によりビタミンAを排出し筋線維芽細胞に形質転換する．筋線維芽細胞の増殖に伴い肝線維化が進行する．つまり，肝硬変やHCCの進展とビタミンAの欠乏には強い関連がある．従って，ビタミンAは肝線維化及び肝発癌を抑制する可能性があるが，これまでに臨床的及び動物実験レベルにおいてもその効果は十分に検証されていない．そこで，ビタミンAと同等の活性化を示し，副作用が少なく安全性が高い新規合成非環式レチノイドであるペレチノインに着目した[1]．ペレチノインの肝線維化による肝発癌を抑制する作用機序に関しては未だ不明な点が多い．

結　果

ペレチノインのHCCの発癌治療効果を評価するために，20週齢のPDGF-C Tgマウスを用い肝線維化抑制機序の解析を行った[2]．また48週齢のPDGF-C Tgマウスを用い肝線維化からの肝発癌抑制機序の解析を行った．Azan染色ではPDGF-C Tgマウス20週齢で肝細胞の周囲の線維化，48週齢においては肝細胞の周囲に加え肝小葉間に強い線維化を確認できた．ペレチノインは濃度依存的 (0.03%，0.06%) に肝線維化を抑制した (図1)．PDGF-Cの受容体であるPDGFR α / β の発現は，PDGF-C Tgでは門脈領域に強く発現していたが，ペレチノインにより有意に抑制された．ペレチノインの効果をマウス初代肝星細胞を用いてin vitroにて検討した．ペレチノインにより肝星細胞でPDGF-C刺激で誘導されるこれらの遺伝子の発現誘導を抑制した．またペレチノインは肝星細胞から筋線維化細胞への形質転換を抑制した (図2)．従って，ペレチノンはPDGFシグナルを抑制することで肝線維化の進展を抑制することを*in vitro*，*in vivo*で明らかにした．

48週齢のPDGF-C Tgマウスは90%の腫瘍形成が認められた．これらの腫瘍の組織学的評価は，54% (15/28) が

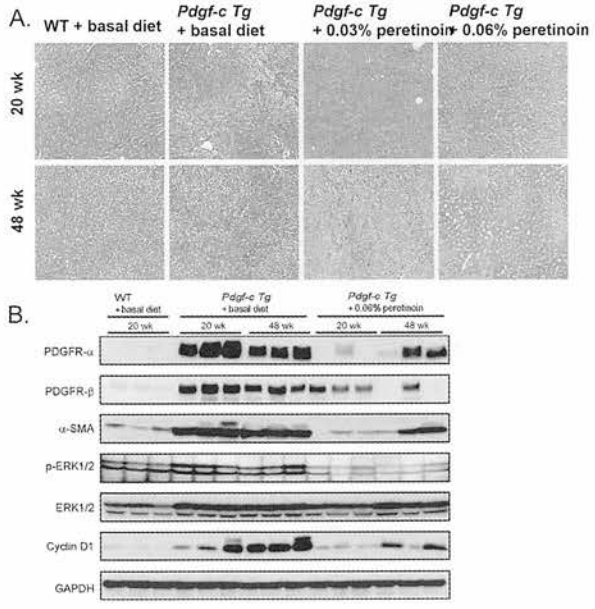


図1．PDGF-C Tg miceにペレチノイン投与後の肝線維化抑制効果．(A) ペレチノイン投与後の肝組織をAzan染色による組織学的変化の評価．(B) ペレチノイン投与後のPDGFシグナルの変化をWestern blot法による解析結果．

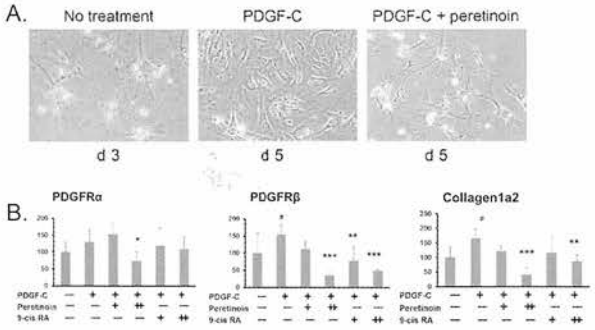


図2. マウス初代肝星細胞におけるペレチノインの効果の検討.
(A) PDGF-C及びペレチノインを用いたマウス初代肝星細胞の形態変化. (B) (A) の初代肝星細胞をRT-PCR法を用いて線維化関連遺伝子の発現解析結果.

