

平成26年1月20日(月)  
愛知県がんセンター運用部管理課 総務グループ  
担当 高橋、安田 電話762-6111(代)  
愛知県病院事業庁管理課 総務・管理グループ  
担当 有川、鈴木 内線5153・5154  
(ダイヤルイン 954-6306)

## 愛知県がんセンター研究所の研究成果が

### 最先端の消化器疾患研究を掲載する米国学会誌に掲載されました

「慢性肝炎から肝臓がんが発生するメカニズムについて

画期的な知見を発見。今後の肝臓がん発生の予防に期待」

わが国ではB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス感染者は300万人以上いると言われており、特にこれらのウイルス性肝炎による肝臓がん発生の確率が極めて高いことが社会的な問題となっています。

肝臓がんの発生は遺伝子(ゲノム)変異の他に、遺伝子機能を調整する“エピゲノム”に異常が起こることが原因です。肝炎ウイルス感染後にエピゲノムの異常が肝臓に蓄積することは広く知られていましたが、どのように異常を起こすのかそのメカニズムは謎でした。

愛知県がんセンター研究所では、名古屋市立大学大学院医学研究科と共同研究を行い、ヒトの肝細胞を移植した特殊なマウスを用いて、肝炎ウイルスがどのようなメカニズムでエピゲノムの異常を起こすのかを詳細に調べました。その結果、自然免疫の担当細胞の一つであるNK細胞が過剰に活性化し、結果的にエピゲノムの異常を肝臓の細胞に誘導してしまうことを初めて明らかにしました。活性化したNK細胞を抑制するとエピゲノム異常の誘導を抑えることができました。この発見は慢性肝炎から発生する肝臓がんを未然に防ぐ新しい治療法開発につながると考えます。

この研究成果は、アメリカ消化器病学会誌「ガストロエンテロロジー<sup>1</sup>」に掲載されました。

#### (1) 肝臓がん発生の背景

肝臓がんはアジアで高頻度に発生し、日本人の肝臓がんの80%以上は肝炎ウイルス感染後(B型肝炎ウイルスHBV、C型肝炎ウイルスHCV)の慢性肝炎・肝硬変から発生します。肝炎ウイルスの感染後の持続する慢性肝炎の時期に、遺伝子異常やエピゲノム異常(遺伝子機能を調整するメカニズムの異常)が起こっていることがこれまでわかってきました。

DNAメチル化はエピゲノムの一つで、DNAにメチル基という化学修飾がつけられると遺伝子の機能に影響しますが、特に異常なメチル化がDNAに付加されると、その遺伝子は正常に機能しなくなります。そのため、がんを抑制する遺伝子のDNAメチル化は、がん発生の原因となると考えられています。

そこで、ヒトの肝細胞を移植した特殊なマウスを用いて、肝炎ウイルス感染後に、このようなDNAメチル化異常がどのように起こるのかというこれまでの謎の解明に挑みました。

#### (2) 肝臓がんのDNAメチル化異常解析

最初に、愛知県がんセンター中央病院で手術を施行した肝臓がんのDNAメチル化を解析しました。

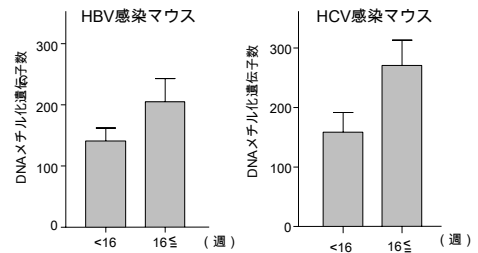
<sup>1</sup> 「ガストロエンテロロジー(Gastroenterology)」は、アメリカ消化器学会から発行されている権威ある雑誌で、消化器疾患の最先端の研究が掲載されている。

手術で得られた肝臓がんの腫瘍部分は異常な DNA メチル化 (DNA メチル化異常) が生じており、さらに、がんのない慢性肝炎組織でも DNA メチル化異常が蓄積していました。慢性肝炎組織でのメチル化異常は、B 型肝炎ウイルスの感染後にも、C 型肝炎ウイルスの感染後にも同じようにみられることから、ウイルス感染後の慢性炎症が DNA メチル化を引き起こし、肝臓がんの原因となっていることが考えられました。

