

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：山岸 良多（大阪公立大学大学院医学研究科
病態生理学）

受賞課題：肝がん微小環境における SASP 因子放出の分子メカニズムと
肝がんの進展機構の解明

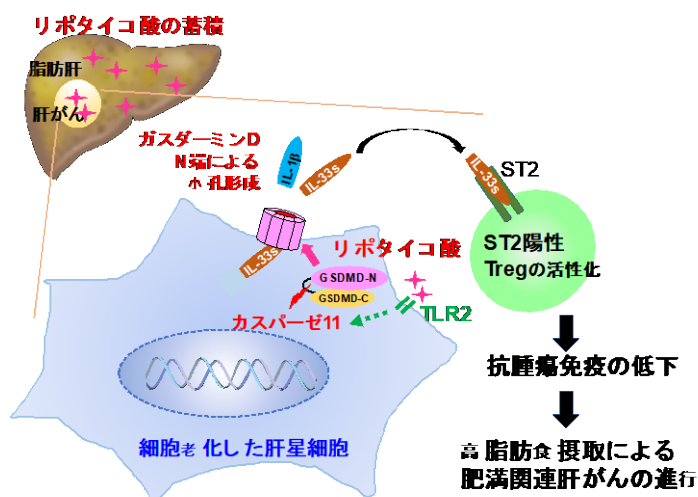


【研究内容紹介】

近年、がんの発症・進展においては、がん細胞そのものだけでなく免疫細胞や線維芽細胞などの周辺細胞が作る「がん微小環境」の重要性が認識されています。我々の研究グループはこれまで、脂肪肝を素地とする NASH 関連肝がんにおいて、肝星細胞と呼ばれる線維芽細胞が細胞老化を引き起こし、それに伴いサイトカインやケモカインなどの分泌因子を放出する現象、すなわち「細胞老化随伴分泌現象（SASP）」が生じることで、がんの増殖が促進されることを見出してきました (Yoshimoto et al. Nature 2013;499(7456):97-101, Loo et al. Cancer Discovery 2017;7(5):522-538.)。しかしながら、多くの SASP 因子の中でもどの因子が腫瘍形成促進に重要であるか、また SASP 因子がどのように細胞外へ放出されるかといった詳細な分子機構は不明のままでした。

本研究では、網羅的な発現解析からサイトカイン IL-33 が、肝がん腫瘍部内の肝星細胞で特に高発現している SASP 因子であることを見出しました。高脂肪食給餌の肝がんモデルマウスにおいて、高脂肪食摂取により増加したグラム陽性腸内細菌由来の細胞壁成分であるリポタイコ酸（Lipoteichoic acid: LTA）が、腸から吸収され肝臓に移行し、肝臓に多く蓄積することを見出しました。さらに、この LTA がトリガーとなり、細胞老化を起こした肝星細胞の細胞膜上に、ガスダーミン D というタンパク質の N 末端領域（GSDMD-N）が重合することで小孔が形成され、その小孔を通じて SASP 因子の IL-1 β や IL-33 といった SASP 因子が細胞外へと放出されることを明らかにしました。また、細胞外へと放出された IL-33 は、その受容体である ST2 を介して制御性 T 細胞を活性化することで、抗腫瘍免疫能を抑制していることも明らかとなりました。

本研究では、GSDMD-N 端特異的抗体を用いた組織染色から、ヒトの NASH 関連肝がんの腫瘍部内の肝星細胞においても GSDMD-N の形成を確認し、マウスモデルで認めた現象がヒト NASH 関連肝がんでも生じている現象である可能性を示しています。これらの結果から、今後 GSDMD を含め SASP 因子の放出機構が、肝がんの新たな予防・治療法開発における標的となることが期待されます。



Yamagishi et al. Science Immunology 2022

<https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciimmunol.abl7209>