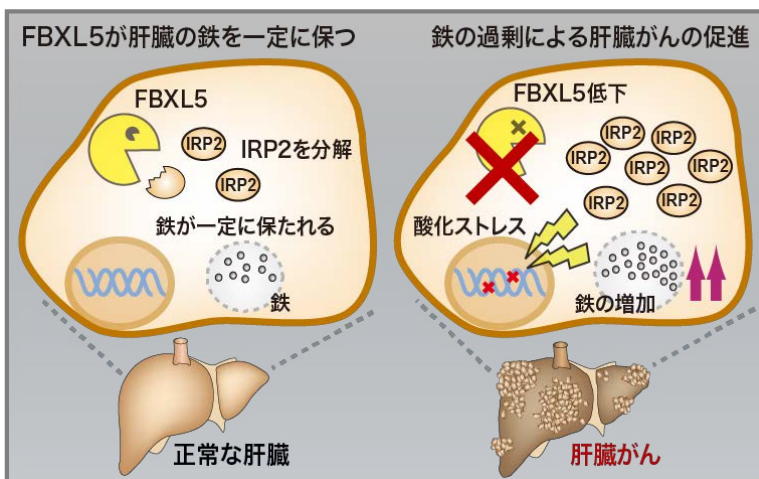


**肝臓の過剰な鉄が肝臓がんを引き起こす仕組みを解明
—肝臓がんの新たな予防法・治療法開発に期待—**

九州大学生体防御医学研究所の中山敬一主幹教授、西山正章助教（現 金沢大学・教授）、武藤義治研究員、諸石寿朗研究員（現 熊本大学・准教授）らの研究グループは、肝臓がん患者のがん組織で、FBXL5（※1）というたんぱく質が減少していると生存率が低下してしまうことに着目し、同様の状態をマウスで再現したところ、肝臓に鉄がたまって肝臓がんの発がんが促進されることを見出しました。研究グループはこのマウスを用いて肝臓の過剰な鉄が発がんを促進するメカニズムを解明し、将来の治療応用に向けた基盤を確立しました。

本邦における肝臓がんの主な原因である慢性ウイルス性肝炎（※2）などの慢性の肝臓病において、肝臓に鉄がたまることで肝臓がんの発症を増加させたり、生存率を低下させたりする現象が知られています。しかし鉄が肝臓にたまる具体的なメカニズムや、そこから発がんに至る機序は謎でした。本研究グループは、以前にFBXL5が体内の鉄量を制御することを世界にさきがけて発見し、その研究をリードしてきました。このたび、肝臓がんの患者で、肝臓のFBXL5の量が減少していると生存率が低下することと、FBXL5が欠失したマウス肝臓ではIRP2（※3）というたんぱく質が蓄積し、その結果、鉄がたまって強力な酸化ストレスを生じ、発がんが促進することを発見しました。

これらの結果は、肝臓のIRP2を抑制することにより過剰な鉄を減らすことで肝臓がんが予防、治療できる可能性を示すものです。本研究成果は、2019年3月15日（金）に米国科学雑誌「Journal of Experimental Medicine」で公開されました。なお、用語解説は別紙を参照。



左図：FBXL5の低下により鉄が過剰となり肝臓がんを促進する



写真：中山主幹教授

研究者からひとこと：

マウスの肝臓でFBXL5が機能しないと鉄がたまって発がんを促進することが分かりました。また肝臓がんの患者ではFBXL5が減少していることが悪化につながる事が判明しました。これらの知見から、鉄に着目した肝臓がんの新たな予防・治療法開発が期待されます。

肝臓の過剰な鉄が肝臓がんを引き起こす仕組みを解明 -肝臓がんの新たな予防法・治療法開発に期待-

<研究の背景と経緯>

鉄はヒトの体内に5 g程度含まれており、赤血球や様々な酵素の働きに必須であることが知られています。しかし強い酸化ストレスを発生させる源であることから、FBXL5とIRP2というたんぱく質による厳密な調節が必要であることをこれまで本研究グループは解明してきました(図1)。肝臓がんはウイルス性肝炎や肝硬変などの慢性の肝臓病により引き起こされる悪性腫瘍であり、肝臓がんにより日本国内だけで年間3万人が死亡しています。近年、慢性の肝臓病の患者さんでは肝臓に鉄がたまりやすく、それが肝臓がんの発症を増加させたり、生存率を低下させたりするという現象が報告されていました(図2)。しかしながら、肝臓病でなぜ鉄はたまってしまうのか、そして鉄が肝臓にたまるのが発がんとのどのように関係するのか、という点については謎でした。

