



肝臓内に発生する胆管癌（肝内胆管癌）が、胆管上皮細胞ではなく肝細胞から生じることを発見

概要

九州大学生体防御医学研究所の鈴木淳史准教授らは、これまで胆管上皮細胞から発生すると考えられていた肝内胆管癌が、実は肝細胞に由来することを発見しました。さらに、肝細胞における Notch シグナル^(※注)の活性化が肝内胆管癌の発症や進行に重要であることも明らかにしました。本成果は、治療法が限られ、予後の悪い肝内胆管癌に対する新しい治療法の開発に繋がる成果です。

本研究成果は、2012年10月1日12:00(米国東部時間)に米国科学雑誌「*The Journal of Clinical Investigation*」オンライン版に掲載されます。

■背景

肝内胆管癌は、肝臓に発生する悪性腫瘍の中で2番目に多く、その発症率や死亡率は近年世界的に増加しています。肝内胆管癌とは、肝臓内で胆管を形成する胆管上皮細胞から発生する悪性腫瘍と定義されています。ウイルス性肝炎に起因する肝細胞癌とは異なり、その発症原因は不明で、放射線療法や化学療法による治療効果は低く、肝切除が唯一の治療法ともいえます。そのため、一般的に予後不良なケースが多く、腫瘍を完全に切除できた場合でも5年生存率が40%程度、切除できなかった場合は10%にも満たないのが現状です。病理学的所見において、管状もしくは袋状の形態を有する偽胆管構造の増加が顕著であることが、肝内胆管癌が胆管上皮細胞に由来することを示す根拠のひとつになっています。しかしながら、この仮説を科学的に検証した例はこれまでにありません。臨床的にみて、ウイルス性肝炎の患者にも肝内胆管癌の発生がしばしば見られることから、肝内胆管癌が肝細胞の形質転換に由来する可能性も排除できません。このように、肝内胆管癌の研究は進んでおらず、その起源となる細胞も特定できておりません。肝内胆管癌の起源やその発症機構が明らかになれば、治療の難しい肝内胆管癌を初期検診で見つけ出すための技術開発や、これまでにない全く新しい概念に基づいた治療法の開発が期待できます。

■内容

肝内胆管癌が従来への考え通りに胆管上皮細胞から生じるのか、それとも実際は肝細胞から生じる腫瘍なのかを検証すべく、それぞれの細胞を特異的に標識し、それらの子孫を正確に追跡できる遺伝子改変マウスを作製しました。続いて、作製したマウスに薬物を投与し、実験的に肝内胆管癌を発症させました。そして、形成された肝内胆管癌が肝細胞と胆管上皮細胞のどちらを起源としているのかを調べました。その結果、これまでの常識を覆し、肝内胆管癌が、胆管上皮細胞ではなく肝細胞から生じる腫瘍であることを発見しました。さらに、肝内胆管癌の形成過程において、肝細胞が胆管上皮細胞に似た細胞へと変化するためには、肝細胞における Notch シグナルの活性化が重要であることが判明しました。

■効果

本研究で得られた結果は、ウイルス性肝炎の患者がなぜ肝内胆管癌を発症するのかという臨床的な疑問に対する答えを提供しているかもしれません。このような症例では、肝炎ウイルスに感染した肝細胞が Notch シグナルの活性化を介して胆管上皮細胞に似た細胞へと変化し、肝内胆管癌の発症を導くと考えられます。本研究において、Notch シグナルを抑制することによって肝細胞の運命転換を抑制できたことは、Notch シグナルの抑制が肝内胆管癌の発症を抑えるための治療戦略として有望であることを示唆しているといえます。

■今後の展開

今回、肝内胆管癌の起源となる細胞を同定できたことで、これまで不明確であった肝内胆管癌の発症機構を解き明かす土台を作ることができました。今後は、肝細胞において **Notch** シグナルの活性化が誘導される機序や **Notch** シグナルの活性化がもたらす肝細胞の遺伝子発現変化などに注目し、肝内胆管癌の発症を制御する分子機構を明らかにしたいと思います。また、マウスを使った研究の結果を基盤としてヒトの臨床サンプルを解析することで、肝内胆管癌という難治性疾患に対する革新的な治療法の開発に貢献したいと考えております。

<用語解説>

Notch シグナル：様々な細胞の分化調節を担う進化的によく保存されたシグナル伝達経路のひとつ

【お問い合わせ】

生体防御医学研究所 准教授 鈴木 淳史

電話：092-642-6793

FAX：092-642-6793

Mail：suzukicks@bioreg.kyushu-u.ac.jp