

慢性肝疾患における肝がんの予防治療および  
リスクバイオマーカーの開発

医学系研究科 消化器内科学

講師 疋田 隼人

<https://researchmap.jp/hikitahayato>

教授 竹原 徹郎

<https://researchmap.jp/takeharatetsuo>

## 研究の概要

慢性肝疾患患者の肝臓では、がん抑制遺伝子<sup>\*1</sup>として知られる p53 の働きが活性化しています。今回私たちは、肝臓では、p53 が過剰に働くと、細胞死や肝細胞の老化が誘導され、肝前駆細胞<sup>\*2</sup>が出現し、その結果として肝がんが促進されることを見出しました。また、この機序はビタミン A の類縁化合物であるベレチノインにより抑制され、マウスモデルにおいては肝がんの発生も減少することも確認しました。さらに慢性肝疾患患者の肝組織において、p21 (p53 活性化指標の1つ) が高い患者さんは、その後の肝がんになりやすいことが明らかになりました (文献1)。

一方、老化した細胞からは様々なタンパク質が分泌されます。脂肪肝患者の中では、このタンパク質の1つである GDF15 (growth differentiation factor 15) の血中濃度が高い患者は、その後肝がんになりやすいことが分かりました (文献2)。また、プロテオーム解析<sup>\*4</sup>により、血中 Fibulin-3 濃度が高い脂肪肝患者も、その後肝がんになりやすいことが分かりました (文献3)。

## 研究の背景と結果

慢性肝疾患では長い年月を経て慢性肝炎から肝硬変へと進展し、肝がんを発症します。慢性肝疾患患者において肝がんを予防する治療法はなく、肝がん発症機序を解明し、発症機序に基づいた予防治療の開発や肝がん発症リスクが高い患者を絞り込むバイオマーカーの確立が求められています。

慢性肝疾患患者の肝臓では p53 の働きが活性化しています。p53 遺伝子は「ゲノムの守護神」と称される最も代表的ながん抑制遺伝子<sup>\*1</sup>であり、p53 の機能喪失は肝細胞がんを含めたあらゆるがんの発症に密接に関わっています。しかし、興味深いことに、肝細胞がんを自然発症するマウスを用いて、肝細胞の p53 を活性化させると、肝がん発生が著しく促進されることが分かりました。このマウスの肝臓では、肝細胞死や細胞老化を認め、炎症増悪とともに肝前駆細胞<sup>\*2</sup>が出現し、この肝前駆細胞ががん細胞に変化していることが分かりました。このマウスにビタミン A の類縁化合物であるベレチノインを投与すると、肝前駆細胞の出現が抑えられ、肝細胞がんの発生も減少しました (図1)。慢性肝疾患患者の中で、p53 の活性化の指標である p21 遺伝子の発現量が肝組織で多い患者では、肝細胞がんの発生率も高いことが分かりました。このように、慢性肝疾患患者の肝臓において p53 が活性化すると、肝臓の炎症が惹起され、肝細胞がんの発生が促進されることが分かりました (図2) (文献1)。

一方、近年、脂肪肝を背景とした肝がんが増加しています。今回、細胞が老化すると分泌される GDF15 に着目し、脂肪肝患者において血中 GDF15 値が高ければ、その後肝がんが発生しやすいことを明らかにしました。FIB-4 index<sup>\*3</sup> による肝臓の硬さ危険指標中リスク以上 (FIB-4 index > 1.3) と組み合わせることで、より効率的に肝がんの発生リスクが高い患者、肝臓が悪くなる患者、予後が悪い患者を絞り込むことができることを明らかにしました (図3) (文献2)。また、新規マーカー探索としてプロテオーム解析<sup>\*4</sup>を行い、血中 Fibulin-3 濃度が高い脂肪肝患者も、その後肝がんになりやすいことを見出しました (文献3)。

※1 がん抑制遺伝子

細胞の DNA に生じた傷を修復したり、細胞の増殖を停止させたり、細胞死を誘導したりする機能を有し、細胞のがん化を防ぐタンパク質を作り出す遺伝子

※2 肝前駆細胞

肝臓が障害されたときに出現し、肝細胞または胆管上皮細胞への二方向に分化して肝臓の再生を促す細胞

※3 FIB-4 index

年齢、血清 AST 値、血清 ALT 値、血小板数から計算される肝臓の硬さの危険指標

※4 プロテオーム解析

存在しているタンパク質を網羅的に同定する手法

## 研究の意義と将来展望

本研究成果は、慢性肝疾患患者に対するベレチノインなどを用いた新たな肝がん予防法の開発に繋がる可能性があります。また、肝がん高リスク患者絞り込みの新規バイオマーカーの確立が期待され、慢性肝疾患患者の中で、肝がん予防治療を行うべき患者の絞り込みへの応用も期待できます。



図1. 肝細胞特異的 p53 活性化マウスへのベレチノイン投与による肝がん発生抑制

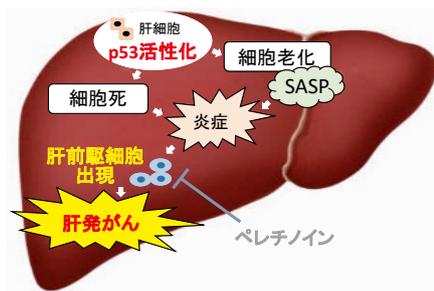


図2. 肝臓における p53 活性化による発がん促進メカニズム

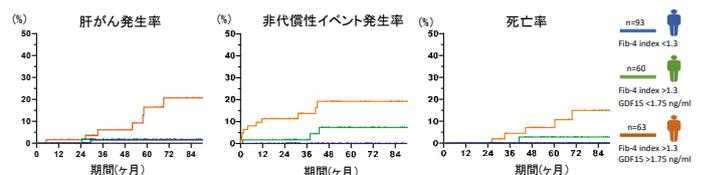


図3. 脂肪肝患者216名の肝がん発生率、非代償性イベント発生率と予後

特許 PCT/JP2022/28776、PCT/JP2023/022224

論文 1) Makino, Yuki; Hikita, Hayato; Takehara, Tetsuo et al. Constitutive activation of the tumor suppressor p53 in hepatocytes paradoxically promotes non-cell autonomous liver carcinogenesis. *Cancer Res.* 2022, 82(16), 2860-2873. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-4390  
2) Kumazaki, Shusuke; Hikita, Hayato; Takehara, Tetsuo et al. Serum growth differentiation factor 15 is a novel biomarker with high predictive capability for liver cancer occurrence in patients with MASLD regardless of liver fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024, 60(3), 327-339. doi: 10.1111/apt.18063  
3) Sakane, Sadatsugu; Hikita, Hayato; Takehara, Tetsuo et al. Proteomic analysis of serum extracellular vesicles reveals Fibulin-3 as a new marker predicting liver-related events in MASLD. *Hepatol Commun.* 2024, 8(6), e0448. doi: 10.1097/HCG.0000000000000448

参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2022year/takehara2022-6-16>  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240618\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240618_1)  
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/>

キーワード 慢性肝疾患、肝がん、p53、がん予防薬、バイオマーカー