<研究の内容>

慢性の肝臓病の患者さんで、肝臓に鉄がたまるのが肝臓がんの発症を増加させるという知見に着目し、肝臓がん患者のトランスクリプトーム(※4)のデータを解析したところFBXL5の量が低下していると生存率が低下することが分かりました(図1)。このことから肝臓がんの発症にFBXL5による鉄コントロールの異常が関係しているのではないかと考え、マウスを用いた肝臓がんFBXL5との関係の解析に着手しました。

まず肝臓がんの発症におけるFBXL5による鉄のコントロールの役割を調べるために、遺伝子操作でFBXL5を欠失させたマウスに発がん物質を投与して調べたところ、正常のマウスに比べて発がんが促進するという異常を示しました(図3)。つまり、鉄コントロールの異常が肝臓がんの発症を促進することを示しています。また、よりヒトの肝臓がんの病態に近いと考えられるウイルス性肝炎モデルマウス(※4)においてもFBXL5の欠失が肝臓がんの発症を強力に促進することが観察されました。これらの結果は、FBXL5を介した鉄のコントロールの異常が肝臓がんの発症と極めて相関することを示しています。

次に、肝臓に鉄がたまるのが肝臓がんの発症を促進する理由を調べるために、トランスクリプトーム解析を行ったところ、FBXL5を欠失した肝臓では大変強い酸化ストレスが生じており、これが遺伝子にダメージを引き起こしたり、肝臓の炎症を促進したりして、最終的に発がんを促進することが分かりました(図4)。

FBXL5はIRP2というたんぱく質を分解して機能を発揮することが知られているため、FBXL5がないとIRP2が蓄積して鉄のコントロールに影響を与えていると予想されます。そこで本研究グループは、FBXL5を欠失した肝臓にさらに遺伝子操作でIRP2が蓄積しないようにしました。その結果、肝臓がんの促進が回復することが分かりました。つまりFBXL5を欠失することによる肝臓の鉄の過剰と発がんの促進はIRP2の蓄積が原因であると考えられます(図5)。実際、ヒトの肝臓がんにおいてもIRP2の蓄積は生存率の低下と関連することが分かりました。つまり、肝臓がん患者のIRP2の蓄積を解除することで、肝臓がんの予防・治療につながる可能性があると考えられます(図5)。

以上の結果から、肝臓においてFBXL5の低下は、IRP2の異常な活性化により細胞内の鉄が過剰となることで、酸化ストレスや炎症を引き起こし、肝臓がんの発症を促進することが明らかになりました。また、肝臓におけるIRP2の抑制は、肝臓がんの新たな治療標的となる可能性が示唆されました(図6)。

<今後の展開と治療応用への期待>

本研究では、肝臓のFBXL5が不足するとIRP2が蓄積し、細胞に鉄がたまり、強い酸化ストレスや炎症を引き起こし、肝臓がんの発症を促進することが明らかとなりました。つまりIRP2の働きを抑えて鉄の過剰を防ぐことで肝臓がんを予防・治療できる可能性を示すものです(図6)。また肝臓でFBXL5を欠損したマウスは、鉄の過剰を伴う発がんのモデル動物になると考えられます。今後はこのモデルマウスを用いて、肝臓がんの発症メカニズムを解明するとともに、治療薬剤の探索をおこなうことで、治療への応用を目指していきたいと考えています。

