

課題番号 42

## mTOR シグナル伝達経路を介する肝細胞癌における免疫応答の変動性に関する包括的解析

### [1] 組織

代表者：中村 能久

(シンシナティ小児病院・小児科・内分泌学)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 13 万円

### [2] 研究経過

現在、肥満の世界的な発生率は流行病のレベルに達している。肥満が肝臓に脂肪を蓄積させる（肝脂肪症として知られている）ことと、肝細胞癌（HCC）の発生との間には明確な関連が確立されている。肥満に関連する肝脂肪症、およびそのより重篤な形態である非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）の下に分類され、日本における NAFLD の有病率は、男性で約 40%、女性で約 20%と報告されている。その中の約 15～20%が NASH を発症していると推測され、NASH から 5～10 年で 10～20%が肝硬変に移行し、肝硬変から肝細胞癌への年間発癌率は約 2%である。

これまでの研究から、肥満が肝細胞癌リスクを増加させる様々なメカニズムが提案されている。特に重要なものに、生物の成長、恒常性、栄養管理に不可欠な mTOR（メカニスティックターゲットオブ Rapamycin）の肥満による調節異常が挙げられる。栄養摂取の乱れと mTOR の調節異常は、特に肝細胞癌を含む複数の癌種に寄与していると考えられている。実際、肝細胞特異的に mTOR 経路を活性化させると肝細胞癌を発症する。しかしながら、mTOR 調節異常が肝細胞癌を引き起こす分子基盤については、まだ詳細に解明されていない。

本研究は、L-Tsc1 KO マウス、および、EV 経路を抑制したマウスを用いて、肝発癌に関わるリンパ球構成および機能を見出し、それぞれのマウス間での認識抗原、浸潤 T 細胞および抗原提示細胞（マクロファージ）の質的・量的な違いを明らかにすることを目的として行った。

下図は研究概要を示す。



### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

申請者はこれまで肝細胞特異的 mTOR 活性化による肝発癌モデル動物（肝臓特異的 Tsc1 欠損マウス（L-Tsc1 KO マウス））の解析を通し、mTOR による肝発癌に肝細胞由来細胞外小胞（EV）による免疫細胞の制御が関わっていることを見出し、また、肝細胞特異的に EV の産生を抑制することにより、mTOR 活性化による肝発癌を劇的に抑えることを見出した。

東北大学加齢医学研究所 小笠原康悦先生は免疫、炎症のスペシャリストであり、本研究に関して、ディスカッションを重ね、研究を進行している。Web meeting は、本年度 3 回行った。

本年度は、TCR レパトア、BCR レパトア解析の準備に費やされ、実際の検体解析までは実施できなかった。しかし、小笠原先生とのディスカッションを通して、今後の研究を進める道筋を見出すことができた。

### （３－２）波及効果と発展性など

申請者のこれらの知見から、過栄養・mTOR の調節異常による肝細胞癌では、肝細胞の機能変化のみならず、EV による免疫系の機能変動が重要と考えられる。今後、肝細胞 mTOR 経路、そして炎症性 EV 産生経路の免疫細胞への影響を精査することにより、EV による免疫応答の特徴やそれを生じる過程について知見が得られるのみならず、過栄養・肥満に関連する肝発癌研究が進展すると期待される。

また、受け入れ研究者の小笠原教授とともに大型研究費の獲得に向けて、研究打合せを継続中である。

### 〔４〕成果資料

現在、論文準備中である。