

## 要 旨

本邦では 2 人に 1 人が癌に罹患し、3 人に 1 人が癌で亡くなる時代である。癌は身近な病気となったが、病態の詳細は未解明である。オートファジーと癌についての報告が増加しているが、抗癌剤として近年臨床応用されている分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬にもオートファジーが関与している可能性がある。オートファジーは癌治療の中心となる可能性を持った生体機構であり、臨床応用に向けて癌の病態や特徴との関連を明らかにするべく取り組みがなされている。今回、増加する肥満・糖尿病やメタボリック症候群とかかわりの深い肝癌・膵癌に着目し、オートファジーや p62/Sequestosome 1(以後、p62)の働きについて考察してみたい。

肥満・糖尿病をはじめとするメタボリック症候群や生活習慣病の罹患者が、本邦のみならず世界的に増加している。肥満になると、脂肪組織から分泌される炎症メディエーターが全身性に慢性炎症を惹起し発癌リスクを高める。とくに肝臓は肥満による発癌および癌死リスクの悪化が最大の臓器で、男性では 4.5 倍上昇すると報告され、膵癌が 2.6 倍とそれに続く。化学発癌物質を用いた肝癌マウスモデルにおいて、肥満が炎症性サイトカイン IL-6 および TNF の上昇を介して肝癌を促進する事が示されている。過栄養は mTORC1 の活性化を介してオートファジーを抑制することが知られ、肝癌のおよそ 40-50%に mTORC1 の活性化がみられるとの報告がある。筆者らは、mTORC1 が特に肥満に合併する肝癌の治療標的になりうると考え、mTORC1 活性を遺伝的に阻害した raptor 欠損マウスに化学発癌物質を投与して解析したが、肝癌は抑制されなかった。阻害薬の投与や raptor 欠損により mTORC1 を強く抑制すると、肝障害を起こすばかりか、炎症・線維化および活性酸素種の蓄積と DNA 傷害、さらに IL-6 上昇や STAT3 の活性化を引き起こし、肝癌を促進しうることが判明した。他方、mTORC1 阻害薬の投与により lipophagy を含めたオートファジーが活性化し、脂肪肝や活性酸素種の蓄積は改善していた。

慢性肝疾患の中で、メタボリック症候群に伴う脂肪肝や、さらに肝炎および肝線維化などの病像が加わった非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: Non-alcoholic steatohepatitis) の患者が増加している。NASH は肝硬変や肝癌に至る可能性があり、肝疾患関連死亡率が高い。ER (小胞体) ストレスが誘発されるモデルマウスに高脂肪食を与えると、NASH に類似した病像を呈し肝癌を自然発症する。この検討により、ER ストレスが NASH 発症の主要因の一つであること、さらに NASH 肝癌に関与していることが明らかとなった。加えてこのモデルマウスの肝臓では、オートファジー抑制で蓄積する p62 を認めた。p62 を欠損させると肝癌が抑制されたことから、オートファジーおよび p62 が NASH および NASH 肝癌の発症や進展に関わっていることが示唆される。

また p62 は前述の mTORC1 に加えて Nrf2 や NF- $\kappa$ B シグナルの活性化に関与し、種々の癌を促進すると報告されている。筆者らは化学発癌物質による肝発癌モデル、および mTORC1 を過剰に活性化することで自然発癌する、Tuberous sclerosis complex 1 (TSC1) 欠損マウスを用いて肝癌を解析した。p62 を欠損させるといずれの肝癌も抑制されたことから、p62 はこれら肝癌を促進していることが明らかとなった。p62 は肝癌のみならず、肝硬変など慢性肝疾患のストレス環境下で蓄積することが確認されており、特に抗ストレス応答を司る Nrf2 シグナルを活性化する。このことから、p62 は前癌細胞の生存に寄与し発癌を促進している可能性があり、肝癌の早期発見マーカーや、予防・治療への臨床応用が期待される。

膵癌の前癌病変として膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN: pancreatic intraepithelial neoplasia) が存在する。正常膵細胞に活性型 *KRAS* 遺伝子変異が入ることにより PanIN が生じ、さらに *CDKN2A*, *TP53*, *SMAD4* などの遺伝子異常が積み重なることで浸潤性の膵管癌 (PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma) に進行する。PanIN から PDAC への進行には膵炎・肥満・喫煙・飲酒などがリスクになるが、オートファジーが低下し、特に炎症を伴う膵臓では p62 が蓄積しているとの報告がある。一方で、完全にオートファジーを抑制すると異型度の低い PanIN1 から中～高異型度の PanIN2/3 への進行は促進するが、PDAC には進行しないとされており興味深い。