<参考図>

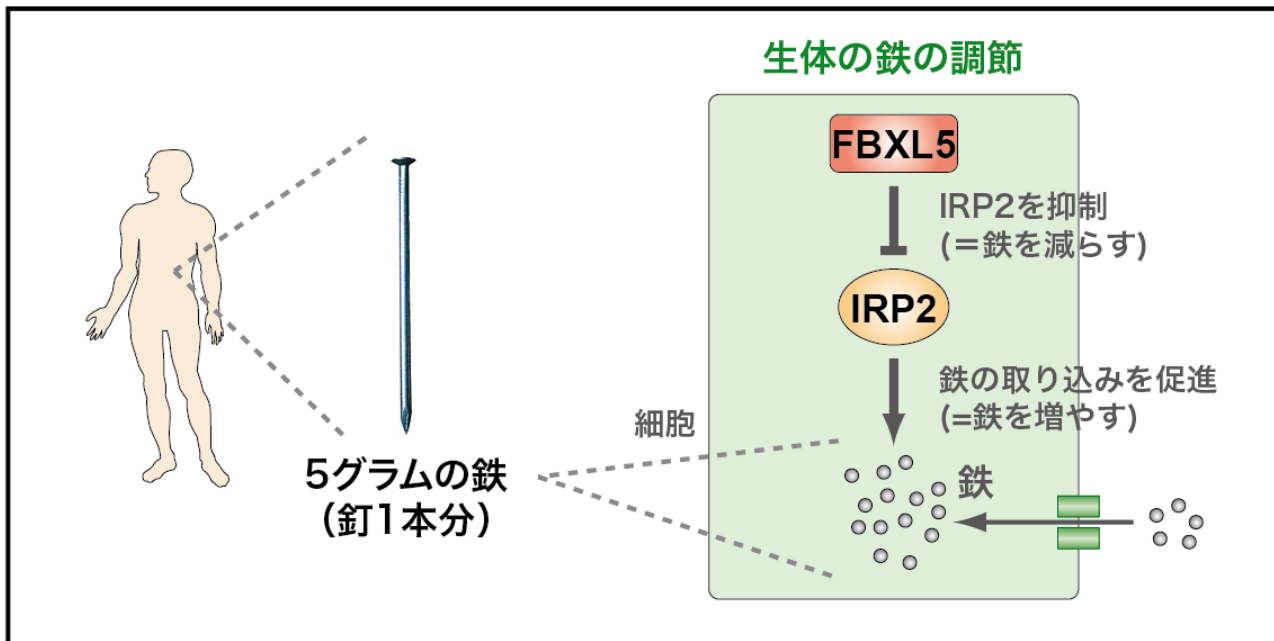


図1 FBXL5とIRP2による鉄のコントロール

鉄はヒトの体内に5g程度含まれています。生体の鉄の調節は、FBXL5とIRP2というたんぱく質が重要な働きを担っています。IRP2は細胞の鉄の取り込みを促進することで細胞内の鉄を増やす働きがあり、FBXL5はIRP2の働きを抑えることで細胞内の鉄を減らす働きがあります。

