

## 細胞老化に着目した肝胆道系疾患の発生・進展機構の解明

佐々木 素子

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 形態機能病理学

細胞老化は種々の細胞傷害によって生じる“不可逆的な細胞増殖停止状態”と定義され、様々な疾患の病態形成への関与が明らかになりつつある。私どもは肝胆道系疾患の発生・進展における細胞老化の役割を検討して、以下の新知見を得た。

**原発性胆汁性肝硬変 (PBC)の発生・進展機構における細胞老化の関与:** PBCは、肝内小型胆管の破壊性胆管炎、胆管消失の進行を特徴とする自己免疫性肝疾患であるが、その発生・進展機構は十分解明されていない。PBC の傷害胆管は、Senescence associated - $\beta$ -galactosidase (SA- $\beta$ -Gal) 発現, p21<sup>WAF1/Cip1</sup>, p16<sup>INK4a</sup> 発現亢進, テロメア長短縮などの細胞老化の特徴を示すことが明らかになった (*J Pathol* 2005, *Hepatology* 2008)。また、PBC の傷害胆管では p16<sup>INK4a</sup> 発現を抑制する“stemness gene“: Bmi1 ポリコーム群蛋白発現低下を認めた (*Am J Pathol* 2006)。培養胆管細胞を用いた検討では、胆管細胞老化の誘導には、酸化ストレスによる ataxia telangiectasia mutated (ATM)/p53/p21 経路の活性化, Bmi1 発現低下による p16<sup>INK4a</sup> 発現亢進が関与していた。PBC では細胞老化が胆管再生不良の要因となり、胆管消失をひきおこす可能性が示された。さらに、老化胆管細胞は特徴的な老化関連ケモカイン、サイトカインなどの分泌 (senescence associated secretory phenotype) を介して胆管周囲微小環境の調節を行い、PBC の病態形成に関与する可能性が示唆された。

**肝・胆道癌の発生・進展における細胞老化の関与:** 細胞老化はアポトーシスと並ぶ重要な癌抑制機構であり、その制御異常は発癌と密接に関連する。胆道癌合併率の高い肝内結石症と膵管胆管合流異常症における多段階発癌過程では、乳頭状過形成病変、軽度異型病変に p16<sup>INK4a</sup> 発現亢進を認め、細胞老化状態にあることが示された。一方、高度異型病変と癌には、p16<sup>INK4a</sup> 発現の低下と p16<sup>INK4a</sup> 発現を抑制するポリコーム群蛋白 EZH2 の過剰発現を認めた (*J Pathol* 2008, *Lab Invest* 2009)。肝細胞癌多段階発癌過程においても同様に、前癌状態であるウイルス性慢性肝炎、肝硬変では老化肝細胞が増加し、肝細胞癌の進展に伴い老化細胞の減少と Bmi1, EZH2 の過剰発現を認めた (*Lab Invest* 2008, *Hum Pathol* 2009)。培養胆管癌、肝細胞癌株を用いた検討では、ほとんどの癌細胞株で Bmi1, EZH2 の過剰発現を認め、Bmi1, EZH2 発現抑制により細胞増殖能低下、コロニー形成能低下が生じた。肝・胆道癌の多段階発癌過程の初期に細胞老化による癌抑制機構が働き、Bmi1, EZH2 過剰発現が細胞老化の解除/回避による癌化の進展に重要と考えられた。

**まとめ:** 以上、細胞老化とその制御異常は肝胆道系疾患の発生・進展機構に深く関与することを明らかにした。本研究をもとに細胞老化とその分子機構制御に着目した

新たな診断や治療法の開発に寄与していきたい.