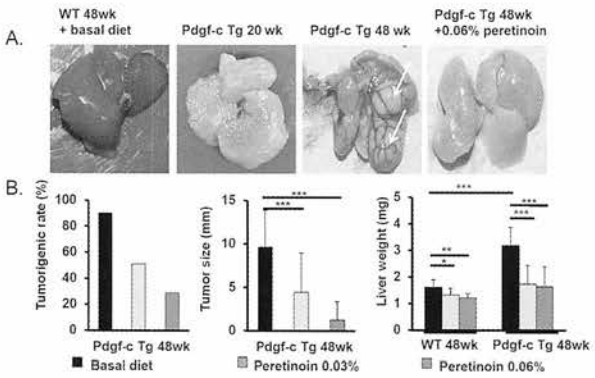


図3. PDGF-C Tg miceにペレチノイン投与後の肝発癌抑制効果.
(A) マクロ像による評価. (B) HE染色による組織学的評価 (腫瘍率・最大腫瘍径・肝質量)

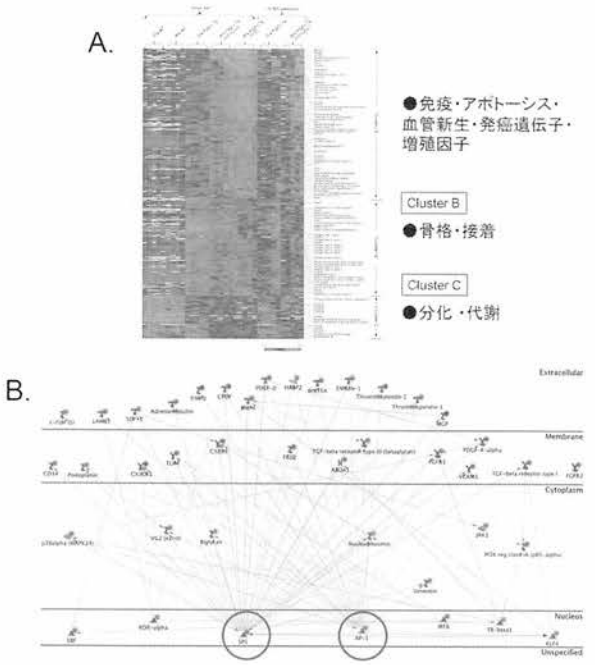


図4. ペレチノインの作用機序の探索.
(A) PDGF-C Tg miceの肝線維化と肝発癌の進展時に変化するシグナルの解析結果 (affymetrix gene chip). (B) ペレチノインの作用機序に関してMeta coreによる分子ネットワーク解析結果.

adenomaで46% (13/28) がHCCであった. ペレチノインは濃度依存的に肝腫瘍形成を抑制した. 0.03%では53% (19/36) と0.06%では29%の腫瘍形成に抑制した. 腫瘍形成と相関して, 最大腫瘍径, 肝質量も有意にペレチノインによって抑制された (図3).

HCCの17-40%と高頻度に見られるWnt/β-cateninシグナルの活性化についても検討した. PDGF-C Tgマウスの腫瘍部でβ-cateninが過剰発現し, 細胞質・核分画の解析から核移行したβ-cateninの上昇を確認した[3]. ペレチノインは, 核内β-cateninの発現を有意に抑制した.

さらに, このようなペレチノインの作用機序に関して分子ネットワーク解析を用いて検討した. ペレチノインによる遺伝子変化は2つの転写因子Sp1とAp1を介して肝線維化・肝発癌シグナルを制御していることが明らかとなった (図4). この2つの転写因子のうちSp1は, ペレチノインによって有意に発現抑制されることをヒト肝細胞癌株Huh7にて確認した.

結　　論

本研究により, ペレチノインがSp1を介してPDGFRとVEGFRの発現を抑制することで肝線維化・血管新生・肝発癌を抑制する機序を明らかにした.

しかし, パスウェイ解析によりペレチノインが肝線維化の改善に加え脂質代謝も改善する効果が認められた. ペレチノインはレチノイドシグナル以外の経路を介して抗線維化・血管新生抑制・脂質・糖代謝改善に働く可能性がある. 今後, これらのペレチノインの新たな作用機序を明らかにし, さらには治療効果と関連する有用なバイオマーカーの探索を行い, ペレチノインの肝発癌抑制機序を検討する必要性がある.

文　　献

1) Muto Y, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1561-7.

2) Campbell JS, et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 3389-94.

3) Fischer AN. PDGF essentially links TGF-beta signaling to nuclear beta-catenin accumulation in hepatocellular carcinoma progression. Oncogene 2007; 26: 3395-405.



Profile

所　　属：金沢大学大学院医学系研究科
恒常性制御学 (博士研究員)
2009年3月：金沢大学大学院医学系研究科
恒常性制御学修士課程修了
2013年3月：金沢大学大学院医学系研究科
恒常性制御学博士課程修了