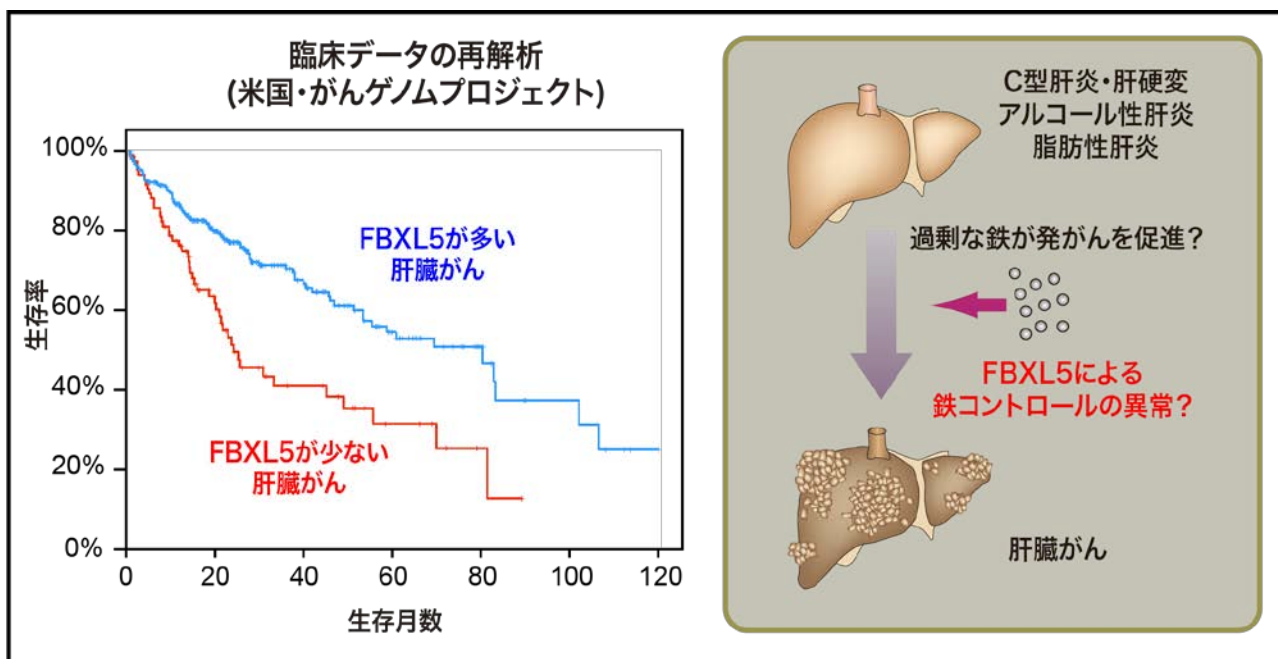


図2 肝臓がんと鉄の過剰

近年、慢性の肝臓病の患者さんでは肝臓に鉄がたまりやすく、それが肝臓がんの発症を増加させたり、生存率を低下させたりするという現象が報告されていました。トランスクリプトームデータの解析によりFBXL5が少ない肝臓がん患者の生存率が低下することが判明したことから、FBXL5による鉄コントロールの異常が肝臓がんの発症と関係していると考えられました。

