



新しい非アルコール性脂肪肝炎関連肝がんモデルの確立

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野/大学院医学系研究科 免疫代謝学の菅波孝祥 教授、田中都 講師、吉岡直輝 大学院生を中心とする研究グループは、同大医学系研究科 消化器内科学等と連携して、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を背景として肝がんを短期間で発症する新たな疾患モデルを確立しました。NASH はメタボリックシンドロームに合併する肝病変であり、予後良好の単純性脂肪肝と異なり、炎症や線維化（硬化）を伴って慢性に進行することで最終的に肝硬変や肝がんに至ります。糖尿病や肥満は NASH や肝がんの発症リスクであり、糖尿病や肥満の増加に伴って NASH を原因とする肝がんの増加が世界的に問題となっています。しかしながら、ヒトの病態を反映する疾患モデルに乏しいため、糖尿病や肥満が肝がんの発症を促進するメカニズムは未だ解明されていません。今回、研究グループは、遺伝性肥満マウス、高脂肪食、肝化学発がん剤を組み合わせることで、約3か月という短期間で、糖尿病や肥満とともに NASH や多発性肝腫瘍を発症するユニークな疾患モデルを確立しました。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構・革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」（研究代表者：京都大学医学研究科 柳田素子 教授）、肝炎等克服実用化研究事業「NASH 肝癌マウスモデルの超高感度マルチオミクス解析による革新的診断マーカー・治療標的の探索」（研究代表者：愛知県がんセンター 阿部雄一 主任研究員）、「慢性肝疾患患者における筋肉—肝臓連関の代謝免疫学的解明に基づく治療戦略の構築」（研究代表者：国立国際医療研究センター 由雄祥代 室長）、日本学術振興会・科学研究費助成事業、ならびに公益財団法人堀科学芸術振興財団、武田科学振興財団、大幸財団、小林財団などの支援を受けて行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Biomedicine & Pharmacotherapy* に掲載されました（2021年5月21日付）。

新しいNASH関連肝がんモデルの確立

【従来のNASH関連肝がんモデル】 (*Am. J. Pathol.* 179: 2454-2463, 2011)

Mc4r KO
マウス

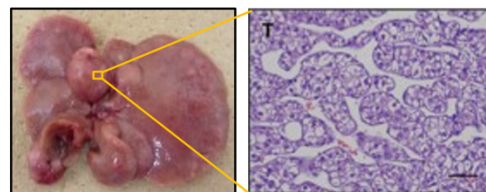
Western diet 負荷

1年

過食による肥満
インスリン抵抗性
高脂血症

NASH

肝腫瘍



肝細胞がんに対応

【新しいNASH関連肝がんモデル】

2週齢で肝化学発がん剤を投与

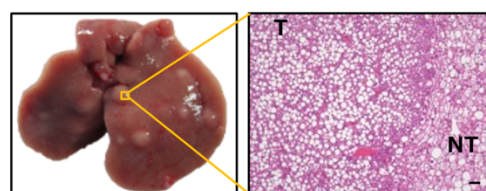
Mc4r KO
マウス

Western diet 負荷 10~14週

過食による肥満
インスリン抵抗性
高脂血症

NASH

肝腫瘍



T: tumor
NT: non-tumor
scale bars: 50 μm

Dysplastic nodule ~
高分化型肝細胞がんに対応

約3か月という短期間で、
肥満や糖脂質代謝異常に加えて
NASHを背景とした肝腫瘍を確実に発症する。

ポイント

- 短期間で再現性よく NASH 関連肝がんを発症する新たな疾患モデルを確立しました。
- 抗糖尿病薬である SGLT2 阻害薬を用いて、薬効評価モデルとしての有用性を確認しました。

1. 背景

肥満や糖尿病患者では、肝がんの発症や死亡のリスクは約 2 倍に上昇することが知られています。非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) はメタボリックシンドロームの肝臓における合併症とされ、糖尿病や肥満患者の多くが NASH を合併します。NASH は、予後良好の単純性脂肪肝と異なり、炎症や線維化を伴って慢性に進行することで最終的に肝硬変や肝がんに至ります。近年、糖尿病や肥満の増加に伴って、NASH を原因とする肝がんの増加が問題になっています。ウイルス性肝炎に対する有効な治療法が開発されたため、近い将来、NASH は肝がんの最大の原因となることが確実視されています。しかしながら、ヒトの病態を反映する疾患モデルに乏しいため、糖尿病や肥満が肝がんの発症や進展を促進するメカニズムは未解明の点が多く残されています。これまでに報告されている疾患モデルの問題点として、肝腫瘍の発症に長期間（～1 年間）を要すること、必ずしも NASH を背景としていないことなどが挙げられ、研究の障壁となっていました。研究グループは、遺伝性肥満を呈するメラノコルチン 4 型受容体欠損 (*Mc4r* KO) マウス^{*1} に高脂肪食を負荷することで、肥満やインスリン抵抗性を背景に、脂肪肝、NASH、多発性肝腫瘍を経時的に発症することを報告してきました。この NASH 関連肝がんモデルは、ヒト病態を良く反映しますが、やはり肝腫瘍の発症に長期間（約 1 年）を要する点が課題でした。

