

論 文 要 旨

Smad Phospho-isoforms for Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis

(非アルコール性脂肪肝炎患者のリン酸化 Smad による肝発癌のリスク評価)

関西医科大学内科学第三講座
(指導： 岡崎 和一 教授)

諏 訪 兼 彦

【はじめに】

近年、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を背景とする肝細胞癌（HCC）の増加が指摘されている。NASHからの発癌率はC型慢性肝疾患（HCV）の発癌率よりも低い。一方で、肝線維化は発癌の最も重要な危険因子であるが、NASHでは非線維化症例での発癌が多いことが知られている。多くのNASH患者から発癌高リスク群を選別するバイオマーカーが必要である。

Transforming growth factor (TGF)- β は肝の線維化と発癌に深く関わり、慢性肝疾患の病期進行において重要な働きをしている。TGF- β シグナルを伝達する中心的な物質である Smad3 は c-Jun-NH2-terminal kinase (JNK) を含む Ras 関連キナーゼによりリンカー部がリン酸化された pSmad3L、活性化 I 型 TGF- β 受容体により C 末端がリン酸化された pSmad3C の 2 つのアイソフォームを有する。ウイルス性肝炎では癌化過程の進展に伴い pSmad3L 依存の癌化シグナルが優位になり、一方で pSmad3C 細胞増殖抑制シグナルは減弱する。この分子メカニズムを背景に、リン酸化 Smad アイソフォームが NASH の線維発癌においてどのように変化するか検討した。

【研究方法】

2003 年 1 月から 2007 年 12 月までの期間に当院で NASH と診断され、その後 10 年以上あるいは発癌まで経過観察が可能であった 30 症例を対象とし、部位特異的リン酸化 Smad 抗体を用いて肝生検標本を免疫染色し肝細胞でのリン酸化状態を検討した。リン酸化細胞の割合をスコア化し各線維 stage や発癌の有無でそれらを比較した。対照として当院で肝生検を行った HCV 患者 20 症例についても同様に免疫染色をおこない検討した。

【結果】

HCV では高度線維化症例は軽度線維化症例と比較し、pSmad3L が増加し pSmad3C が減少しており、線維化の進行に伴い癌抑制シグナルである pSmad3C から癌化シグナルである pSmad3L への変遷がみられた。NASH でも同様に線維化の進行に伴い癌化シグナルである pSmad3L が増加する結果が得られたが、HCV と比較して各線維化 stage においてリン酸化の程度にばらつきが認められた。

次に NASH 患者を軽度線維化症例と高度線維化症例に分けて HCC 発症との相関を調べた。軽度線維化 14 症例のうち 2 症例は、生検時または経過観察中に HCC を発症しており、ともに pSmad3L は増加し pSmad3C は減少していた。一方、高度線維化 16 症例のうち 5 症例は HCC を発症せず、それらは pSmad3L の増加がなく pSmad3C は減少していなかった。

次に、Smad3 のリン酸化レベルが NASH 発癌のリスクに影響を与えるかどうかを調べるため、それぞれのアイソフォームについて低リン酸化 Smad 群と高リン酸化 Smad 群に分類し解析をおこなった。pSmad3L が豊富な 12 症例中 11 症例で発癌を認めたが、pSmad3L の乏しい 18 症例のうち発癌を認めたのは 2 症例の

みであった(log-rank 0.0009)。対照的に、pSmad3Cが乏しい15症例中12症例でHCCを発症したが、pSmad3Cが豊富な15症例のうち1症例でのみHCCを発症した(log-rank 0.0022)。多変量解析では肝線維化進行とともにpSmad3Lの増加とpSmad3Cの減少がHCC発症の独立した予測因子であることが示された。

【考察】

HCVおよびNASHのHCC発症率の違いは、それぞれの異なる分子メカニズムの存在を示唆しており、各線維化stageにおけるNASH肝細胞のSmadアイソフォームのシグナルパターンのばらつきに起因している可能性がある。ウイルス性肝疾患ではウイルスそのものが直接的、間接的にJNKの活性化を介してSmadのリンカー部のリン酸化に関わる。一方、NASHではインスリン抵抗性、酸化ストレスなどにより炎症性サイトカインの異常な産生を誘発しJNKを活性化させる。JNKはpSmad3Cの細胞増殖抑制作用を制限しながらpSmad3Lの癌化シグナルを促進させる。NASH肝細胞におけるpSmad3Lの増加とpSmad3Cの減少は、線維化とは独立したHCC発症の重要な危険因子であり、HCC発症リスクを評価するための重要なバイオマーカーとなりうる。