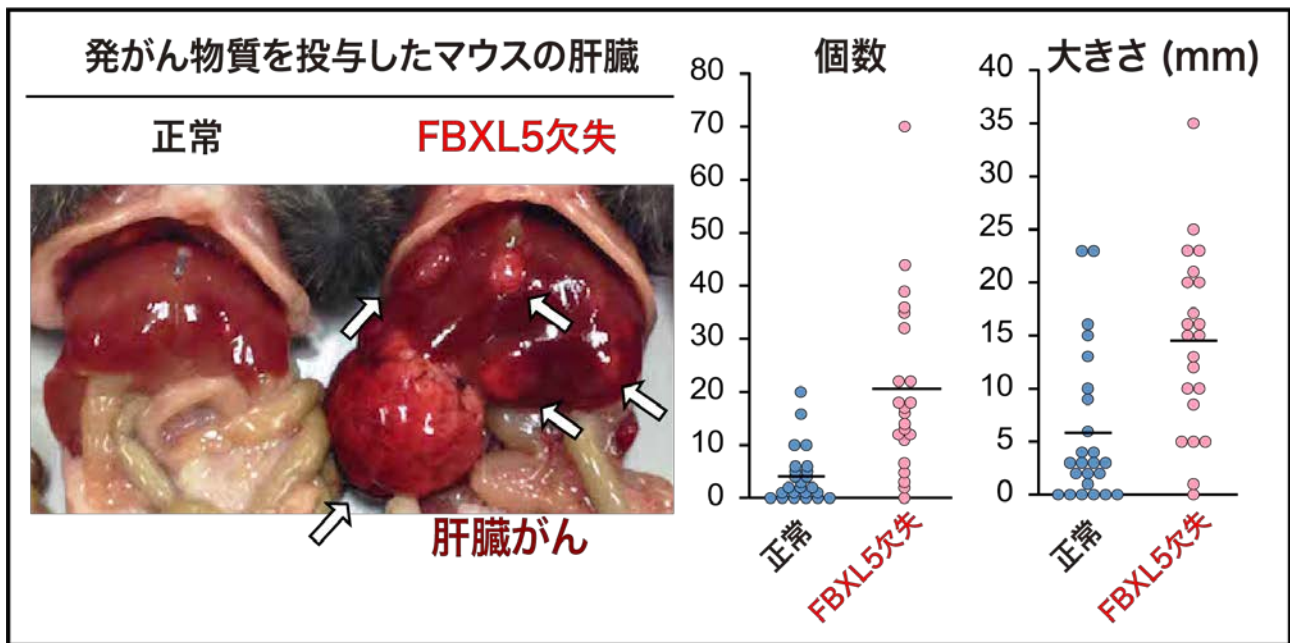


図3 FBXL5を欠失した肝臓では肝臓がんの発症が促進する

肝臓においてFBXL5を欠失したマウスは、発がん物質を投与すると正常のマウスと比較して肝臓の発がんが促進されることが分かりました。肝臓がんの個数、大きさはともに正常のマウスを大きく上回っていました。

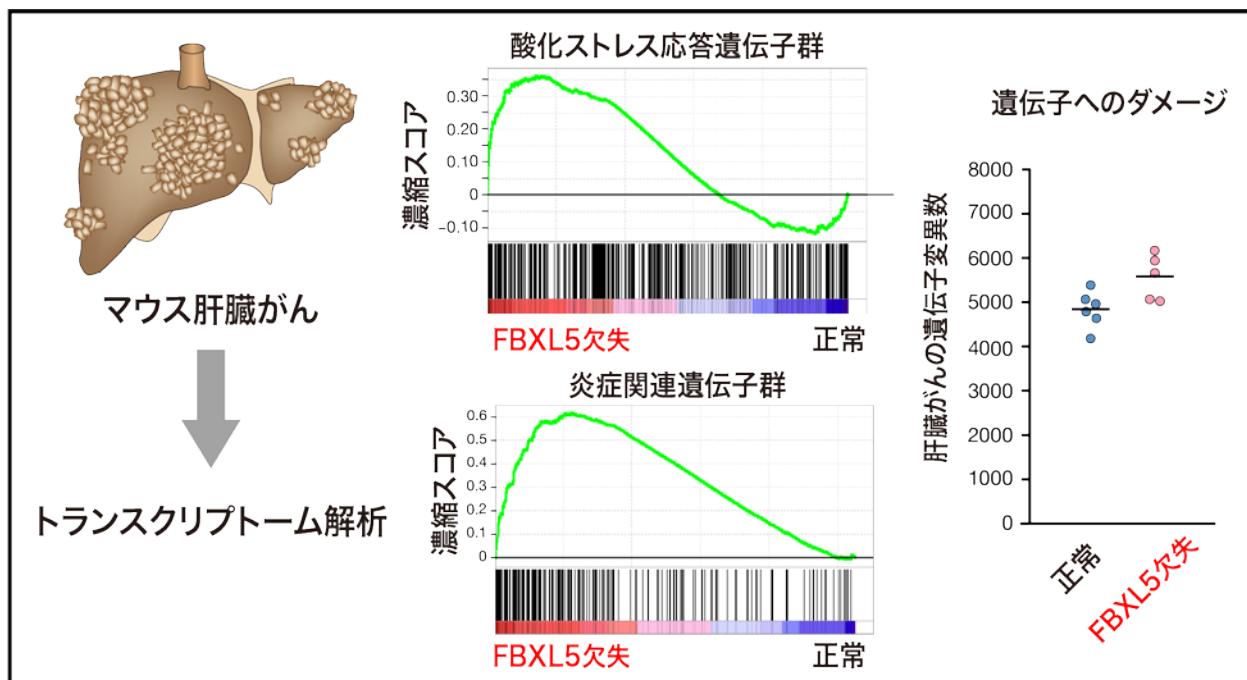


図4 FBXL5を欠損した肝臓では酸化ストレスとDNAへのダメージが生じる

肝臓に鉄がたまることが肝臓がんの発症を促進する理由を調べるために、トランスクリプトーム解析を行ったところ、FBXL5を欠失した肝臓では強い酸化ストレスと炎症が生じて、それに応答する遺伝子の活動が増加していることが分かりました。さらにこれらの酸化ストレスや炎症が遺伝子にダメージを引き起こし、最終的に発がんを促進することが分かりました。

