

大阪大学、肝がん進展に関わる新たな分子を発見、肝細胞がんの新規治療薬への臨床応用に期待

大阪大学 大学院医学系研究科の明神悠太 医員、疋田隼人 助教、竹原徹郎 教授（消化器内科学）、国立国際医療研究センターの杉山真也 副プロジェクト長らの研究グループは、肝臓の細胞の一種である肝星細胞が肝がん細胞との相互作用によって肝細胞がんを増大させる役割を担っていることを解明しました。

肝がんを含む多くのがん組織内には、がん細胞以外に、線維芽細胞や免疫細胞、血管内皮細胞といった正常細胞や、血管、リンパ管、結合組織なども存在し、がん細胞の周囲にがんの増殖に有利ながん微小環境を構築することが知られています。肝星細胞は、肝臓が損傷をうけると活性化され、線維芽細胞として組織の修復に関わります。がんの微小環境において、線維芽細胞は様々な増殖因子を放出していると考えられていることから、活性化した肝星細胞が肝がん細胞と相互作用して、がんの進展に関与しているのではないかと考えられていました。

これまでに肝星細胞の活性化はオートファジーの亢進によって誘導されることが報告されてきました。今回、研究グループは、肝がん細胞によって肝星細胞のオートファジーが亢進することを明らかにしました。さらに、オートファジーの亢進により肝星細胞から GDF15 を分泌させることによって、肝がん細胞の増殖が促進することを発見しました（図1）。肝星細胞の GDF15 を欠損させた肝がんモデルマウスでは、肝がん進展は抑制されることが分かりました。また、ヒト肝がん組織中の肝星細胞でも GDF15 の発現を認め、血清 GDF15 濃度が高い肝細胞がん患者さんは予後が不良であることも明らかにしました。今回の成果により、GDF15 を標的とした肝細胞がんの新規治療薬の開発が期待されます。

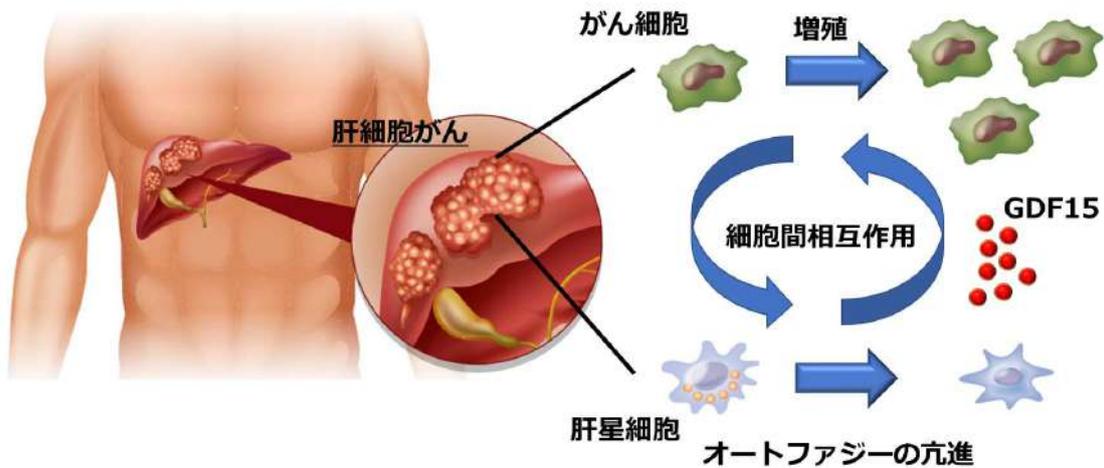
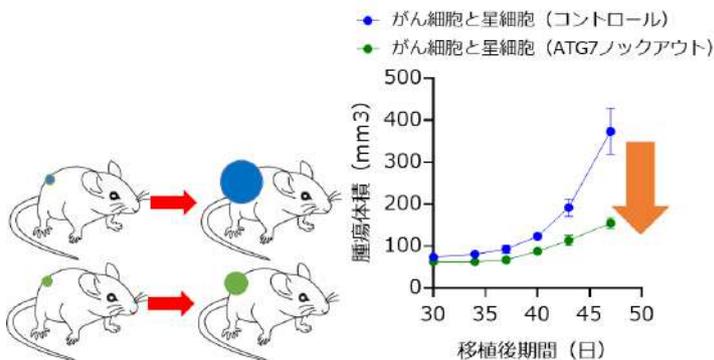


