

シンポジウム

1. 炎症と発癌 3) 肝細胞癌の発癌機構

金子 周一

Key words : 肝細胞癌, 慢性肝炎, 肝炎ウイルス

はじめに

我が国における肝細胞癌の多くは、B型肝炎ウイルス (HBV) またはC型肝炎ウイルス (HCV) 感染による慢性肝炎を背景に発症する。本シンポジウムでは、教室における動物実験の成績、ヒト臨床材料を用いた包括的遺伝子解析の結果をもとに、ウイルス感染を背景とした炎症と発癌の関連を報告する。

1. 慢性肝炎から肝細胞癌へ

肝細胞癌は我が国における癌死亡のうち、男性の第3位、女性の第5位を占め、2008年の国民衛生の動向によれば年に33,662名が死亡している¹⁾。ほとんどの症例は慢性肝炎あるいは肝硬変といった持続性の炎症と進んだ線維化を背景に発症する。我が国における約9割の肝細胞癌症例はB型あるいはC型の肝炎ウイルスに感染しておこり、このウイルスに対する持続の炎症が慢性肝炎である。HCVに感染して肝硬変に至ると、発癌率は年率にして7%にも達し、ウイルス性肝硬変の多くが癌死に至る (図1)。

ウイルス性肝硬変に限らず、アルコール性、

かねこ しゅういち : 金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学

自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変に伴う進行した肝病変にも肝細胞癌が発症し、炎症のない正常の肝臓に肝細胞癌がみられることはまれである。慢性の炎症が肝細胞癌の発癌機構と密接に関連していることは疫学的に明らかである。また、炎症の程度と発癌率が相関することも良く知られている。

2. ウイルス抗原に対する炎症肝発癌モデル

実験的に、細胞を用いた各種の解析、および、HBVおよびHCVの遺伝子を発現するトランスジェニックマウスモデルの研究から、肝炎ウイルスそのものによる発癌が示されている。こうした結果から、肝炎ウイルスの遺伝子および遺伝子産物が発癌に関与することも明らかである。

一方、肝発癌モデルの多くが化学発癌であり、炎症による肝発癌の良いモデルがなかった。教室の中本らは、HBVの表面抗原 (HBs抗原) を有するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスはHBV抗原に対して寛容となっているため、肝炎を起こさず肝細胞癌を発症することもない。このマウスにHBs抗原でプライミングした非トランスジェニックマウスの全脾細胞を導入すると、持続性の肝炎が生じ最終的に肝細胞癌を高率に発症するようになった。このモデ

治療しないと10～30年後に肝硬変、肝がんに移行しやすい

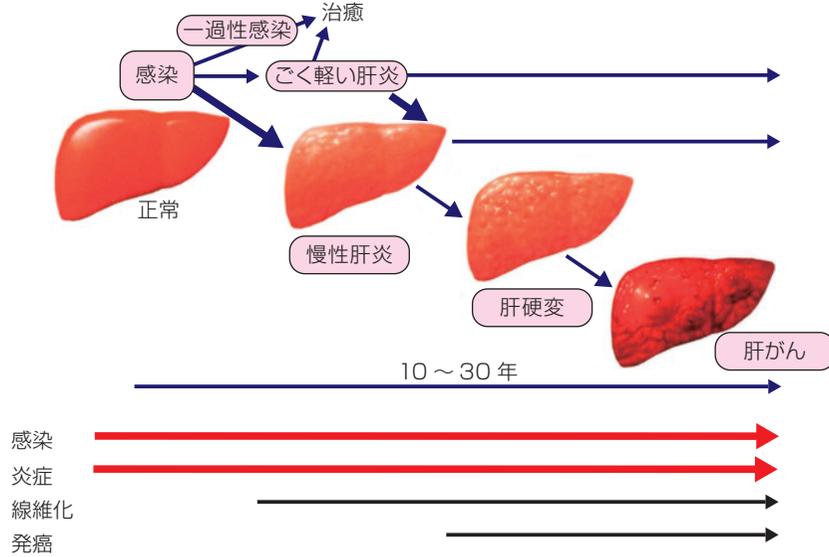


図1. ウイルス性慢性肝炎から肝がんへ。肝炎ウイルスが感染後、慢性肝炎，肝硬変を経て肝細胞癌（肝がん）の合併をみる。そこにはウイルスの持続感染，持続する炎症があり，次第に線維化が進行して発癌がみられる。