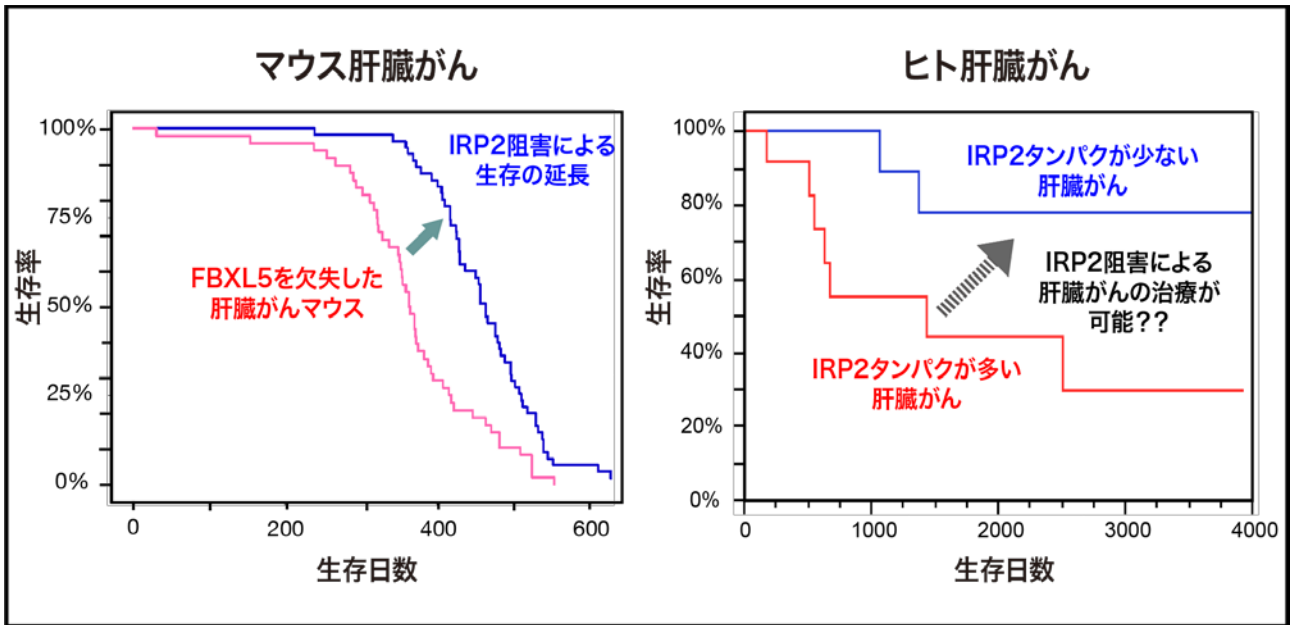


図5 IRP2はヒト肝臓がんの治療標的となりえる

FBXL5を欠失したマウスの肝臓にさらに遺伝子操作でIRP2が蓄積しないようにすると、肝臓がんの生存率が改善することが分かりました。さらに、ヒトの肝臓がんにおいてもIRP2が蓄積していると生存率が低下することから、肝臓がんのIRP2の量を減らすことで生存率を改善できる可能性があると考えられます。

