

## 天然物由来機能性物質による肝臓がん抑制機構の検討

慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 政策・メディア専攻  
修士課程 1 年 永野詩奈

### 1. 背景

がんは日本において死因第 1 位であり、完治できる治療薬や治療法が存在しない。中でも肝臓がんは死亡者数の多い疾患のひとつである。そのため肝臓がんに対する予防法や治療法の確立は早急に解決すべき課題のひとつである。近年、腸内細菌代謝産物が発がん遺伝子を活性化することや、DNA 損傷を引き起こすことが明らかとなってきた。特に、腸内細菌代謝産物の一種である二次胆汁酸は腸肝循環を通じて肝臓がんを発症することが発表されている。また二次胆汁酸の減少は免疫細胞の一種であるナチュラルキラー T 細胞を活性化することで抗腫瘍効果を引き起こすことも発表されている。私たちは予備検討において、有害事象や副作用リスクの低い、天然物由来機能性物質が高脂肪食を摂餌した肥満モデルマウス試験において二次胆汁酸を減少させることを発見した。本研究では、肥満関連肝臓がんモデルマウスを用いて、天然物由来機能性物質が肝臓がん発生を抑制するか検討した。

### 2. 手法

発がん化学物質と高脂肪食を用いた肥満関連肝臓がんモデルマウスを作成した。高脂肪食のみを与える肝臓がん発生群と高脂肪食に天然物由来機能性物質を混餌させたものを与える群を作成した。生後 37 週目に安楽死解剖を実施し、目視による腫瘍数及びサイズ測定、血漿、肝臓を採取した。また解剖直前に新鮮糞便採取を実施した。採取した組織から DNA、RNA、胆汁酸抽出を行い、遺伝子発現量解析、胆汁酸組成解析を実施した。

### 3. 結果

#### 3.1 天然物由来機能性物質は肝臓がん発生を抑制する

生後 37 週目に肝臓がん発生状態を目視で観察したところ、天然物由来機能性物質を投与した群では、肝臓がん発生数、サイズともに有意に抑制されることが示された。

#### 3.2 天然物由来機能性物質は胆汁酸組成を変化させる

血漿、肝臓、糞便を用いて胆汁酸組成解析を実施したところ、天然物由来機能性物質を投与した群では、胆汁酸組成が変化した。特に肝臓がん発生群では二次胆汁酸量が増加した一方で、天然物由来機能性物質投与群では二次胆汁酸量が大幅に減少した。

#### 3.3 天然物由来機能性物質は抗腫瘍免疫機構を活性化させる可能性がある

肝臓組織を用いて、免疫細胞関連遺伝子発現量を測定したところ、肝臓がん発生群では発がん

促進作用と関連する遺伝子発現量が増加した一方で、天然物由来機能性物質投与群では減少した。加えて抗腫瘍作用と関連する遺伝子発現量は天然物由来機能性物質投与群で増加することが示された。

## 4. 考察

本研究では、天然物由来機能性物質は肝臓がん発生を抑制することが示された。そこには血中、肝臓、糞便における二次胆汁酸量の減少が伴っていた。加えて天然物由来機能性物質は免疫機構を変化した可能性が示唆された。特に天然物由来機能性物質は発がん促進作用を有する免疫細胞活性を抑制し、抗腫瘍作用を有する免疫細胞を活性化する可能性があることを遺伝子発現量レベルで示された。したがって、天然物由来機能性物質が二次胆汁酸量の減少を介して抗腫瘍免疫機構を活性化することで肝臓がん発生を抑制する可能性が示唆された。しかし現時点では、天然物由来機能性物質が抗腫瘍免疫機構を活性化させたか明らかにできていない。今後天然物由来機能性物質が肝臓がん発生を抑制した詳細な機序を明らかにすることで、二次胆汁酸が腸肝循環を経て肝臓がん発生を引き起こす新しいメカニズムに基づいた新規予防・治療法確立への貢献が期待される。

※国際科学雑誌への投稿を予定しているため詳細は控えさせていただきます。

## 5. 研究業績

### 5.1 学会発表（発表者:○）

- 永野詩奈, 北村奈穂, 中村杏菜, 朱琪, 北川雛菜, 宮崎照雄, 本多彰, 坪田一男, 横山葉子, 渡辺光博. 天然物由来機能性物質による肥満関連肝細胞がん発生抑制の検討. 第42回日本肥満学会, 2022年3月26日, 27日.

### 5.2 国際科学雑誌

- Kitamura N, Yokoyama Y, Taoka H, Nagano U, Hosoda S, Taworntawat T, Nakamura A, Ogawa Y, Tsubota K, Watanabe M. Iron supplementation regulates the progression of high fat diet induced obesity hepatic steatosis via mitochondrial signaling pathways. *Scientific Reports*. 11, 10753 (2021).

### 5.3 その他学術的活動（発表者:○）

- 永野詩奈, 横山葉子, 渡辺光博. 令和3年度AMED感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業「肝類洞内皮バリア破綻と生活習慣病に起因する非B非C型肝炎・肝がん発症機序の解明」第1回班会議, オンライン, 2021年8月27日.
- 永野詩奈, 横山葉子, 渡辺光博. 令和3年度AMED感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業「肝類洞内皮バリア破綻と生活習慣病に起因する非B非C型肝炎・肝がん発症機序の解明」第2回班会議, オンライン, 2022年1月28日.

## 6. 謝辞

森泰吉郎記念研究振興基金による研究者育成費は、研究施設のある SFC 研究所への交通費や、研究活動に必要な物品の購入、学会への参加費用などに使用させていただきました。ご支援に心より感謝申し上げます。