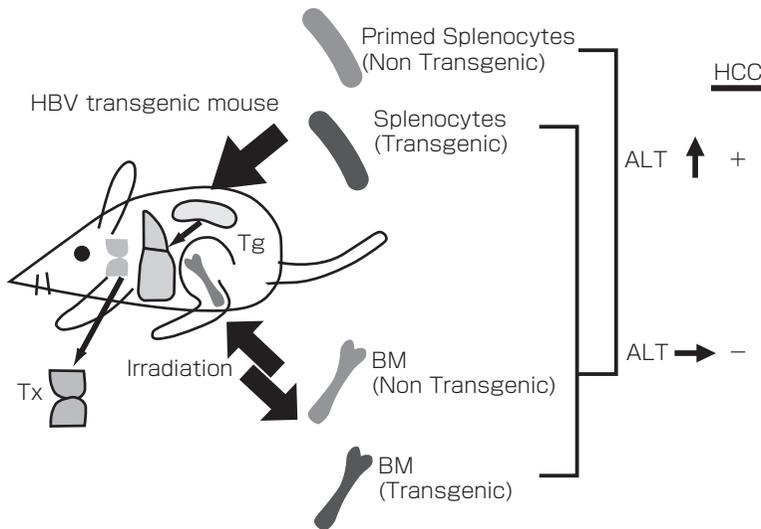


図2. トランスジェニックマウスを用いた炎症による発癌のモデル。

ルは化学発癌モデルと異なり，標的である抗原は発癌を引き起こさないにもかかわらず，この抗原に対する持続炎症によって肝細胞癌が生じる，炎症発癌のモデルである（図2）。

脾細胞からCD8陽性細胞，およびCD4陽性細胞を分離し，それぞれを導入すると，CD8陽性

細胞を導入したマウスは，CD4陽性細胞を導入したマウスに比べ，高いALT値と持続したALT値上昇が認められる（図3a）. CD8陽性細胞を導入したマウスでは全脾細胞を導入した場合と同様に高率に肝細胞の合併を認め，CD4陽性細胞を導入した場合の発癌率は低かった。このマウ

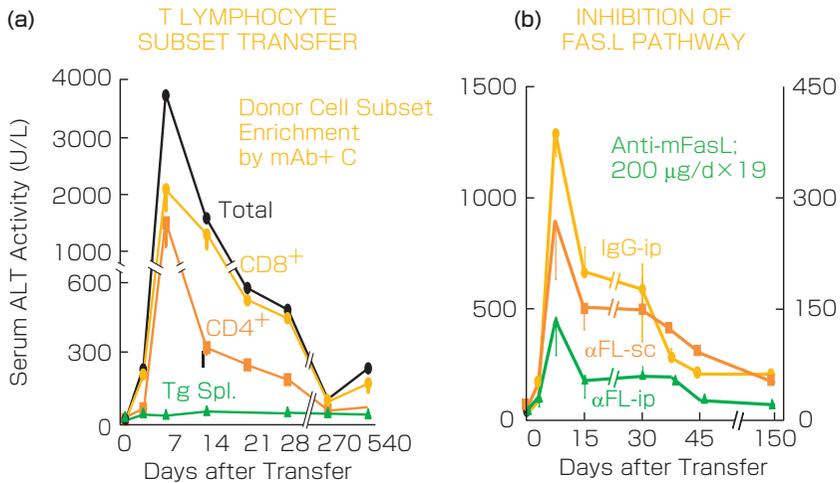


図3. トランスジェニックマウスを用いた免疫と発癌. aはCD4陽性細胞, CD8陽性細胞をトランスジェニックマウスに移入した際のALT値の変動を経時的に示したもの³⁾. bはFas ligand中和抗体を腹腔内(ip),あるいは皮下(sc)に投与した際のALT値の変動を示したもの²⁾.

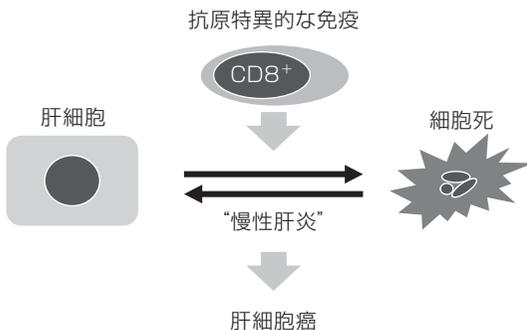


図4. トランスジェニックマウスを用いた炎症発癌モデルの機序. CD8陽性細胞が引き起こす肝細胞への炎症が,最終的に肝細胞を癌化させることを示唆している.

スにおいて, Fas ligandの中和抗体を投与するとALT値の上昇は抑えられ(図3b), 肝細胞癌の発症も抑えられた^{2,3)}. 免疫反応による炎症の程度と肝細胞癌の発症は密接に関連しており, ALT値が鎮静化している症例からの発癌が少ないという臨床的な観察を裏付けるものであった. このように, 外来性の抗原に対する免疫を用いたモデルにおいては炎症による癌化が示される(図4).