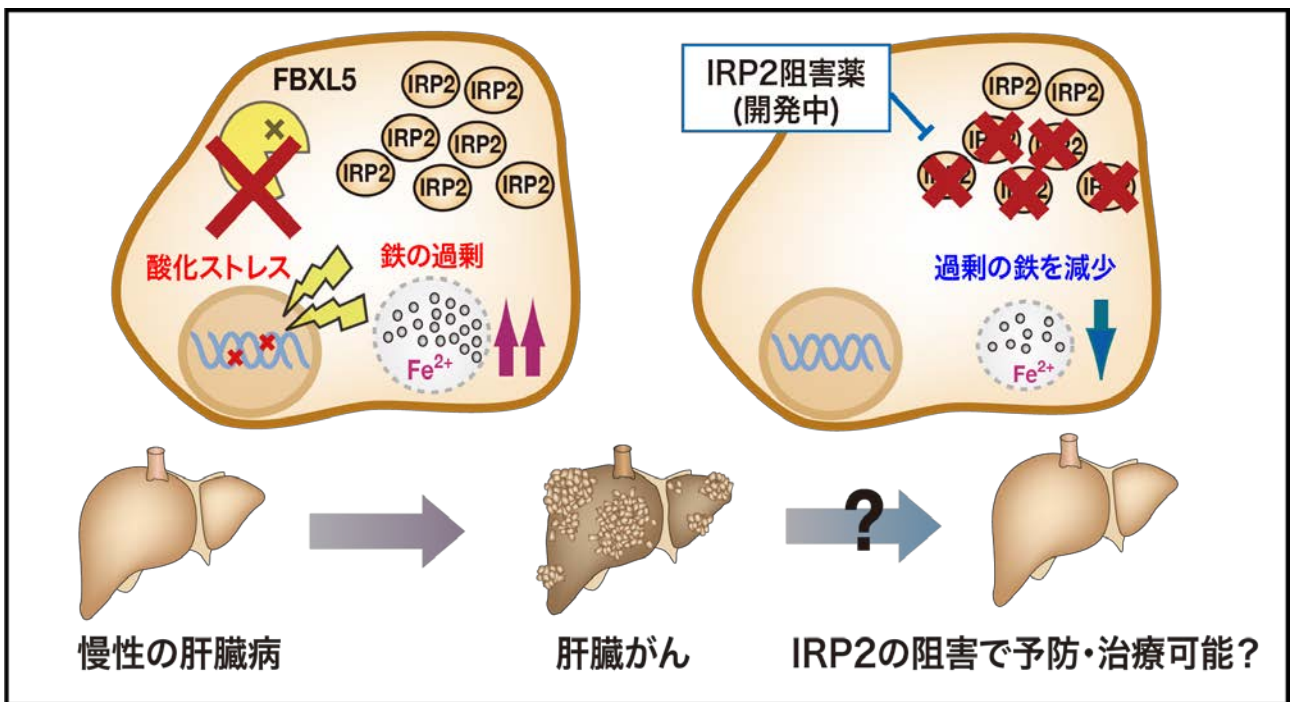


図6 FBXL5は細胞内の鉄を制御することで造血幹細胞を維持する

FBXL5が欠失すると、IRP2がたまることで細胞内の鉄が増加し、その結果、肝臓がんの発症を促進すると考えられます。異常なIRP2活性を抑えることによって、鉄の過剰を伴うような肝臓がんを予防・治療したりできる可能性があることが分かりました。

<用語解説>

(※1) FBXL5 :

細胞内の鉄の量を制御しているたんぱく質で、IRP2というたんぱく質を分解することで、細胞内の鉄が増えすぎないように、必要に応じて減らす働きがあります。

(※2) 慢性ウイルス性肝炎 :

主にB型肝炎、C型肝炎の2種類があり、慢性の肝臓病を引き起こして肝臓がんのリスクを高めることが知られています。C型肝炎は日本における肝臓がんの主な原因を占めています。

(※3) IRP2 :

細胞内の鉄の量を制御しているたんぱく質で、細胞の鉄の取り込みや貯蔵を調節することで、細胞内の鉄を増やす働きがあります。

(※4) トランスクリプトーム解析 :

遺伝子から作られる転写物を全て測定することによって、生体内にどのような変化が起こっているかを調べる技術。

(※5) ウイルス性肝炎モデルマウス :

遺伝子操作で肝臓にウイルス性肝炎の原因となるたんぱく質を作るようになったマウスで、ウイルス性肝炎に近い状態をマウスの肝臓で作ることができます。慢性の肝臓病を経て肝臓がんを発症することが知られています。

<論文名>

“Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis”

(FBXL5を介した細胞鉄ホメオスタシスの破綻は肝臓がんを促進する)

Journal of Experimental Medicine, 2019

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

科学研究費補助金・特別推進研究

研究課題名：「幹細胞における細胞周期の制御と代謝系との連関に関する総合的研究」

研究代表者：中山 敬一（九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授）

研究期間：2018年4月～2023年3月

【お問い合わせ】

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

生体防御医学研究所 主幹教授

Tel : 092-642-6815 Fax : 092-642-6819

E-mail : nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp