

平成25年6月24日

公益財団法人 がん研究会
独立行政法人 科学技術振興機構（JST）

肥満に伴う腸内細菌の変化が肝がんの発症を促進する

ポイント

- 肥満になると脂質の消化吸収を助ける1次胆汁酸^{注1)}を2次胆汁酸^{注2)}へ変換する腸内細菌が増加することを、マウスを用いた実験により明らかにしました。
- 2次胆汁酸の影響で細胞老化^{注3)}を起こした肝星細胞^{注4)}が炎症性サイトカインを分泌することで周囲の肝細胞の発がんが促進されることを発見しました。
- 同様のメカニズムがヒトの場合にも働いている可能性が見出されたことから、肥満に伴う肝がんの効果的な予防法開発への応用が期待されます。

大谷直子 主任研究員(がん研究会 がん研究所 がん生物部/JST さきがけ^{注5)})と 原 英二 部長(がん研究会 がん研究所 がん生物部/JST CREST^{注6)})らの研究グループは、肥満による肝がん発症機構の一端を明らかにしました。

肥満すると肝がんを含む様々ながんの発症率が著しく上昇することが知られていましたが、そのメカニズムについてはこれまで良く分かっていませんでした。本研究グループはマウスを用いた実験により、肥満になると2次胆汁酸を産生する腸内細菌が増加し、体内の2次胆汁酸の量が増え、これにより肝臓の肝星細胞が細胞老化を起こすことを見出しました。更に、細胞老化を起こした肝星細胞は、発がん促進作用を有する炎症性サイトカインを含む細胞老化関連分泌因子(SASP 因子^{注7)})を分泌することで、周囲に存在する肝細胞のがん化を促進することを明らかにしました。臨床サンプルを用いた解析から、同様のメカニズムがヒトの肥満に伴う肝がんの発症に関与している可能性も示され、本研究は肥満に伴う肝がん発症メカニズムの一端を明らかにしたと考えられます。今後、糞便中に含まれる2次胆汁酸産生菌の量を測定することで肝がんの発症リスクを予想したり、2次胆汁酸産生菌の増殖を抑制することで肝がんの予防につながる可能性が期待されます。

本研究の成果は、JST戦略的創造研究推進事業の一環として得られ、英国の科学雑誌『Nature』オンライン版(英国時間6月26日付:日本時間6月27日)に掲載されます。

<研究の背景>

肥満は糖尿病や心筋梗塞のリスクを高めるだけでなく、がんの発症率を高めることも明らかになっており、近年先進国で見られるがん発症率の著しい増加原因の一つになっている可能性が指摘されています。このため、肥満の抑制が重要課題であることは間違いないのですが、残念ながら先進国を中心に肥満人口は増加の一途を辿っています。このため、がんを含む肥満関連疾患の克服には多方面からの取り組みが必要と考えられます。本研究グループは肥満による発がん促進メカニズムの解明を通して、肥満に伴うがんの効果的な予防法や治療法の開発につなげたいと考えました。

<研究の内容>

1) 肥満による肝がんの誘導

これまでの研究により、正常細胞に発がんの危険性があるストレスが生じると、細胞老化が起こり、細胞増殖が不可逆的に停止することが明らかにされています。しかし、一方で細胞老化を起こした細胞は次第に細胞老化関連分泌因子(SASP 因子)を分泌するようになることで、周囲の細胞に炎症反応や発がんを促進することが最近の研究により明らかにされてきています。本研究グループは、肥満に伴う発がんに関与しているのではないかと考え、マウスの生体内で細胞老化反応をリアルタイムに可視化できるシステムを開発し、肥満により細胞老化が誘導されるかどうかについて検討しました。その結果、低濃度の化学発がん物質で処理後、高脂肪食を30週間与えてマウスを肥満させると、全てのマウスで肝臓に細胞老化反応が起こると同時に肝がん (hepatocellular carcinoma: HCC)を発症するようになることが分かりました。一方、普通食を与えた肥満していないマウスでは細胞老化反応も肝がんの発症も見られなかったため、肥満により細胞老化反応と肝がん発症の両方が促進されることが明らかになりました(図1)。

2) 細胞老化による肝がんの促進

免疫組織染色法により肥満したマウスでは、肝臓の間質の細胞の一つである肝星細胞が細胞老化を起こし、更に細胞老化関連分泌因子(SASP 因子)を分泌していることを見出しました。一方、細胞老化関連分泌因子(SASP 因子)の主要因子であり炎症性サイトカインの一つであるIL-1 β の遺伝子を欠損したノックアウトマウスでは肥満による肝がんの発症率が著しく低下することが分かりました。同様の結果が薬剤を用いて肥満したマウスの肝星細胞を除去した場合にも見られたことから、肥満により細胞老化を起こした肝星細胞が細胞老化関連分泌因子(SASP 因子)を介して周囲に存在する肝細胞のがん化を促進していることが分かりました。

3) 肥満による2次胆汁酸産生菌の増加が肝星細胞の細胞老化の誘導と肝がんの発症を促進する

肥満により肝星細胞が細胞老化を起こすメカニズムを解明するために、肥満に伴う様々な生体変化を解析しました。その結果、肥満したマウスでは1次胆汁酸を基に2次胆汁酸を合成する腸内細菌が著しく増加していることを見出しました。更に、肥満マウスに抗生物質を投与して2次胆汁酸産生菌を死滅させると、細胞老化を起こした肝星細胞の数が減少し、肝がんの発症率も著しく低下することが分かりました。また、その際に人工的に合成した2次胆汁酸を同時に投与すると抗生物質による肝がん発症率の低下が見られなくなることも明らかになりました。以上の結果より、肥満により増加した腸内細菌が産生する2次胆汁酸が門脈を通して肝臓に運ばれ、肝星細胞に細胞老化を起こし、細胞老化関連分泌因子(SASP 因子)を分泌するようになることで肝細胞のがん化が促進されたことが明らかになりました(図2)。

4) ヒトでも同様のメカニズムが働いている可能性がある

これらマウスで得られた研究結果がヒトにも当てはまるかどうかについて検討するために、臨床サンプルを用いた解析を行いました。ヒトの場合、肥満に伴い発症する非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) が肝がんへと移行することが知られています。そこで、がん研有明病院で手術を受けられた患者さんのうち、BMIが25以上でNASH肝がんと診断された肝がん切除サンプルを用いて検討した結果、約3割で肝星細胞に細胞老化および細胞老化関連分泌因子(SASP 因子)の発現が認められました。このため、ヒトにおいても少なくとも一部の NASH 肝がんにおいては同様のメカニズムが働いていると考えられます。

<まとめ>

今回の研究成果により、肥満による肝がんの発症機構の一端が明らかとなりました。本研究の成果を基に、今後ヒトの糞便中に含まれる2次胆汁酸産生菌の量を測定することで、肝がんの発症リスクを予想できるようになる可能性が考えられます。また、2次胆汁酸産生菌の増殖を抑制する薬剤または、食品添加物を開発することで肥満に伴う肝がんの発症を予防できる可能性も考えられます。本研究の成果を通して、がんの克服に貢献することが期待できます。