3. B型, C型慢性肝炎におけるウイルスと炎症による発癌の臨床

ウイルス性慢性肝炎を背景とした肝細胞癌の発癌を考えると, 1)肝炎ウイルスの遺伝子あるいは遺伝子産物によって直接に発癌が引き起こされるのか, 2)肝炎ウイルスに感染した肝細胞に対する持続する炎症によって発癌が引き起こされるのか, 3)両者が関与して発癌するのか, その場合, どちらが強く発癌に関与しているのかについて議論されている.

肝炎ウイルスによる肝硬変, 非肝炎ウイルスによる肝硬変から, 同様の頻度で肝細胞癌が生じるか否かは明らかでない. 両者の炎症の程度, 持続期間, 肝硬変の組織像も異なるため, 比較は困難である. また, 肝炎ウイルス感染がなければ肝細胞に対する炎症が生じないために, 臨床的に, ウイルスによる発癌の関与が大きいのか, 炎症による発癌の関与が大きいのかを明らかにすることも容易ではない.

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法に

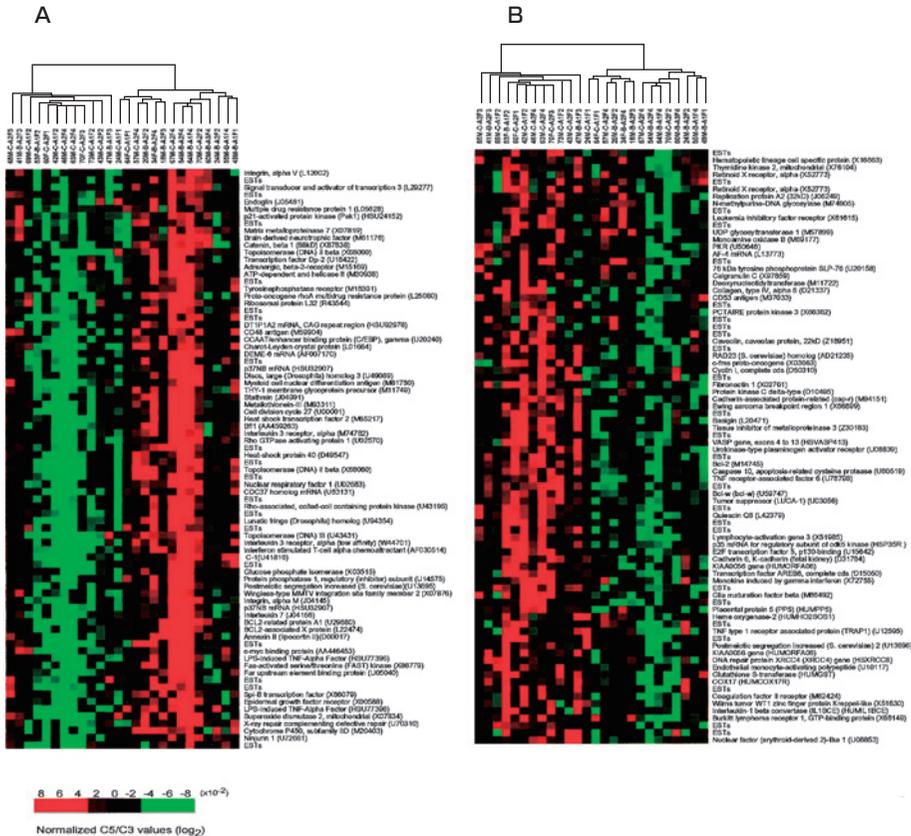


図5. B型およびC型慢性肝炎肝組織における包括的発現遺伝子解析⁴⁾.

よって、1)HCVが消失し肝炎が沈静化した場合、2)HCVが消えないものの肝炎が沈静化した場合、3)HCVも、肝炎も沈静化しない場合を比較すると、#1と#2は#3に比較して同程度に発癌率が低下することが報告されている。C型では多くの症例が肝硬変といった進行した肝病変から発生することと合わせ、C型はHCVによる発癌よりも炎症による発癌の寄与が大きいことが示唆されている。一方、B型慢性肝炎では、肝硬変に至っていない段階からの発癌が多いこと、あるいは、長らく肝炎が沈静化した肝臓からの発癌が見られることから、C型に比較すれば、ウイルスの関与が大きいことが示唆されている。

4. B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎を背景とする発癌機構の違い

B型慢性肝炎とC型慢性肝炎は同様に慢性肝炎・肝硬変と進行し、肝細胞癌を合併するものの、発癌機序に違いがあることが示唆される。そこで、B型慢性肝炎組織およびC型慢性肝炎組織における遺伝子発現を包括的にみると、その発現遺伝子のプロファイルの差異は明らかであった(図5)⁴⁾。浸潤リンパ球と肝細胞における発現遺伝子を比較すると、浸潤リンパ球における発現遺伝子のプロファイルも、攻撃される肝細胞におけるプロファイルもB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎で異なっていた(表)⁵⁾。

さらに発現遺伝子を調節するmicro-RNAの発

表. ウイルス慢性肝炎における浸潤リンパ球と肝細胞の発現遺伝子.