前述のごとく、p62 はオートファジーの基質・指標であるのみならず、シグナル分子として NF- $\kappa$ B や Nrf2, mTORC1 などを活性化する働きを持つ。Nrf2 は PanIN1 の形成や増殖を促進するが、さらに MDM2 を介して p53 を抑制し、かつ Notch シグナルを活性化することで PDAC への進行に関与している。以上から、各種遺伝子変異とオートファジー活性が密接に関わり、さらに stem cell/progenitor cell の形質発現を来たす事で膵癌の発症を促進していると考えられる。Nrf2 や p62 は膵癌の治療標的にもなりうるため、検討が継続されている。

本邦でも食生活の欧米化に伴い肥満および糖尿病人口は増加しており、米国同様にメタボリック症候群・生活習慣病が蔓延している。さらに肝癌を発症する NASH 患者が増加し、予後不良な膵癌とともに、近い将来重大な健康被害をもたらす代表疾患になると考えられる。オートファジーは脂質代謝を担う (lipophagy) など、メタボリック症候群・生活習慣病とも密接に関わることから、今後は肝癌や膵癌の治療や予防におけるオートファジーの役割についても着目し、治療への臨床応用を追究する必要があると思われる。

#### <文献>

1. Todoric J, Antonucci L, Di Caro G, Li N, Wu X, Lytle NK, Dhar D, Banerjee S, Fagman JB, Browne CD, Umemura A, Valasek MA, Kessler H, Tarin D, Goggins M, Reya T, Diaz-Meco M, Moscat J, Karin M. Stress-Activated NRF2-MDM2 Cascade Controls Neoplastic Progression in Pancreas. *Cancer Cell*. 2017 Dec 11;32(6):824-839.e8.
2. Moriguchi M, Umemura A, Itoh Y. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol*. 2016 Aug;9(4):184-90.
3. Umemura A, He F, Taniguchi K, Nakagawa H, Yamachika S, Font-Burgada J, Zhong Z, Subramaniam S, Raghunandan S, Duran A, Linares JF, Reina-Campos M, Umemura S, Valasek MA, Seki E, Yamaguchi K, Koike K, Itoh Y, Diaz-Meco MT, Moscat J, Karin M. p62, Upregulated during Preneoplasia, Induces Hepatocellular Carcinogenesis by Maintaining Survival of Stressed HCC-Initiating Cells. *Cancer Cell*. 2016 Jun 13;29(6):935-948.
4. Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, Liang S, Shalapour S, Wong J, He F, Boassa D, Perkins G, Ali SR, McGeough MD, Ellisman MH, Seki E, Gustafsson AB, Hoffman HM, Diaz-Meco MT, Moscat J, Karin M. NF- $\kappa$ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell*. 2016 Feb 25;164(5):896-910.

5. Font-Burgada J, Shalpour S, Ramaswamy S, Hsueh B, Rossell D, Umemura A, Taniguchi K, Nakagawa H, Valasek MA, Ye L, Kopp JL, Sander M, Carter H, Deisseroth K, Verma IM, Karin M. Hybrid Periportal Hepatocytes Regenerate the Injured Liver without Giving Rise to Cancer. *Cell*. 2015 Aug 13;162(4):766-79.
6. Nakagawa H, Umemura A, Taniguchi K, Font-Burgada J, Dhar D, Ogata H, Zhong Z, Valasek MA, Seki E, Hidalgo J, Koike K, Kaufman RJ, Karin M. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell*. 2014 Sep 8;26(3):331-343.
7. Umemura A, Park EJ, Taniguchi K, Lee JH, Shalpour S, Valasek MA, Aghajan M, Nakagawa H, Seki E, Hall MN, Karin M. Liver damage, inflammation, and enhanced tumorigenesis after persistent mTORC1 inhibition. *Cell Metab*. 2014 Jul 1;20(1):133-44.
8. Sakurai T, Kudo M, Umemura A, He G, Elsharkawy AM, Seki E, Karin M. p38 $\alpha$  inhibits liver fibrogenesis and consequent hepatocarcinogenesis by curtailing accumulation of reactive oxygen species. *Cancer Res*. 2013 Jan 1;73(1):215-24.
9. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One*. 2012;7(6):e38322.
10. Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26 Suppl 1:153-62.
11. Umemura A, Itoh Y, Itoh K, Yamaguchi K, Nakajima T, Higashitsuji H, Onoue H, Fukumoto M, Okanoue T, Fujita J. Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):493-502.