細胞老化反応の可視化

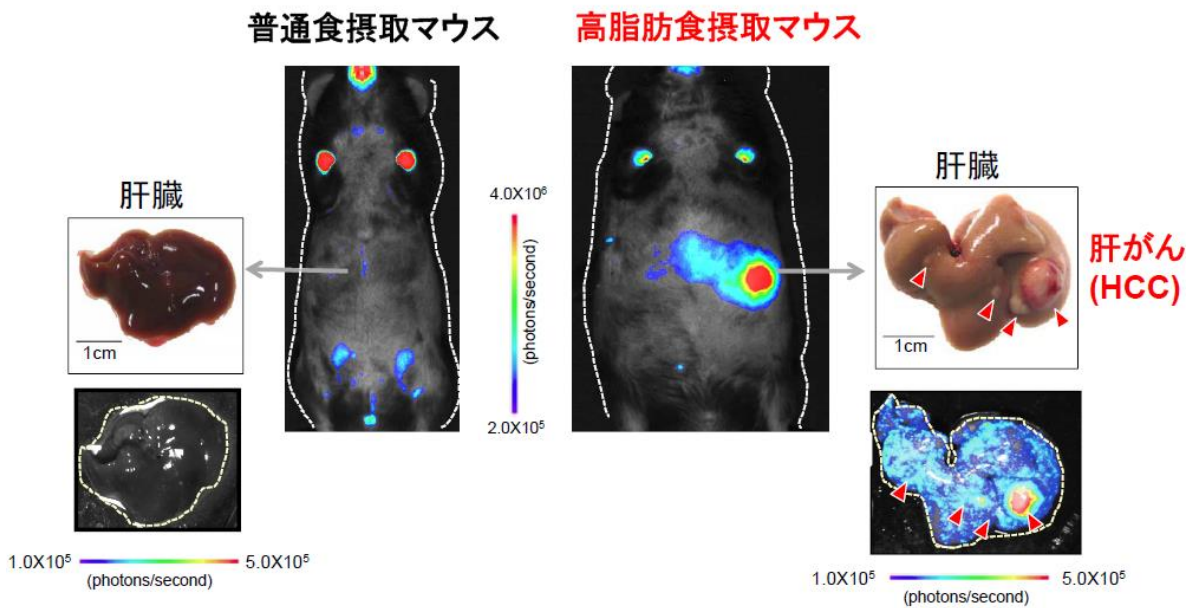


図1: 肥満により肝臓の細胞老化反応と肝がんの発症が促進される

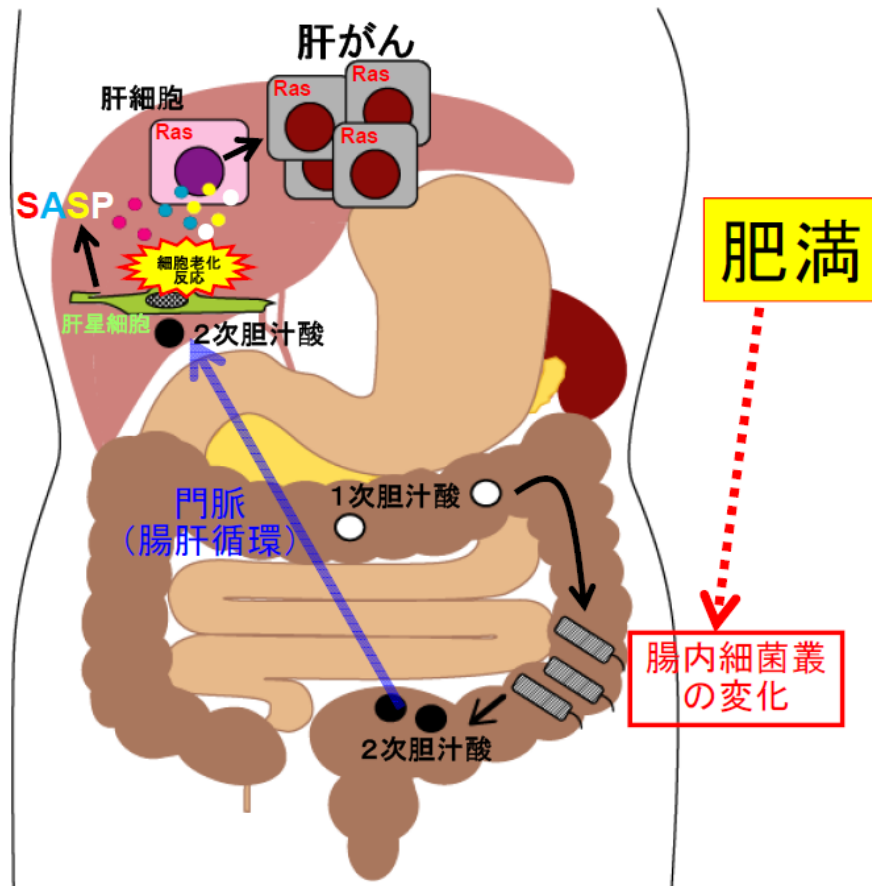


図2: 肥満により肝臓がんが発症する仕組み

<用語解説>

注1) 1次胆汁酸:

肝臓で生合成された胆汁酸（コール酸, ケノデオキシコール酸など）。胆汁酸の主な役割は、消化管内でミセルの形成を促進し、食物脂肪をより吸収しやすくする。

注2) 2次胆汁酸:

