

肝臓がん

●トピックス1

レチノイド化合物が
肝臓のがん化を抑制

横浜市立大学大学院・医学研究科・臓器再生医学・教授の谷口英樹氏(写真1)と興和東京創薬研究所のグループが、非環式レチノイドNIK-333が肝細胞がん(HCC)の前駆細胞である卵形細胞(oval cell; 写真2)からHCCへの移行を阻害することにより、新たなHCCの発生を抑制しているとの研究結果をまとめ、10月28日から京都で開催された第48回日本癌治療学会学術集会で報告した。NIK-333で報告されている、HCC治療後の再発抑制効果の仕組みを明らかにする研究であるとともに、組織幹細胞に注目した新しいがん治療の研究の先駆けとなる成果だ。

谷口氏らが着目したのは、肝臓の再生時に出現する卵形細胞。正常な肝臓の前駆細胞とした論文が多いが、同氏によればHCCの前駆細胞、すなわち前がん細胞(pre-

cancerous cell)としても機能している可能性がある。例えば、肝切除した後で薬剤を投与し肝臓の再生を抑えたラットの実験モデル2-AAF/PHでは、卵形細胞が多数出現してくる。これらを継続して長期間観察すると卵形細胞に近接してHCCの前がん病変の出現が観察される。このことから「卵形細胞は完全に正常な細胞ではなく、がん化に関係がある前駆細胞と見なすことができる」と谷口氏は語る。

同グループはNIK-333に、卵形細胞の増殖を抑制する作用と正常な肝細胞への分化を促進する働きとがあることを確認した。2-AAF/PHモデルにNIK-333を投与すると前がん病変であるグルタチオンS-トランスフェラーゼ陽性巣の形成頻度が減少、240日目では核異型を示すHCC病変の形成が抑制されていた。以上の結果から、谷口氏は、「NIK-333がHCCの前駆細胞の増殖を阻害し、分化を誘導することによって、HCCの発生を抑制する可能性がある」と結論している。

近年、がん細胞は大本にがん幹細胞(cancer stem cell)が存在し、転移や再発、化学治療への感受性

に重要な役割を果たしているとの理論が提唱され、実際に一部のがんで幹細胞が同定されている。がん幹細胞と正常組織の幹細胞は異なった細胞であると想定されるが、谷口氏は「両者は多くの性質が共通した極めて類似した細胞同士である可能性が高い。がん幹細胞からがん細胞への形質転換を研究するためには、正常組織の幹細胞を使うことも有益」と語る。

このように、がん細胞へ形質転換する直前の前がん細胞に働きかけ、がん細胞への移行を防ぐことは、新しいがん治療のコンセプトといえる。一般的にHCCは切除しても再発を繰り返すという特徴を持っている。言い換えると切除後であっても発がんの潜在力が高い前がん細胞が組織内に残存しているとみることができる。HCCの切除後の患者、さらには肝硬変や慢性肝炎の患者を対象としたHCCの再発や発生を抑える発がん抑制剤が開発できれば、臨床上の有用性は高い。谷口氏らの報告は、NIK-333に続くこうした作用を持った薬剤を探索するための実験系が確立したことをも示している。



写真1 横浜市立大学大学院教授・谷口英樹氏。

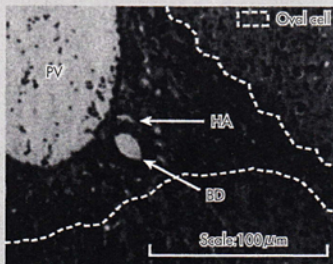


写真2 卵形細胞(破線で囲んだ部分)は未分化な肝前駆細胞と見ることができる(写真提供:谷口氏)。