



肝トランスクリプトーム解析手法による 分子肝発癌予防

東 孝暁¹⁾²⁾ / 星田 有人³⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部消化器外科学

2) 米国Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Division of Liver Diseases, Postdoctoral Fellow

3) 同 Associate Professor

▶はじめに

肝細胞癌(肝癌)は、慢性肝疾患、特に肝硬変と関連している。発生病因として、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスが挙げられるが、その他アルコール性肝障害などの肝疾患や、nonBnonC型肝癌の増加が報告されている。肝切除、局所凝固療法、肝移植などの根治治療の適応として見つかる肝癌症例は、全体の約20-30%程度に限定されており、予後不良な癌種のひとつである。肝硬変に至ると、年発癌率は8%に及び、肝癌結節の完全な切除を行っても、遺残肝に残る肝硬変のため、術後再発は5年で70%にも及ぶ。結果として5年生存率はいまだ15%に満たない。実際、肝癌は世界の癌関連死亡原因の第2位で、毎年約80万人が新たに肝癌と診断され、約70万人の死亡が報告されている¹⁾。

先進国においては、肝炎ウイルスなどの肝硬変の危険因子の存在に基づき、肝癌のサーベイランスが広く行われるようになり、より多くの肝癌症例が早期に発見されるようになってきている。しかし、サーベイランスが確立していない発展途上国や、欧米を中心に増加している非アルコール性脂肪肝炎(NASH)を背景とした肝癌は切除不能な進行癌として見つかることが多く、その予後を不良としている要因である。肝癌の予後の改善には、発癌高リスク症例に対するサーベイランスの普及はもとより、いかに発癌を抑えるかにかかっている。

疾患予防は心血管/脳血管死を劇的に改善したが、癌の予防はいまだ困難である。動物モデルにおいて同定された発癌機序の、ヒトにおける検証は現実的にほとんどのケースで不可能である²⁾。またB/C型肝炎、飲酒、脂肪肝炎といった病因の違い

が、広く適応可能な肝癌リスクマーカーの同定を困難にしている。そこでわれわれは、まずヒト検体から得た情報をもとに長期肝癌リスクに確実に関与する遺伝子を同定し、その後動物モデルで検証を行うリバースエンジニアリング癌予防標的発見法を確立した。

本研究の最初のステップとして、われわれは186遺伝子からなる肝癌リスク遺伝子シグネチャーを同定し、日本を含め、欧州や米国の複数の患者コホートで検証を行った³⁾⁵⁾。同遺伝子シグネチャーはエルロチニブ(erlotinib; epidermal growth factor受容体阻害剤)の、動物モデルにおける肝癌予防効果のモニタリングに使用可能であった⁶⁾。この研究をもとに臨床試験が開始されている(ClinicalTrials.gov, NCT02273362)。しかし、肝癌リスク遺伝子シグネチャーは、主にC型肝炎症例においてのみ検証されており、エルロチニ