肝臓で合成される一次胆汁酸が腸管で腸内細菌によって変換された代謝産物（デオキシコール酸, リトコール酸など）を指す。

注3) 細胞老化:

正常な哺乳動物の体細胞は細胞分裂を繰り返しながら増殖しますが、その多くはある一定の回数しか分裂することが出来ません。限界まで分裂した細胞は細胞分裂を不可逆的に停止し、もはや分裂を再開することはありません。この現象が「細胞老化」と呼ばれ、細胞の分裂回数を制限することで、細胞が過度に増殖してがん化することを防いでいると考えられています。また、分裂限界に達する前でも、がん遺伝子の活性化など、細胞に発がんの危険が生じると、速やかに細胞老化と同様な不可逆的な細胞分裂停止を起こすことも明らかになっています。

注4) 肝星細胞:

肝星細胞はビタミンAを貯蔵し、肝臓内のディッセ腔と呼ばれる肝細胞と類洞内皮細胞の間隙に存在する線維芽細胞です。この肝星細胞は、肝傷害時に活性化され、筋線維芽細胞様の形態を呈する。活性化した肝星細胞は、肝細胞の再生に必要なHGF等のサイトカインを分泌し肝再生を促進する一方、コラーゲンやTGF- β を産生して肝臓の線維化にも関わるということが知られています。

注5) JST 戦略的創造研究推進事業 個人型研究(さきがけ)

研 究 領 域	「炎症の慢性化機構の解明と制御」 (研究総括: 高津聖志 富山県薬事研究所 所長)
研 究 課 題 名	「細胞老化シグナルからみた慢性炎症と癌進展の新しい発症メカニズムの解明」
個 人 研 究 者	大谷直子 (がん研究会 がん研究所 がん生物部 主任研究員)
研 究 期 間	平成23年4月～28年3月

注6) JST 戦略的創造研究推進事業 CREST

研究領域	「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」 (研究総括: 永井良三 自治医科大学 学長)
研究課題名	「細胞老化が引き起こす恒常性破綻機構の病態解明とその制御」
研究代表者	原 英二 (がん研究会 がん研究所 がん生物部 部長)
研究期間	平成24年10月～30年3月

注7)細胞老化関連分泌因子(SASP 因子):

細胞老化を起こした細胞は単に細胞分裂を停止しておとなしくいるだけではなく、炎症性サイトカインを含む様々な分泌性タンパク質を高発現する。この現象は SASP (Senescence associated secretory phenotype)と呼ばれ、SASP により分泌されるタンパク質を SASP 因子と呼ぶ。

<論文名、著者およびその所属>

○論文名

Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer *via* senescence secretome

○ジャーナル名

Nature

○著者

Shin Yoshimoto^{1,2}, Tze Mun Loo^{1,2,3}, Koji Atarashi^{4,5}, Hiroaki Kanda⁶, Seidai Sato^{1,2}, Seiichi Oyadomari⁷, Yoichiro Iwakura⁸, Kenshiro Oshima⁹, Hidetoshi Morita¹⁰, Masahisa Hattori⁹, Kenya Honda^{2,4}, Yuichi Ishikawa⁶, Eiji Hara^{1,2*} & Naoko Ohtani^{1,5}

* 責任著者(原 英二)

○著者の所属機関

- 1 がん研究会 がん研究所 がん生物部
- 2 科学技術振興機構(JST) CREST
- 3 東京理科大学 理工学部 応用生物科学科
- 4 理研横浜研究所 統合生命医科学研究センター
- 5 科学技術振興機構(JST) さきがけ
- 6 がん研究会 がん研究所 病理部
- 7 徳島大学 疾患プロテオゲノムセンター
- 8 東京理科大学 生命医科学研究所
- 9 東京大学大学院 新領域創成科学研究科
- 10 麻布大学 獣医学部 動物応用科学科

<本研究への支援>

本研究は、主に下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- ・科学技術振興機構 さきがけ
- ・科学技術振興機構 CREST
- ・文部科学省 科学研究費補助金(新学術領域研究)

<お問い合わせ先>

公益財団法人がん研究会 広報部

本山 有里

TEL03-3520-0111: FAX:03-3520-0141

<JST の事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部

Tel:03-3512-3524 Fax:03-3222-2064