

## 臨床家の立場から見た肝癌のゲノム解析と病態生理

### 1 肝癌の病態と関連する遺伝子変異

東京医科歯科大学消化器内科・肝臓病態制御学講座教授

朝比奈 靖浩

東京医科歯科大学消化器内科

北畑 富貴子

#### KEYWORDS

肝細胞癌 TP53

発癌 CTNNB1

癌遺伝子 HBV integration

ドライバー遺伝子 HCV

TERTプロモーター

#### Summary

病態肝では肝炎ウイルス感染や代謝ストレスによりゲノム異常が蓄積し、発癌とその病態を決定すると考えられる。近年、全ゲノムシークエンスにより、p53/Rb細胞周期系、Wntシグナル系、PI3K/Rasシグナル系、クロマチン修飾系、酸化ストレス応答系およびTERT遺伝子プロモーターの変異が重要であることが示されてきたが、病態や治療効果に関連するゲノム変異はまだまだ十分には明らかではない。筆者らの次世代シークエンスを用いた検討では、肝細胞癌の遺伝子プロファイルはC型およびnonBnonC型とB型肝炎細胞癌とは異なり、TERTプロモーター変異は予後不良と関連することが示された。また、B型肝炎細胞癌と一部のHBV既往感染ではTERT領域へのHBV integrationが発癌に関連していることが示唆された。一方、C型肝炎細胞癌ではHCV排除の有無により遺伝子変異に差を認めなかったが、B型肝炎細胞癌ではHBV増殖抑制の有無により差を認めた。これら肝細胞癌の病態と関連する遺伝子変異を明らかとすることは、発癌機構を理解し対策を講じるうえで重要であり、今後、ゲノム情報に基づく新しい診断・治療・予防法の開発に向けた発展が期待される。

#### はじめに

肝癌は世界の悪性新生物の死因の第2位に挙げられる予後不良の疾患であり、わが国における肝癌罹患患者数は5万人で、年間死亡者数は約3万人にのぼり、部位別癌の死亡率では5番目に多い。原発性肝癌の約90%は肝細胞癌であり、その約80%はB型およびC型のウイルス肝炎が原因となる。近年、肝細胞癌のスクリーニングや診断法および治療法は格段に進歩し、また肝炎ウイルスの増殖制御や排除もほぼ全例で可能となったために、肝細胞癌の予後は改善し

てきた。しかし、肝炎ウイルス制御下の肝細胞癌やアルコール性肝障害および非アルコール性脂肪性肝炎などメタボリック症候群に起因するnonBnonC型肝細胞癌も急増するなど、肝細胞癌の制圧に向けてさらなる病態解明と、それに基づく治療法の開発が重要である。

肝細胞癌はほとんどが病態肝に発生し、B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)感染や代謝ストレスにより宿主側にゲノム異常が蓄積し、さまざまな変異が発癌と癌の病態を決定すると考えられる。近年のDNAシークエンス技術

の著しい進歩により全ゲノムや全エクソン、さらに転写RNAを対象とした変異体および発現解析が可能となり、肝細胞癌においても発癌に寄与するゲノム変異が多数同定されている<sup>1)3)</sup>。本稿では、肝細胞癌の遺伝子解析の現状および肝細胞癌の病態と関連するゲノム変異について概説する。

#### 肝癌の遺伝子変異

発癌や進展に直接関わる遺伝子はドライバー遺伝子と呼ばれる。全ゲノムやエクソームシークエンス解析