図1: 肝がん微小環境における肝星細胞の肝がんとの相互作用

本研究の成果

研究グループは、肝星細胞と肝がん細胞を一緒に培養すると、肝星細胞のオートファジーが亢進すること、また、肝がん細胞の増殖が促進することを見出しました。さらに、オートファジーを停止させた肝星細胞を肝がん細胞とともに免疫不全マウスに移植したところ、正常な肝星細胞を移植した場合と比較して、腫瘍増殖が抑えられることが分かりました(図2 A)。肝がんモデルマウスを用いた実験では、肝星細胞のオートファジーを抑制すると、肝がん細胞増殖・肝がん進展が抑制されることを明らかにしました(図2 B)。

(A) 腫瘍移植モデル



※ATG7ノックアウト
オートファジー必須タンパクを欠損させて
オートファジーを停止させた細胞・マウス

(B) 脂肪肝からの発癌モデル

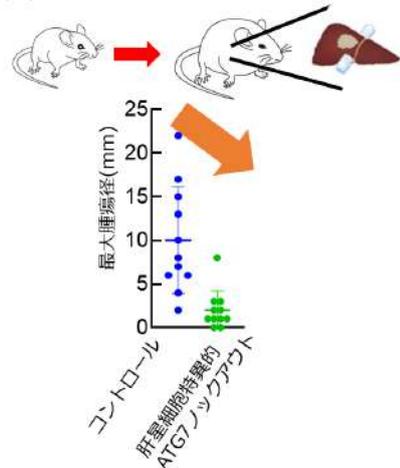
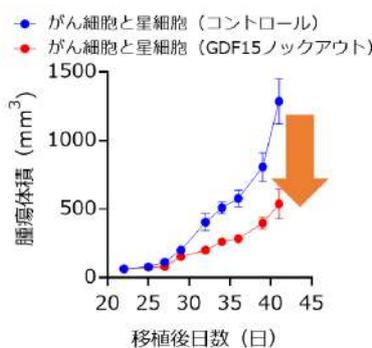
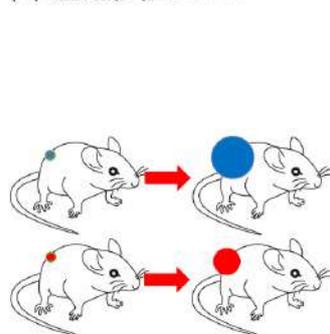


図 2: 星細胞のオートファジーを制御すると腫瘍増殖が抑制されるをクリックで拡大表示します

次に、肝がん細胞と一緒に培養することで発現が増加し、肝星細胞のオートファジーを抑制することで減少するような肝星細胞分泌タンパクを網羅的に検索し、GDF15を同定しました。培養細胞を用いた実験では、肝星細胞の GDF15 を抑制すると肝がん細胞の増殖は抑制されました(図 3 A)。また、肝がんモデルマウスを用いた実験では、肝星細胞の GDF15 を欠損させると肝がんの進展は抑制されました(図 3 B)。