	Gene Ontology	LS permutation p-value	
全肝	Antigen presenting	0.00105	HCV > HBV
	IFN-alpha induced	$p < 0.00001$	HCV > HBV
	Cell death	0.005	HBV > HCV
	DNA repair	0.005	HBV > HCV
肝細胞	Single-stranded DNA binding	0.019	HBV > HCV
	Mitochondria	0.005	HCV > HBV
	IFN-alpha induced	0.004	HCV > HBV
リンパ球	Immunological synapse	0.002	HBV > HCV
	Induction of apoptosis via death domain	0.004	HBV > HCV
	Chemotaxis	0.004	HCV > HBV

発現している遺伝子を gene ontology に分類し、B 型および C 型における差異を解析した。

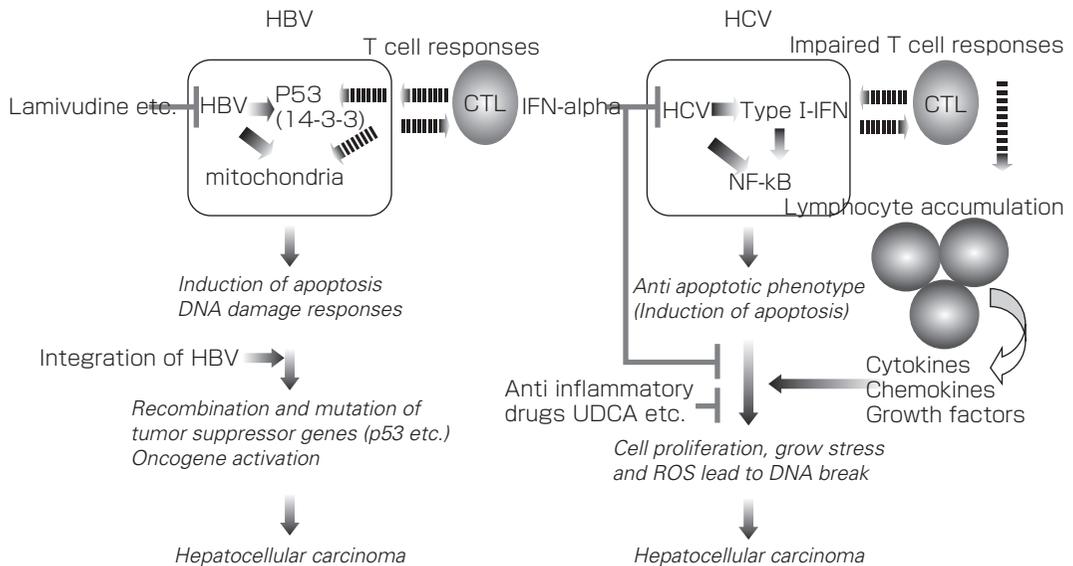


図 6. B 型および C 型慢性肝炎から発癌に至る機序の違い.

現をみても両者の差異は明らかであった⁶⁾。このようにB型慢性肝炎からの発癌とC型慢性肝炎からの発癌の機序は大きく異なっている (図 6)。

おわりに

ウイルス慢性肝炎からの発癌は、ウイルスそのものによる発癌機序と、炎症による発癌機序が相互に密接に関連している。その変動する遺伝子の解析からは、C型慢性肝炎ではより炎症が関連している分子の発現が強く認められ、炎

症による発癌が大きく関連していることを示唆する。B型慢性肝炎においても炎症の関与が大きいと考えられる。しかし、C型に比較すると、その寄与が小さい。遺伝子相互の関連がより明確になれば、ウイルスと炎症の寄与度がより正確に計算されることが考えられる。

文 献

- 1) 国民衛生の動向・厚生指針. 財団法人 厚生統計協会. 2008年8月31日.
- 2) Nakamoto Y, et al: Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by

- anti-fas ligand antibody therapy. *J of Exp Med* 196: 1105-1111, 2002.
- 3) Nakamoto Y, et al: Different procarcinogenic potentials of lymphocyte subsets in a transgenic mouse model of chronic hepatitis B. *Cancer Res* 64: 3326-3333, 2004.
 - 4) Honda M, et al: Differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion. *Gastroenterol* 120: 955-966, 2001.
 - 5) Honda M, et al: Different signaling pathways in the livers of patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C. *Hepatology* 44 (5): 1122-1138, 2006.
 - 6) Ura S, et al: Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49: 1098-1112, 2009.
-