総 説

代謝異常と肝発癌

伊藤 浩光, 工藤 篤, 松村 聡, 伴 大輔,
入江 工, 落合 高德, 田中 真二, 田邊 稔

I はじめに

本邦における原発性肝癌の 94% は肝細胞癌 (HCC : hepatocellular carcinoma) であり, その多くが肝炎ウイルス (主に C 型肝炎ウイルス) の持続感染を背景としている¹⁾. 肝炎ウイルスと発癌の関連は, 基礎から臨床に至るまで非常に多くの研究が進んでいる. B 型肝炎ウイルスでは組み込まれた近傍の癌遺伝子を活性化させ発癌を誘導する報告があり²⁾, C 型肝炎ウイルスにおいてはトランスジェニックマウスを用いた実験でウイルスそのものが肝発癌活性を有していたという報告がある³⁾.

昨今本邦ではウイルス陰性の HCC が増加しており, 非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) の関与が示唆されている⁴⁾. Kaji らは TNF- α や IL6 などの炎症性サイトカインに加え, インスリン抵抗性による高インスリン血症が癌化に関連するシグナル伝達系 (PI3K cascade, MAPK cascade) を活性化すると報告した⁵⁾. 肝細胞の炎症壊死から再生に至る反応が発癌に大きく関与していることは, ウイルス性・非ウイルス性を問わない病態であろう.

慢性炎症を背景とした肝発癌は, 全身のエネルギー代謝の中心である肝臓を背景として発生するため, しばしば治療に難渋する. 肝細胞癌は, 癌部を切除しても背景肝より再び癌が発生する多中心性再発という組織特異的な発癌様式があるた

め, 発癌母地である慢性肝炎の状態を評価し再発患者の予測をおこない, 再発治療戦略を練ることが重要である.

II 有機アニオントランスポーターの役割と機能

肝臓は生体内で最も多様な代謝機能を司り生体の恒常的維持に重要な臓器である. 極性基をもつ代謝物 (オロチン酸, グルクロン酸, グルタチオン, システイン, 硫酸, グリシンなど) の複合体の多くは有機アニオンに属し, これらを輸送するトランスポーターが有機アニオントランスポーター (以下 OAT と略す) である. 肝臓に発現する OAT は肝類洞腔側の肝細胞膜上に存在し, 血液からの胆汁酸や薬物の取り込み・排出といった役割を担っている^{6), 7)}. 1997 年に初めて OAT1 がクローニングされ, その後いくつかのアイソフォームに分類され (表 1)^{8)~14)}, 現在のところその数は数十程度ある.

III 多中心性肝発癌の原因解明のために

一般的に多中心性発癌は, 異型結節や既存の肝構築を保つ早期肝細胞癌, 中分化あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織を認める病変と定義されているが¹⁵⁾, その病態生理は未解決である. Kudo らはミラノ基準内の症例を用いて初回肝切除術後に多中心性発癌を来す因子の一つが肝細胞類洞壁側膜に発現する SLC22A7 の低発現であるとした. SLC22A7 発現は OAT が属する Gene Ontology database (GO0015711) 内の遺伝子群で最上位にくる因子というだけでなく, 臨床病理学

表 1 代表的な OAT の特徴

Transporter (HGNC) [ref]	OMIM ID	Location	Histological distribution	Transport substrate
OAT1 (SLC22A6) [8, 9]	607582	11q12, 3	Brain, placenta, kidney	PAH, α -KG, cAMP
OAT2 (SLC22A7) [10-12]	604995	6p21, 1	Liver Kidney	Orotic acid, PHA, α -KG, acetylsalicylic acid
OAT3 (SLC22A8) [13]	607581	11q12, 3	Brian Kidney Liver	PHA, ochratoxin A, estrone sulfate, cimetidine
OAT4 (SLC22A11) [14]	607097	11q13, 1	Kidney Placenta	PAH, estrone sulfate, DHEA sulfate, ochratoxin A

PAH : paraaminohippuric, α -KG : α -ketoglutarate, DHEA : dehydroepiandrosterone
文献⁷⁾ 表 2 を参考

