

Title	癌抑制遺伝子PTENが制御する肝臓の脂肪化と造腫瘍性
Author(s)	岸本, 宏之
Citation	癌と人. 32 P.22-P.23
Issue Date	2005-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23626
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

癌抑制遺伝子 PTEN が制御する肝臓の脂肪化と造腫瘍性

岸 本 宏 之*

アルコール性肝障害と組織学的に類似し、飲酒歴がほとんどない非アルコール性脂肪性肝疾患のうち、肝障害を認める症例に対する疾患概念が非アルコール性脂肪性肝炎 NASH (non-alcoholic steatohepatitis) であり、脂肪肝に壊死・炎症や線維化を伴い肝硬変や肝細胞癌への進展がみられることがある。

NASH はその多くは肥満、糖尿病、高脂血症など過剰栄養摂取が発症に関与することが示唆されている。脂肪肝は一般的に無症状であることが多いためその頻度は正確には不明であるが、NASH に関しては非肥満者の 3%、肥満者の 19%、極度な肥満者の 50% に認められたとの報告や、高度な肥満を伴った糖尿病患者においては、100% に中等度の脂肪肝が、50% に NASH が、19% に肝硬変が認められたとの報告がある。

肝硬変を合併しない NASH 例でも約 40% は線維化の程度が進展し、約 10% は 2-7 年の経過で肝硬変に進展したとの報告がある。

以上のように NASH では、B 型肝硬変や C 型肝硬変と同様に肝癌の高危険群として慎重な経過観察が必要と考えられる。しかしながら、NASH の発症機序や発癌機序に関しては、まだまだ明らかではない。

PTEN (phosphatase and tensin homolog) はほとんどすべての細胞に発現している癌抑制遺伝子であり、*PTEN* を欠損した細胞では増殖・生存、代謝、癌化など多様な生理応答が亢進することが知られている。また、原発性肝癌症例の約半数で *PTEN* の発現低下がみられ、*PTEN* は肝細胞の恒常性の維持や癌化を抑制する役割を担っている可能性が指摘されていた。

生物学的にさまざまな機能を有する *PTEN* の生体の肝臓における役割を明らかにするために肝細胞特異的 *PTEN* 欠損マウス (以下ノックアウトマウス) を作成した。このマウスの肝臓は 10 週齢で腫大し軽度の白色調を呈し、40 週齢では肝臓はさらに腫大して白色調はびまん性かつ高度になった。

ノックアウトマウスの脂肪肝は加齢に伴い肝障害を引き起こすことが明らかになった。肝臓に含まれる脂質については、中性脂肪とコレステロールエステルがノックアウトマウスの肝臓で野生型マウスに比較して有意に増加がみられ、これも加齢に伴いより顕著になった。

ノックアウトマウスの肝臓における脂肪蓄積のメカニズムを明らかにするために、肝臓における脂肪細胞分化、脂肪酸合成および脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子の発現を解析した。ノックアウトマウスの肝臓において脂肪細胞の分化形成に関わる遺伝子の活性化を引き起こす転写因子である *PPAR γ* の著明な発現亢進がみられ、その下流遺伝子の発現も亢進していた。また、脂肪酸の β 酸化を引き起こす遺伝子の発現も中等度に亢進していた。さらに、脂肪の合成を制御するもう一つの重要な転写因子である *SREBP-1c* とその下流で脂肪酸の合成に関与する酵素群の発現もノックアウトマウスの肝臓において中等度に亢進していた。

40 週齢のノックアウトマウスの肝臓には約半数に肉眼的に腫瘍性病変が認められた。組織学的にはその腫瘍性病変は周囲の正常肝組織を圧排するように発育する腺腫であり、その細胞質には大きな脂肪滴がみられた。さらに我々はこのノックアウトマウスを約 80 週齢まで観察したところ、すべてのマウスの肝臓に腫瘍性病

変が認められるようになり、このうち 75%に肝細胞癌が発生した。また、肝細胞癌を発症したノックアウトマウスの中には肺への転移もみられた。以上より PTEN は肝臓における腫瘍の発生を制御していると考えられた。

今回の研究で驚くべきことは PTEN の欠如によって肝細胞に脂肪が蓄積し、ノックアウトマウスの肝臓に、ヒトの NASH と病理学的に一致する脂肪性肝炎が起こること、さらにその終末像と考えられる肝癌を発症したことである。

ノックアウトマウスの肝臓においては、持続的な酸化ストレスが存在することにより酸化的

DNA 障害が引き起こされ、肝癌発症のポテンシャルが亢進した状態にあると考えられる。これも腺腫・癌の一因と考えられる。

肝細胞特異的 PTEN 欠損マウスはヒト NASH でみられる脂肪肝、脂肪性肝炎、肝臓の線維化、肝細胞癌へと至る一連の肝病変形成を再現している唯一の遺伝子改変動物モデルである。今後このマウスを用いることにより明らかにされる NASH の発症、進展に関わる分子をターゲットにして新たな NASH の治療法が開発されることが期待される。

*秋田大学医学部構造機能医学講座

平成 15 年度一般学術研究助成金交付者