2. 研究成果

■新しい NASH 関連肝がんモデルの確立

2 週齢の *Mc4r* KO マウスに肝化学発がん剤ジエチルニトロサミン^{*2} を投与し、6 週齢より高脂肪食を負荷することで、10～14 週後には全例で NASH とともに多発性肝腫瘍を発症しました（図 1）。肝腫瘍は、病理組織学的にヒトの dysplastic nodule（腺腫様過形成）や高分化型肝細胞がんに対応し、実臨床で用いられる CT や MRI の画像検査で検出され、ヒト肝細胞がんと同様の所見を呈しました。また同量の発がん剤を用いても、高脂肪食を負荷した野生型マウスや通常食で飼育した *Mc4r* KO マウスでは、単純性脂肪肝を示すのみで NASH や肝腫瘍は発症しないことを確認しました（図 1）。

■薬効評価モデルとしての有用性の確認

最近、抗糖尿病薬の SGLT2 阻害薬が、血糖降下作用以外に抗心不全作用や腎保護作用、脂肪肝抑制作用など多面的な効果を示すことが注目されています。そこで、本疾患モデルに SGLT2 阻害薬 トホグリフロジンを投与し、薬効評価モデルとしての有用性を検証しました。その結果、トホグリフロジン投与により体重増加や血糖上昇、NASH 発症が抑制されるとともに、肝腫瘍の形成が抑制されました。そのメカニズムの 1 つとして、トホグリフロジン投与により、糖尿病や肥満により誘導される肝細胞の細胞老化^{*3} や senescence-associated secretory phenotype (SASP) 因子の発現上昇が抑制されたことが考えられます。

3. 今後の展開

本研究により、短期間で再現性よく NASH 関連肝がんを発症する新たな疾患モデルを確立しました。本疾患モデルは、糖尿病や肥満が肝がんの発症・進展に関わるメカニズムの解明や NASH 関連肝がんに対する新規薬剤の評価に有用と考えられます。