的因子を交えた多変量解析で証明され、多施設共同の validation 研究でも証明されている¹⁶⁾。Yasui らは、平均観察期間 6.6 年の retrospective study で C 型慢性肝炎からの自然発癌に SLC22A7 の低発現が深く関与していることを示し、ラジオ波治療後のサーバイランスに有用であると報告している¹⁷⁾。

IV 肝発癌とミトコンドリアのエネルギー代謝

1990 年代の Experimental study では、オロチン酸含有食物を食べたラットが発癌しやすいというデータや¹⁸⁾、肝切除術後のオロチン酸摂取は肝細胞癌の発癌を promote するという論文があるものの¹⁹⁾、これらは肝細胞膜上のトランスポーターという概念がなかった時代の報告である。

肝細胞膜上のトランスポーターは肝細胞膜に挿入されると機能を持つことが知られている²⁰⁾。たとえ発現量が減少しなくともそのトランスポーターが肝細胞膜上に存在しなければ機能を持たない。SLC22A7 を例にとって説明すれば、肝細胞類洞壁側膜上にこのポンプが低発現している状態や sorting が少ない状態では、循環血中のオロチン酸濃度が上昇する。すなわち、オロチン酸摂取に伴う発癌において、以前の論文がみていた変化は、肝細胞発癌に伴うさまざまな病態生理学的変化の結果の一部であった可能性が示唆される。こ

れまでのわれわれの検討では SLC22A7 遺伝子の発現はミトコンドリアの遺伝子群、酸化還元酵素関連遺伝子群、脂肪酸酸化関連遺伝子群、オロチン酸代謝関連遺伝子群と密接に関連していることがわかっている¹⁶⁾。

上述のようにオロチン酸は肝発癌の促進因子と考えられており、その代謝は SIRT3 の働きと強い関係がある (図 1)。哺乳類には 7 種類の SIRT が存在しているが、その中で SIRT3 はミトコンドリア内でエネルギー産生を調節し、NAD⁺ を介してメタボリックセンサーとして働いている²¹⁾。絶食時には肝臓における SIRT3 の量・活性が増加し、尿素サイクルや脂肪酸酸化に影響を与える。SIRT3 高発現下では脂肪酸酸化の中心的な酵素である LCDA (長鎖アシル CoA 脱水素酵素) が脱アセチル化・活性化されるが、SIRT-/- マウスではこれが阻害される。すなわち、脂肪酸酸化の阻害から脂肪肝をきたしたことが報告されている²²⁾。さらに 2012 年、SIRT3 が Mdm2 の抑制を介して p53 蛋白の発現を亢進させていると報告され、肝発癌抑制との関連が示唆されている²³⁾。われわれのこれまでの検討においても SIRT3 低発現は多中心性発癌の原因の一つであることが示されている¹⁶⁾。これもミトコンドリア関連遺伝子が多中心性発癌に関係している証左であろう。

図1 SLC22A7 とオロチン酸代謝, SIRT3
文献¹⁶⁾ supplementary figure 2 を参考

V まとめ

多中心性発癌は背景肝のミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の影響を受ける。SLC22A7 はそれを予測する最良のバイオマーカーである。詳しいメカニズムは未解決だが、肝細胞の類洞壁側膜のレセプターである SLC22A7 からミトコンドリア代謝を制御する SIRT3 に至る経路に多中心性発癌の原因があると推測できる。

文献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会：第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2004～2005）
- 2) 高田等子, 小池克郎：B 型肝炎ウイルスと肝発癌。蛋白質 核酸 酵素 35 (12)：p2089-2098, 1990
- 3) Koike K, Moriya K, Kimura S：Role of hepatitis C virus in the development of hepatocellular carcinoma：transgenic approach to viral hepatocarcinogenesis. J of Gastroenterology and Hepatology 17 (4)：p394-400, 2002
- 4) Kudo A, Tanaka S, Ban D et al.：Alcohol consumption and recurrence of non-B or non-C hepatocellular carcinoma after hepatectomy：a propensity score analysis：J Gastroenterol：Published online 18 Oct 2013
- 5) Kaji K, Yoshiji H, Kitade M et al.：Impact of insulin resistance on the progression of chronic liver diseases. Int J Mol Med 22 (6)：p801-808, 2008
- 6) 阿部高明, 海野倫明, 小野川徹ほか：有機アニオントランスポーター oatp/LST とその機能。蛋白質 核酸 酵素 46 (5)：p612-620, 2001
- 7) 遠藤 仁, 細山田 真, 車 碩鎬：有機イオントランスポーターファミリー。蛋白質 核酸 酵素 46 (5)：p604-611, 2001
- 8) Reid G, Wolff NA, Dautzenberg FM et al.：Cloning of a human renal p-aminohippurate transporter, hROAT1. Kidney Blood Press Res 21 (2-4)：p233-237, 1999
- 9) Hosoyamada M, Sekine T, Kanai Y et al.：Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. Am. J. Physiol 276 (1 Pt 2)：F122-128, 1999
- 10) Sekine T, Cha SH, Tsuda M et al.：Identification of multispecific organic anion transporter 2 expressed

