

【目的】最近癌細胞は周囲の環境に適応しかつ自身の成長に有利な状況を作り出すため、正常細胞とは異なった固有の代謝変化、いわゆる“metabolic reprogramming”が生じていることが明らかとなり、新たな治療標的として注目されている。そこで本研究では、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）・肥満関連肝臓に特異的に生じている脂質代謝プログラミングに着目し、その病態における意義を明らかにする。

【方法】肝化学発癌剤 Diethylnitrosamine (DEN) 投与後に通常食および高脂肪食を与えたマウスから、それぞれ非癌部・癌部組織を採取し、メタボローム解析を行った。さらに細胞株を用いてその病態における意義を明らかにするとともに、ヒト検体を用いた検証を行った。

【結果】メタボローム解析の結果、肥満関連肝臓では脂肪酸 β 酸化の中間代謝産物アシルカルニチンが著明に蓄積しており、それはアシルカルニチンをアシルCoAに分解し β 酸化を誘導する酵素 carnitine palmitoyltransferase (CPT) 2 の発現が低下していることが原因であることを突き止めた。マウス DEN 由来肝臓細胞株 Dih10 を用いて CPT2 をノックダウンすると飽和脂肪酸による細胞死が減弱したことから、肥満関連肝臓では CPT2 発現低下によって β 酸化を介した脂肪毒性から回避している可能性が考えられた。さらに Dih10 に肥満関連肝臓で顕著に蓄積していたアシルカルニチンである AC18:1 を添加すると、STAT3 活性化を介して sphere 形成能が亢進したことから、アシルカルニチン蓄積は CPT2 低下の surrogate marker だけでなく、直接的に発癌を促進する作用を持つことが示唆された。よって CPT2 の発現を回復させるような薬剤が、肝臓に対する治療薬として有望である可能性が示唆された。さらにアシルカルニチンは HCC を有する NAFLD 患者の血中において有意に上昇しており、AC18:1 にも同様の傾向がみられたことから、血清アシルカルニチンのバイオマーカーとしての有用性や病態への関与について、さらに検討する価値があると考えられた。

NASH・肥満関連肝臓に起きている metabolic reprogramming

