

主論文の要旨

Effect of hyperglycemia on hepatocellular carcinoma development in diabetes

〔 糖尿病における高血糖状態が肝細胞癌発症に及ぼす影響 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 糖尿病・内分泌内科学分野

(指導：有馬 寛 教授)

丹羽 靖浩

〔緒言〕

糖尿病は様々な癌の発癌リスクを上昇させる。その中で、肝細胞癌の発癌リスクが有意に高いと報告されている。糖尿病と肝細胞癌発症のメカニズムは、高インスリン血症、慢性炎症によるサイトカイン増加や腸内細菌が関与している。また、高血糖によるエピジェネティックな変化や酸化ストレス、HIF-1 α 上昇が、膵臓癌や膀胱癌などの発症に関与していると報告されている。しかし、高血糖が肝細胞癌の発症に関与しているかは明らかになっていない。今回、我々は肝細胞癌モデルマウスを用いて、高血糖と肝細胞癌発症の関係について検討した。

〔方法〕

生後4日のC57Bl/6J雄マウスに発癌性物質である7,12-ジメチルベンズアントラセン(DMBA)を背部に塗布し、離乳後に通常食(Control群)、高脂肪食(HFD群)、スターチ食(Starch群)に分けた。Control群の中で9週齢にストレプトゾトシン(STZ)50mg/kgを5日間腹腔内投与し、高血糖マウス(STZ群)を作成した。Control群、STZ群、Starch群、HFD群の4群において、随時血糖値、腹腔内ブドウ糖負荷試験(IPGTT)、インスリン負荷試験(ITT)で耐糖能、インスリン抵抗性を評価した。さらに、肝細胞癌の発生頻度、肝臓におけるサイトカイン、中性脂肪(TG)蓄積、また腸内細菌叢を比較検討した。

〔結果〕

HFD群のみで肝細胞癌の発症を認め、Control群、STZ群、Starch群では肝細胞癌は認められなかった(Figure 1)。随時血糖とIPGTTでは、STZ群とHFD群、Starch群では有意な耐糖能障害を認め、特にSTZ群において著名であった(Figure 2A、C)。IPGTT後の血清インスリン値は、HFD群、Starch群ではControl群に比し有意に増加し、特にHFD群において著名な増加を認めた(Figure 2D)。一方、STZ群では有意な血清インスリン値の低下を認めた。ITTでは、HFD群、Starch群では有意なインスリン抵抗性を認め、特にHFD群において著名であった(Figure 2E)。Starch群とHFD群では肝臓の脂肪沈着を認め、HFD群において著名であった(Figure 3A、B、C)。肝臓の中性脂肪含有量は、Starch群とHFD群では有意に増加し、HFD群において著名な増加を認めた(Figure 3D)。Sirius red染色による肝臓の線維化はHFD群のみで有意な増加を認めた(Figure 3E)。肝臓組織でのIL-6、TNF- α 、IL-1 β のmRNA発現は、HFD群で有意な増加を示し、特に肝臓腫瘍部位での増加を認めた。STZ群とStarch群においては有意な増加は認められなかった(Figure 4A、B、C)。糞便中Clostridium cluster XI mRNA発現は、STZ群では有意な増加を認めず、Starch群ではClostridium XIの発現が認められなかった。一方、HFD群のみClostridium cluster XIの発現の有意な増加を認めた(Figure 4D、E)。

〔考察〕

本研究において、STZ 群で肝細胞癌の発症が認められなかったため、高血糖単独では肝細胞癌発症に関与しないことが示唆された。肝細胞癌が HFD 群のみで認められ、高インスリン血症と肝脂肪化を伴った Starch 群で認められなかったことは、インスリン抵抗性の程度や腸内細菌叢の変化も肝細胞癌発症に重要であることが示唆された。

高インスリン血症は、インスリン受容体や IGF-1 受容体を介して抗アポトーシス、細胞増殖作用を介して発癌を促進することが報告されている。このことは、インスリン分泌が低下している STZ 群において、肝細胞癌の発症が認められなかったことと一致する。しかしながら、HFD 群に比べて軽度の高血糖と高インスリン血症を呈した Starch 群においても、肝細胞癌の発症は認められなかった。

糖尿病では、全身や局所で炎症が生じ、IL-6、TNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインの分泌が促進され、抗アポトーシスや細胞増殖、血管新生作用が生じ発癌を促進する。しかし、高血糖を呈した STZ 群や Starch 群では、肝臓の炎症性サイトカインの増加は認められなかった。一方、インスリンシグナルの亢進による肝臓での脂肪分解の抑制と脂質合成の促進が、肝脂肪化を誘導し肝臓での炎症を引き起こすが知られている。このことは、インスリン分泌が低下している STZ 群では、肝脂肪化や肝臓の炎症が生じないため肝細胞癌の発症が認められなかったことと一致する。しかし、肝脂肪化を呈した Starch 群でも肝臓の炎症は生じず、肝細胞癌の発症も認められなかった。これらの結果は、インスリン抵抗性や高インスリン血症の程度もしくは、他の要因が肝細胞癌の発症に影響していることを示唆している。

近年、腸内細菌叢の変化と肝細胞癌発症の関与が報告されている。高脂肪食負荷により腸内クロストリジウムXIが増加し、肝臓の肝星細胞に細胞老化を引き起こす。老化した肝星細胞から細胞老化関連因子である IL-6 の産生が増加し、肝細胞癌が発症する。本研究において、STZ 群と Control 群の腸内細菌叢の組成はほぼ同様の組成割合であり、Starch 群ではクロストリジウムXIは検出されず、HFD 群においてのみクロストリジウムXIの著名な増加を認めたことは、食事による腸内細菌叢の変化が肝細胞癌の発症に関与していることを示唆した。

〔結語〕

高血糖単独では、肝細胞癌発症に関与しないことが示唆された。肝細胞癌が HFD 群のみで認められ、高インスリン血症と肝脂肪化を伴った Starch 群で認められなかったことから、インスリン抵抗性の程度や腸内細菌叢の変化も肝細胞癌発症に重要であることが示唆された。糖尿病患者は、血糖コントロールに加え、肝細胞癌発症予防の為、インスリン抵抗性や食事内容の管理も重要であると考えられる。