

慢性胆管障害が胆管癌発症を促進するメカニズムを解明

1. 発表者：

中川 勇人 (東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教)
小池 和彦 (東京大学医学部附属病院 消化器内科/
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 消化器内科学 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆胆管障害をベースとした画期的な胆管癌マウスモデルを樹立し、その発癌機序を解明するとともに、治療標的の候補となる分子を同定しました。
- ◆さらに発癌過程を詳細に観察することによって、胆管癌が胆管周囲付属腺という胆管周囲にある腺組織から発生しうることを明らかにしました。
- ◆本モデルは胆管癌の発癌機序解明だけでなく、新たな予防法の開発や新規薬剤の前臨床試験など、さまざまな方面で有力なツールになると期待されます。

3. 発表概要：

胆管癌発症の危険因子として、原発性硬化性胆管炎（注1）や肝吸虫症（注2）などの慢性胆管障害・炎症の存在が以前から知られていましたが、そのメカニズムはよくわかっていませんでした。特に肝臓の外の胆管にできる肝外胆管癌においては、適切な動物モデルが存在しないことが、病態解明を遅らせる大きな要因となっていました。今回、東京大学医学部附属病院消化器内科の中川勇人助教、小池和彦教授らは、遺伝子改変技術によってヒトの病態を模倣した新しい肝外胆管癌マウスモデルさらにはオルガノイドモデル（注3）を樹立し、その発癌機序を解明するとともに、治療標的の候補となる分子を同定しました。

このモデルでは障害をうけた胆管上皮細胞が IL-33（注4）という分子を放出し、胆管上皮の幹細胞が存在すると考えられている胆管周囲付属腺（注5）という組織を増殖させることで胆管再生を誘導していました。しかしながら遺伝子の異常によりこの反応が持続して胆管付属腺の増殖を抑制できなくなると、結果としてそこからの発癌を促進していることがわかりました。IL-33 の中和抗体を投与することによって発癌が抑制されたことから、IL-33 が治療標的の一つとなる可能性が示唆されました。本マウスモデルは胆管の慢性炎症からの癌化過程を模倣した世界初の画期的なモデルであり、機序解明・治療標的探索のツールとして今後大いなる発展が期待されます。なお、本研究成果は4月24日の週（米国東部夏時間）に米国科学アカデミー紀要にて発表されます。

4. 発表内容：

① 研究の背景

胆管癌は、その発生部位から肝臓内に発生する肝内胆管癌と肝臓の外に発生する肝外胆管癌に分類されますが、いずれも切除以外に有効な治療法がほとんどなく、新規治療・予防法の開発が急務な疾患です。危険因子として原発性硬化性胆管炎や肝吸虫症などが知られ、発症基盤に慢性的な胆管の障害や炎症が関与していることが示唆されてきましたが、その詳細な発癌機構はほとんどわかっていませんでした。その背景として、特に肝外胆管癌において、ヒトの病

態を模倣した適切な動物モデルが存在しないことが、病態解明を遅らせる大きな要因となっていました。そこで本研究は、新たな胆管癌マウスモデルの樹立とそれを用いた病態解明を目的として開始されました。

② 研究内容

最近の遺伝子解析技術の進歩によってヒト胆管癌で起きている遺伝子異常の全体像が明らかになりつつあり、中でも Ras 経路（注6）と TGFβ 経路（注7）の異常が高頻度に認められています。そこではじめに、胆管上皮細胞で Kras と TGFβ II 型受容体に異常が起きるマウスを作製しましたが、この2つだけでは胆管癌を発症しませんでした。そこで次に、上記に2つに加えて、細胞と細胞の接着に重要な分子 E-cadherin（注8）を欠損させてみたところ、驚くべきことにヒト胆管癌に類似した胆管癌が肝外胆管全長にわたって這うように進展していくことがわかりました。