- predominantly in the liver. *FEBS Lett* 429 (2) : p179-182, 1998
- 11) Cropp CD, Komori T, Shima JE et al. : Organic anion transporter 2 (SLC22A7) is a facilitative transporter of cGMP. *Mol. Pharmacol* 73 (4) : p1151-1158, 2008
- 12) Sun W, Wu RR, van Poelje PD et al. : Isolation of a family of organic anion transporters from human liver and kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 283 (2) : p417-422, 2001
- 13) Race JE, Grassl SM, Williams WJ et al. : Molecular Cloning and Characterization of Two Novel Human Renal Organic Anion Transporters (hOAT1 and hOAT3). *Biochem. Biophys. Res. Commun* 255 (2) : p508-514, 1999
- 14) Cha SH, Sekine T, Kusuhashi H et al. : Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *J Biol Chem* 275 (6) : 4507-4512, 2000
- 15) Japan LCSGo : The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer (in Japanese). 5th ed. Tokyo : Kanehara : p.43, 2009
- 16) Kudo A, Mogushi K, Takayama T et al. : Mitochondrial metabolism in the noncancerous liver determine the occurrence of hepatocellular carcinoma : a prospective study. *J Gastroenterol* : Published online 30 March 2013
- 17) Yasui Y, Kudo A, Kurosaki M et al. : Reduced organic transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients : a propensity score matching study. *Oncology* 86 (1) : p53-62, 2014
- 18) Denda A, Laconi E, Rao PM et al. : Sequential histopathological analysis of hepatocarcinogenesis in rats during promotion with orotic acid. *Cancer Lett* 82 : p55-64, 1994
- 19) Laconi E, Vasudevan S, Rao PM et al. : The development of hepatocellular carcinoma in initiated rat liver after a brief exposure to orotic acid coupled with partial hepatectomy. *Carcinogenesis* 14 : p2527-2530, 1993
- 20) Kudo A, Kashiwagi S, Kajimura M et al. : Kupffer cells alter organic anion transport through multidrug resistance protein 2 in the post-cold ischemic rat liver. *Hepatology* 39 : p1099-1109, 2004
- 21) Verdin E, Hirschey MD, Finley LW et al. : Sirtuin regulation of mitochondria : energy production, apoptosis, and signaling. *Biochem* 35 (12) : p669-675, 2010
- 22) William CH, Wei Y, Brian CS et al. : Sirt3 Promotes the Urea Cycle and Fatty Acid Oxidation during Dietary Restriction. *Mol Cell* 41 (2) : p139-149, 2011
- 23) Yuan YZ, Li MZ : Sirt3 inhibits hepatocellular carcinoma cell growth through reducing Mdm2-mediated p53 degradation. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 423 (1) : p26-31, 2012

Liver Metabolism and Carcinogenesis

Hiromitsu Ito, Atsushi Kudo, Satoshi Matsumura, Daisuke Ban, Takumi Irie,
Takanori Ochiai, Noriaki Nakamura, Shinji Tanaka, Minoru Tanabe

Multicentric occurrence determines the prognosis of the patients with hepatocellular carcinoma that often derived from chronic hepatitis and liver cirrhosis. Since 1990s, the link between organic anion transporter activity and liver carcinogenesis has been indicated. The present review will show whether the recent molecular biological findings elucidate the mechanisms of multicentric occurrence and whether the gene set enrichment analysis involving the organic anion transporter expression predict the long term mortality after the initial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within Milan criteria.

Metabolism, carcinogenesis, organic anion transporter (OAT), SIRT3, SLC22A7