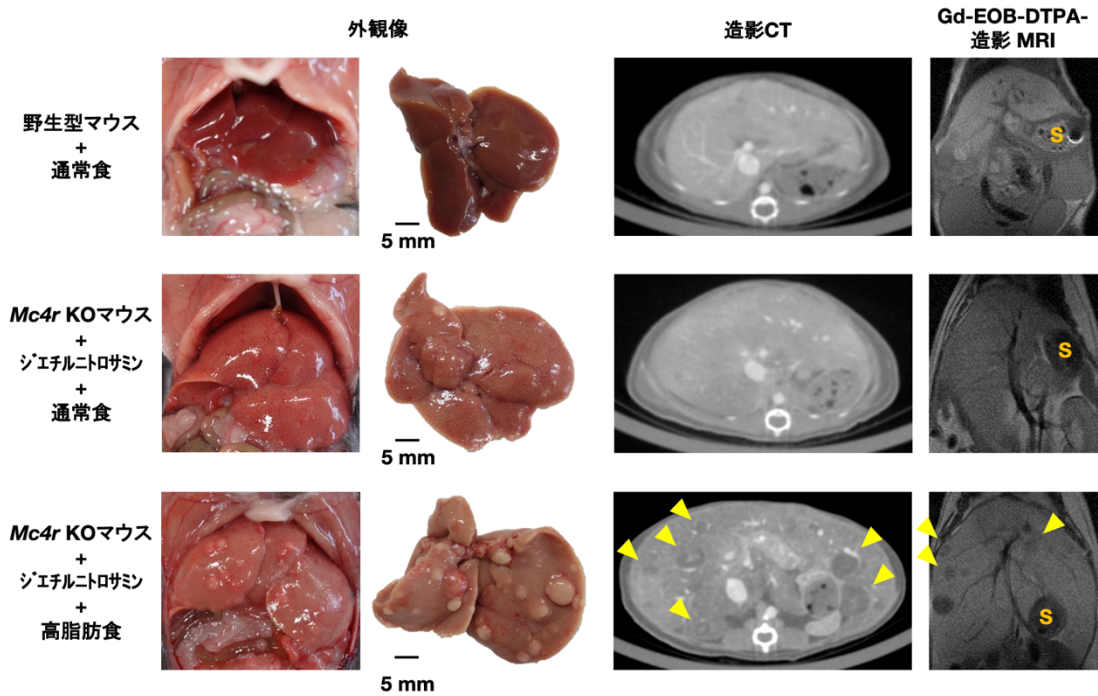


図 1. 新たな NASH 関連肝がんモデルの外観と CT・MRI 画像 Gd-EOB-DTPA : MRI 用造影剤、矢頭：肝腫瘍、S：胃

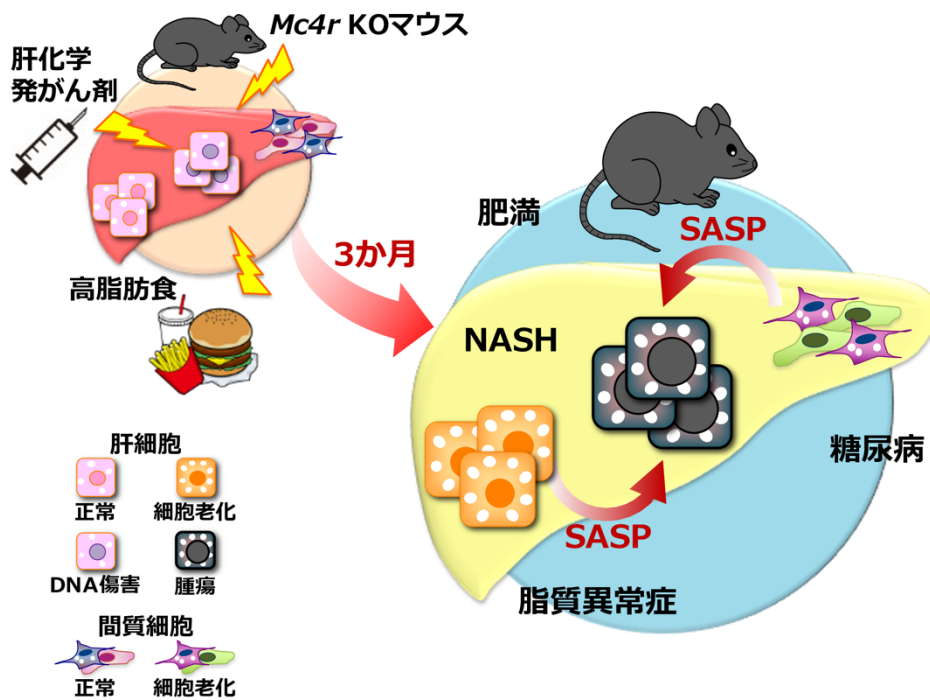


図 2. 新しい NASH 関連肝がんモデルの概要

4. 用語説明

※1 メラノコルチン4型受容体欠損 (*Mc4r* KO) マウス :

メラノコルチン4型受容体 (MC4R) はヒト遺伝性肥満の原因遺伝子で、食欲抑制に働きます。従って MC4R 欠損マウスは、過食による肥満を呈します。MC4R は主に脳の視床下部 (食欲制御中枢) に限局して発現し、肝臓では発現を認めません。

※2 ジエチルニトロサミン :

肝化学発がん剤。生体内において肝細胞の薬物代謝酵素シトクロム P450 で DNA アルキル化剤に代謝されます。DNA はアルキル化により傷害され、がん遺伝子の変異を引き起こし、最終的に肝がんの発症に至ります。

※3 細胞老化 :

当初は、正常細胞が継代培養を繰り返すことで分裂増殖能を喪失する現象として定義されましたが、その後、種々のストレスを受けることで生じる細胞の増殖停止に対しても使用されるようになりました。老化細胞は細胞分裂が停止するだけでなく、senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる生理活性物質を分泌し、周囲の細胞にも影響を及ぼします。近年、肝細胞や間質細胞の細胞老化・SASP と肝がん発症との関連が数多く報告されています。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Biomedicine & Pharmacotherapy

論文タイトル : The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model

著者 : Naoki Yoshioka^{1,4#}, Miyako Tanaka^{1,5##*}, Kozue Ochi¹, Akiko Watanabe¹, Kenji Ono^{2,6}, Makoto Sawada^{2,6}, Tomoo Ogi^{3,7}, Michiko Itoh^{1,9}, Ayaka Ito^{1,5}, Yukihiro Shiraki⁸, Atsushi Enomoto⁸, Masatoshi Ishigami⁴, Mitsuhiro Fujishiro⁴, Yoshihiro Ogawa^{1,10}, Takayoshi Suganami^{1,5*}

所属 : ¹ Department of Molecular Medicine and Metabolism, ² Department of Brain Function, ³ Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.

⁴ Department of Gastroenterology and Hepatology, ⁵ Department of Immunometabolism, ⁶ Department of Molecular Pharmacokinetics, ⁷ Department of Human Genetics and Molecular Biology, ⁸ Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

⁹ Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology, Ebina, Japan.

¹⁰ Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

Naoki Yoshioka and Miyako Tanaka contributed equally to this work.

DOI :

6. 問い合わせ先

<研究について>

名古屋大学環境医学研究所／大学院医学系研究科

分子代謝医学 教授 菅波 孝祥

TEL : 052-789-3881 FAX : 052-789-5047

E-mail : suganami@riem.nagoya-u.ac.jp

<広報担当>

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務係

TEL : 052-744-2228 FAX : 052-744-2785

E-mail : iga-sous@adm.nagoya-u.ac.jp