その発癌過程を詳細に観察したところ、E-cadherin が欠損すると胆管上皮細胞は次々に剥がれて炎症を起こし、いわゆる慢性胆管障害の病態に陥っていました。このような炎症環境下ではさまざまな細胞が互いに相互作用をしているため、各々の分子の役割を明らかにするのは難しいのですが、今回の研究ではオルガノイドという胆管上皮細胞を三次元的に試験管内で培養する技術を用いることで、障害を受けた細胞が放出する IL-33 が、胆管障害と発癌を結び付ける役割を果たしていることをつきとめました。IL-33 は障害を受けた細胞からアラームシグナルとして放出され、炎症細胞の活性化などを通じて、胆管周囲付属腺という胆管の周囲にある腺組織の増殖を促していました（図）。

胆管周囲付属腺の中には胆管上皮を供給する幹細胞が存在すると考えられており、胆管付属腺の増殖反応は胆管障害に対する再生反応ととらえることができます。しかしながら胆管付属腺内では、Kras、TGFβ II 型受容体、E-cadherin が変異した異常な細胞でも生存できる環境が存在しており、IL-33 による再生シグナルは結果的に胆管付属腺を癌化に向かわせることがわかりました。IL-33 の中和抗体を投与することによって発癌が抑制されたことから、IL-33 が治療標的の一つとなり得る可能性が示唆されました。また癌化した後には YAP 経路の活性化が癌進展に重要な役割を果たしており、YAP 阻害剤を用いることでも癌の進展を抑制することができました。

③ 社会的意義・今後の予定

今回樹立したマウスモデルは胆管の慢性炎症からの癌化過程を模倣した世界初の画期的なモデルであり、病態理解に重要な示唆を与えました。事実、今回同定された IL-33 は、肝吸虫感染症例の血清中や肝組織中でも上昇していることがわかってきており（Yu Q et al, Parasitol Res. 2016）、慢性炎症と発癌を結び付ける鍵分子として、治療標的や発癌リスクマーカーなどへの応用が期待されます。

現状、進行胆管癌には有効性の高い抗癌剤がなく、また症例数がそれほど多くないため、特異的な分子標的療法の開発も遅れています。本マウスモデルやオルガノイドモデルは、新規に開発された薬剤の前臨床試験を行うことで、そのような問題をクリアする一助にもなると期待されます。今後も動物モデルから得られた知見と臨床情報を融合させ、病態の正しい理解と治療法・予防法の開発に貢献すべく研究を進めていく予定です。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Proceedings of the National Academy of Sciences of USA（米国科学アカデミー紀要）」

論文タイトル：Biliary epithelial injury-induced regenerative response by IL-33 promotes cholangiocarcinogenesis from peribiliary glands

著者：中川勇人*、鈴木伸三、平田喜裕、引場陽子、早河翼、木下裕人、井原聡三郎、内野康志、西川祐司、伊地知秀明、大塚基之、有田淳一、阪本良弘、長谷川潔、國土典宏、立石敬介、小池和彦（*責任著者）

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 消化器内科
助教 中川 勇人（なかがわ はやと）

電話：03-5800-8812（医局直通） E-mail: hanakagawa-tky@umin.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通） E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）原発性硬化性胆管炎

肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患で、進行すると肝硬変から肝不全へと至る疾患であり、7～14%に胆道癌の合併が見られる。原因は未だよくわかっていない。

（注2）肝吸虫症

アジア、特に東南アジア地域に多くみられる寄生虫感染症で、幼虫であるメタセルカリアが寄生しているコイ・フナなどの淡水魚を生食することで感染する。成虫の虫体は胆管を閉塞して胆管炎を惹起し、慢性化すると肝硬変に進展する。慢性例では胆管癌の合併も多い。

（注3）オルガノイド培養

試験管内で3次元的に臓器細胞を培養する技術。胆管オルガノドでは、管腔側を内側として胆管上皮を球状に培養することができる。

（注4）IL-33（インターロイキン-33）

寄生虫感染やアレルギーにおいてTh2型免疫応答を誘導するサイトカインとして知られる。最近では、組織障害に応じて死細胞から放出され組織修復反応を誘導するアラミン（alarmin）として機能することもわかってきており、さまざまな疾患との関連が示唆されている。

(注5) 胆管周囲付属腺

肝外胆管および肝内大型胆管の周囲に存在する腺組織であり、導管を通じて胆管内腔と交通している。最近、胆管付属腺は胆管壁内外で互いに連続しており、ネットワークを形成していることが明らかとなった。また、いわゆる幹細胞系のマーカーを発現していることから、胆管上皮の幹細胞ニッチ（幹細胞がその機能を維持するために必要な微小環境）として注目されている。しかし幹細胞ニッチとして機能しているという十分な証拠はまだない。癌の起源となり得ることが分かったのも今回の研究が初めてである。