ヒトの肝細胞を移植した特殊なマウス (肝細胞置換マウス) を用いて、B 型肝炎ウイルス (HBV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) を感染させ感染後に肝臓で生じる変化を解析しました。

感染後の時間経過に伴って DNA メチル化が誘導されることがわかりました (図 1)。これらの DNA メチル化が付加された遺伝子の多くは実際の肝臓がんでも異常な DNA メチル化が起っていた遺伝子でした。

図1 肝炎ウイルス感染後のDNAメチル化異常の蓄積



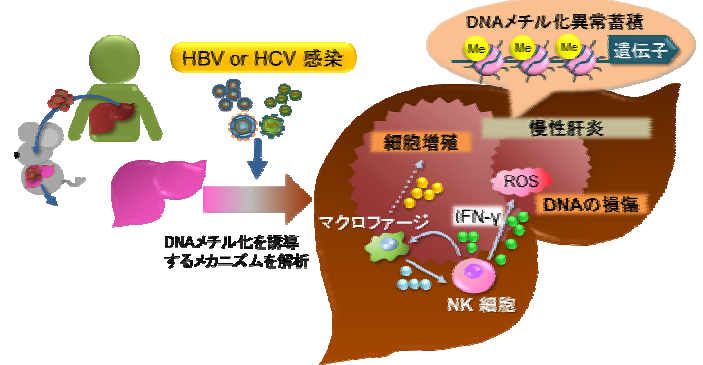
肝細胞置換マウスに、肝炎ウイルス (HBV, HCV) を感染した結果、DNAメチル化異常が誘導された。特に感染期間が長いほどDNAメチル化異常は顕著であった。

### (3) DNA メチル化異常の誘導メカニズムの解明

肝炎ウイルス感染後には宿主で免疫応答が起こります。そこで、免疫に関わる遺伝子について解析したところ、IFN- $\gamma$  というサイトカイン (細胞から放出されるタンパク質) がマウスの肝臓で顕著に誘導されていることがわかりました (図 2)。

IFN- $\gamma$  は自然免疫の担当細胞であるナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) から産生されます。そこで、NK 細胞の活性を抑える薬剤をマウスに投与したところ、IFN- $\gamma$  の発現が抑えられ、DNA メチル化の誘導も抑制されました。

図2 肝細胞置換マウスを用いたDNAメチル化誘導機構の解析



ウイルス感染により誘導されるIFN- $\gamma$ 等のサイトカインやROSがDNAメチル化異常の原因となる。

IFN- $\gamma$  は活性酸素 (ROS) を誘導することが知られていますが、感染後のマウスの肝臓では活性酸素産生が非常に高まっていた。NK 細胞の活性を抑える薬剤の投与により活性酸素の産生が抑制されました。

さらに、IFN- $\gamma$  の活性化により肝細胞の破壊・再生が誘導され、その結果としておこる過度な細胞増殖も DNA メチル化誘導に関わっていることを発見しました。

### (4) 肝臓がん予防への期待

本研究から肝炎ウイルス感染により生じる NK 細胞の活性化と IFN- $\gamma$  の持続的な発現上昇および活性酸素の発生が DNA メチル化異常の原因であることがわかりました。また、慢性炎症を抑制することで、異常な DNA メチル化誘導を抑えることができることがわかりました。

近年、肝炎ウイルスの抗ウイルス薬の効力が格段に向上していますが、さらに抗ウイルス剤と抗炎症薬を投与することで肝臓がん発生を抑制することが期待できます。

なお、本記者発表に関する説明会を次のとおり行います。当日は、関連資料の配布を行います。

- 1 日時 平成26年1月21日 (火) 13時30分から
- 2 場所 愛知県がんセンター研究所 北館3階セミナー室 (千種区鹿子殿1-1)  
会場は、中央病院の病棟から離れた、北側にある3階建ての古い建物です。
- 3 説明者 愛知県がんセンター研究所 近藤 豊、新城恵子
- 4 問合せ 愛知県がんセンター運用部管理課総務グループ 高橋、安田 電話 7 6 2 - 6 1 1 1 (代)