



薬物治療学講座 教授

齋藤 英胤

サイトウ ヒデツグ

博士 (医学)

Professor
Division of Pharmacotherapeutics

SAITO Hidetsugu

M.D., Ph.D.

肝細胞がん／脂質代謝／
腸内細菌／Nrf2

hepatocellular carcinoma／lipid
metabolism／gut microbiota／Nrf2

研究概要

悪性腫瘍は、長らくわが国の死因の第1位を占めており、その中でも肝細胞癌 (HCC) は日本のみならず世界的にも死亡原因として常に上位に位置しています。我々は、長らくHCCの基礎的理解と臨床に携わり、肝癌撲滅を目標としてきました。

HCCの最大の原因はC型肝炎ウイルス (HCV) 感染ですが、近年、脂肪性肝疾患NAFLDから脂肪肝炎NASH、さらに肝硬変に進行した肝臓に生ずるHCCが増加しています。

HCV感染では、ウイルス粒子形成の過程で肝細胞に脂質ラフトと呼ばれる脂肪滴が必要であり、細胞内での脂肪代謝に異常が生じていることを持続感染細胞HPI細胞を樹立して明らかにしてきました。また、このHPI細胞では、Nrf2が異常に亢進しており、Nrf2を抑制することにより脂質代謝の改善、HCV増殖、がん増殖の抑制が認められました。

一方、NASHに伴うHCCを研究する目的で、特殊飼料STHD-01を使用し発癌initiatorを使うことなくマウスにNASH (9w), HCC (40w) を作成することができました。このマウスでは異常な脂質代謝が生じていますが、抗生物質により腸内細菌を激減させることにより代謝も改善し、HCC発生が劇的に抑制されました。発がんには、肝内に浸潤した炎症細胞の関与に加えて、長鎖脂肪酸や胆汁酸代謝の過程が大きく関与しており、疾患の成立に腸肝相関が重要な役割をしていることが判明しました。また、HCCの発生には胆汁酸代謝の異常からNrf2発現の亢進、mTOR経路の亢進が関与していることを明らかにしました。

HPI細胞を使った*in vitro*の研究結果と、マウス肝発癌モデルを使った*in vivo*の研究結果を合わせる

と、片方はウイルス感染、もう一方は脂肪性肝障害であるにも関わらず、両者に共通の病態機序が存在することが示唆されます。このように、我々はHCC発生、進展に普遍的に関わる病態因子を解明し、治療標的として創薬に結びつけたいと考えています。

One of our research aims was to eliminate hepatocellular carcinoma (HCC). We investigated continuous culture of hepatitis C virus producing cells, HPI cell line, and found the abnormal lipid metabolism and Nrf2 overexpression. Inhibition of Nrf2 resulted not only viral depletion and also cancer reduction. On the other hand, we investigated mouse model of steatohepatitis-induced HCC, and found the abnormal lipid and bile acid metabolism and Nrf2 and mTOR overexpression. Thus, we found mimicry between viral- and steatohepatitis-induced HCC development. We are going to find out several important universal factors in hepatocarcinogenesis and to link to drug discovery.

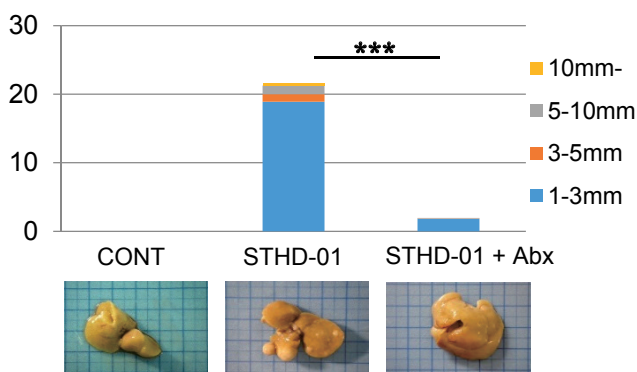
主な論文

Sugiyama K, et al. Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C. PLOS ONE 2014;9:e94460.

Yamada S, et al. Gut microbiota-mediated generation of saturated fatty acids elicits inflammation in the liver in murine high-fat diet-induced steatohepatitis. BMC Gastroenterol 2017; in press

Yamada S, et al. Bile acid metabolism regulated by the gut microbiota promotes non-alcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma in mice. Oncotarget 2017; in press

The average number of tumors in each mice group



Difference in gut microbiota and metabolites