(注6) Ras 経路

主に増殖因子による刺激を核に伝え、細胞増殖や分化を誘導するシグナル経路。中でも **Kras** 遺伝子は胆管癌をはじめとするさまざまな癌で遺伝子変異がみられ、それによって細胞増殖の抑制がきかなくなる。今回のマウスモデルでは、ヒトの癌でも高頻度で見られる **KrasG12D** という変異を胆管上皮に導入している。

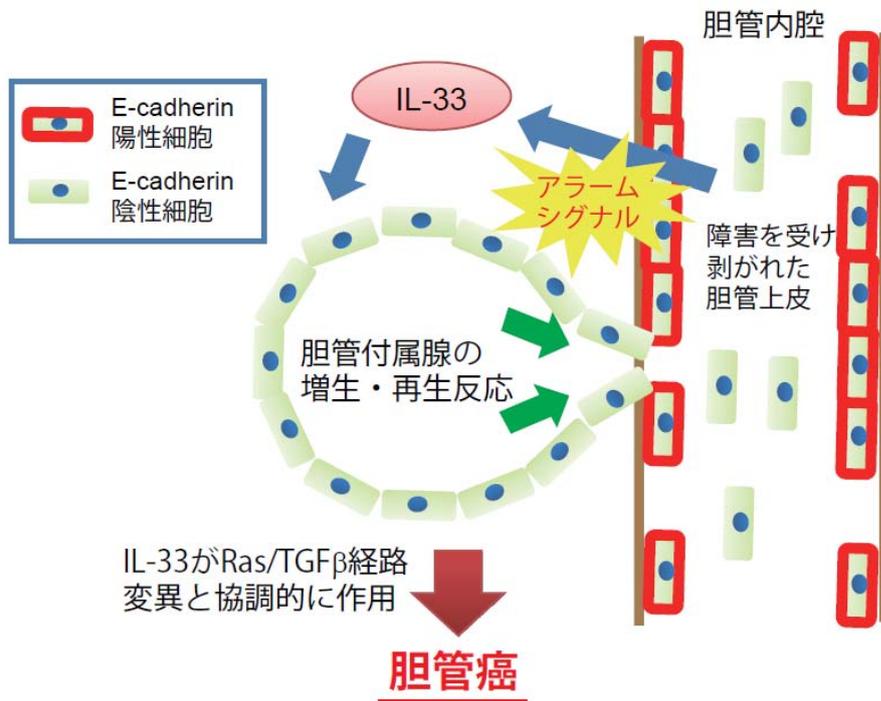
(注7) TGF β 経路

TGF β 受容体を介して **Smad** などの細胞内シグナル分子を活性化し、細胞の増殖・分化・遊走など非常に多岐にわたる機能を有している。癌においては、細胞の種類や周囲の環境、癌の進行段階などによって、抑制的にも促進的にも働きうる。今回のマウスモデルでは **TGF β II 型** 受容体を欠損させており、**TGF β** 経路は癌抑制的に働いていると考えられる。

(注8) E-cadherin

細胞表面に存在する接着因子と呼ばれるタンパク質で、隣接する細胞表面の **E-cadherin** 同士が結合することにより、細胞間接着（アドヒアランス・ジャンクション）を形成する。今回のマウスモデルでは、胆管上皮で **E-cadherin** を欠損させると細胞間接着が失われ、特に肝外胆管内腔の胆管上皮がボロボロと剥がれ落ちてしまう。

8. 添付資料：



図：慢性胆管障害からの胆管癌発症促進機構

障害を受けて剥がれた胆管上皮細胞はアラームシグナルとして IL-33 を放出し、胆管周囲付属腺を増殖させることによって胆管の再生反応を誘導する。しかし胆管周囲付属腺内には遺伝子異常が起きた細胞が生存できる環境が存在しており、IL-33 による再生反応は結果として胆管付属腺からの癌化を促進していることが明らかとなった。