(A) 腫瘍移植モデル



※GDF15ノックアウト
GDF15を欠損させた細胞・マウス

(B) 脂肪肝からの発癌モデル

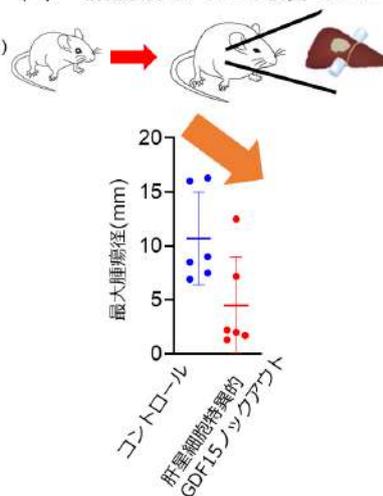


図 3: 星細胞の GDF15 を抑制すると腫瘍増殖が抑制されるをクリックで拡大表示します

肝切除検体を用いたシングルセルシーケンス・免疫染色の結果、ヒト肝細胞癌の腫瘍内にも GDF15 を発現した肝星細胞が存在することを明らかにしました(図 4)。また肝細胞がん患者の血清 GDF15 の濃度は高く、血清 GDF15 濃度が高い肝細胞がん患者さんは予後が不良でした。

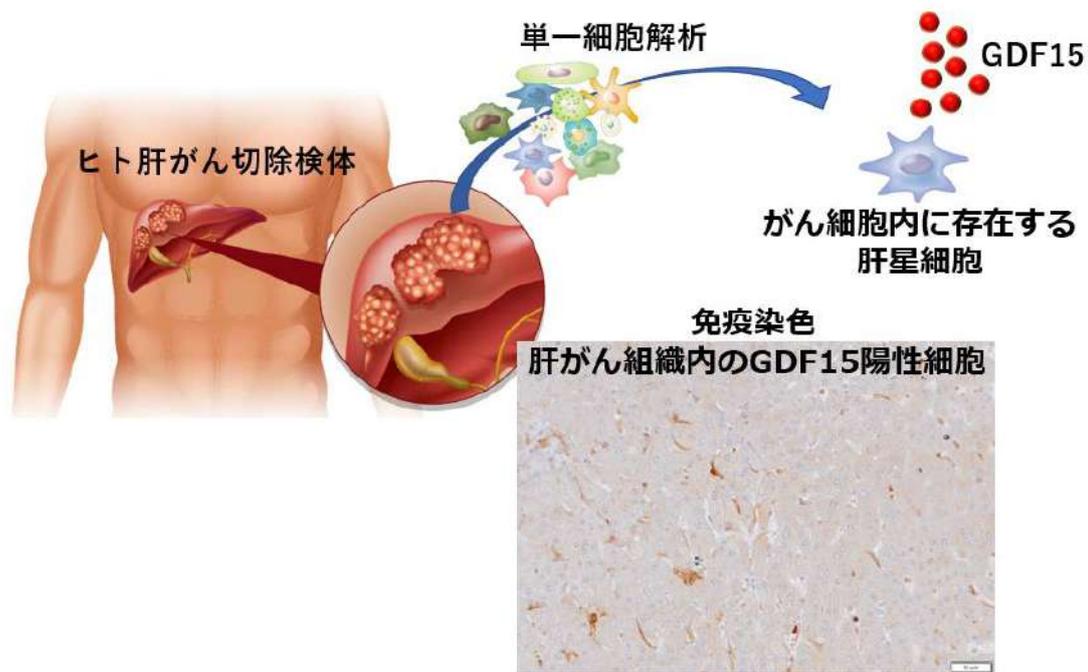


図 4: ヒト肝がん内に GDF15 を発現した肝星細胞が存在するをクリックで拡大表示します

これらの結果から、肝がん微小環境における肝星細胞は、オートファジーの亢進を介して GDF15 を分泌し、肝がんを増大させる役割があることを見出し、肝がん細胞と肝星細胞の相互作用機序を明らかにしました。

今後 GDF15 に対する中和抗体など GDF15 を標的とした治療が、肝がん患者さんに対する新たな治療選択肢の 1 つとして臨床開発されることが期待されます。

論文情報

タイトル Hepatic stellate cells in hepatocellular carcinoma promote tumor growth via growth differentiation factor 15 production

雑誌 Gastroenterology

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.015>

日本語発表資料

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2020year/hikita-myojin2020>