

なぜ、病原体の見当たらない単純脂肪肝から炎症細胞の浸潤が生じるのか、そのメカニズムは十分に明らかになっていなかった。この疑問に対して、近年、グラム陰性腸内細菌の外膜の構成成分であるLPSが関与しており、LPSの低濃度かつ長期間にわたる肝臓への曝露がNASHの引き金になることが示された¹⁵⁾。さらに、高脂肪食や果糖の過剰摂取による肥満病態では腸のバリア機能が低下したleaky gut状態になっており、腸内細菌の成分が腸管から吸収されやすくなっていることが示唆されている。また、LPSをリガンドとして認識する自然免疫受容体TLR4 (Toll-like receptor4) の共受容体であるCD14が脂肪肝では発現が高まっていることも示され、脂肪肝ではLPS-TLR4の経路が活性化しており、低濃度のLPSの長期曝露が慢性肝炎を惹起する可能性が示された¹⁵⁾。

腸内細菌と肝硬変および肝硬変関連肝がん

慢性肝炎から肝硬変という病態にまで進行すると、肝がんを併発するケースが多いことはよく知られている。2007年にSchwabeらのグループは、LPSを認識する自然免疫TLR4を介する炎症シグナルが肝硬変を促進することを報告した¹⁶⁾。TLR4を介するシグナルは、肝臓の間質に存在するマクロファージを活性化すると同時に、肝星細胞に影響し、TGF-βの抑制因子の発現を低下させることによって、TGF-βシグナルを活性化し、肝線維化を促進することが明らかになった。また最近、肝硬変患者における腸内細菌叢の解析結果が報告された¹⁷⁾が、肝硬変患者ではグラム陰性菌が増加しており、肝硬変患者においてはSchwabeらが報告した機構が働いている可能性があることが示唆される。またさらに同グループは四塩化炭素誘発性肝

硬変に伴う肝がん発症のマウスモデルで、低濃度のLPSの持続投与が肝がんを促進することを示した¹⁸⁾。

以上の知見からNASHの発症だけでなく、肝硬変に伴う肝がんの誘発にLPS-TLR4経路を介する炎症が関与している可能性がある。

腸内細菌と肥満誘導性肝がん

NASHを素地とする肝がんにはウイルス性肝炎に伴う肝がんと同様、肝硬変を経過して発症する肝がん以外に、肝硬変をほとんど認めず肝がんを発症する例が多く報告されている^{19, 20)}。肝硬変を伴わないNASH肝がんは、それ特有の肝がん発症機構が存在する可能性があり興味深い。

最近、筆者らは肥満に伴って増加する腸内細菌の代謝物デオキシコール酸により肝がんが促進されるメカニズムを明らかにした。筆者らは新生仔マウスにDMBA (7,12-dimethylbenz [a] anthracene) を1回のみ背中に塗布し、その後、肥満させる実験を行ったところ、食餌性肥満マウス、遺伝性肥満マウスとも、普通食摂取群のマウスに比べて有意に肝がんを多く発症することを見出した⁹⁾。さらに肝がん組織の詳細を調べたところ、肝星細胞において「細胞老化」が生じており、細胞老化に伴って発がん促進作用のある多くの炎症性サイトカインやプロテアーゼなどが分泌されるSASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる現象が生じ²¹⁾、発がん促進的な微小環境を形成していることが明らかになった。細胞老化とは、正常細胞に発がんの危険性があるDNAダメージなどが生じると誘導される、不可逆的増殖停止状態であり、生来正常細胞に備わったがん抑制機構である。しかし、細胞老化を起こした細胞はすぐには死滅せず長期間生存し続けるため、周囲になんらかの影響を及ぼす可能性が

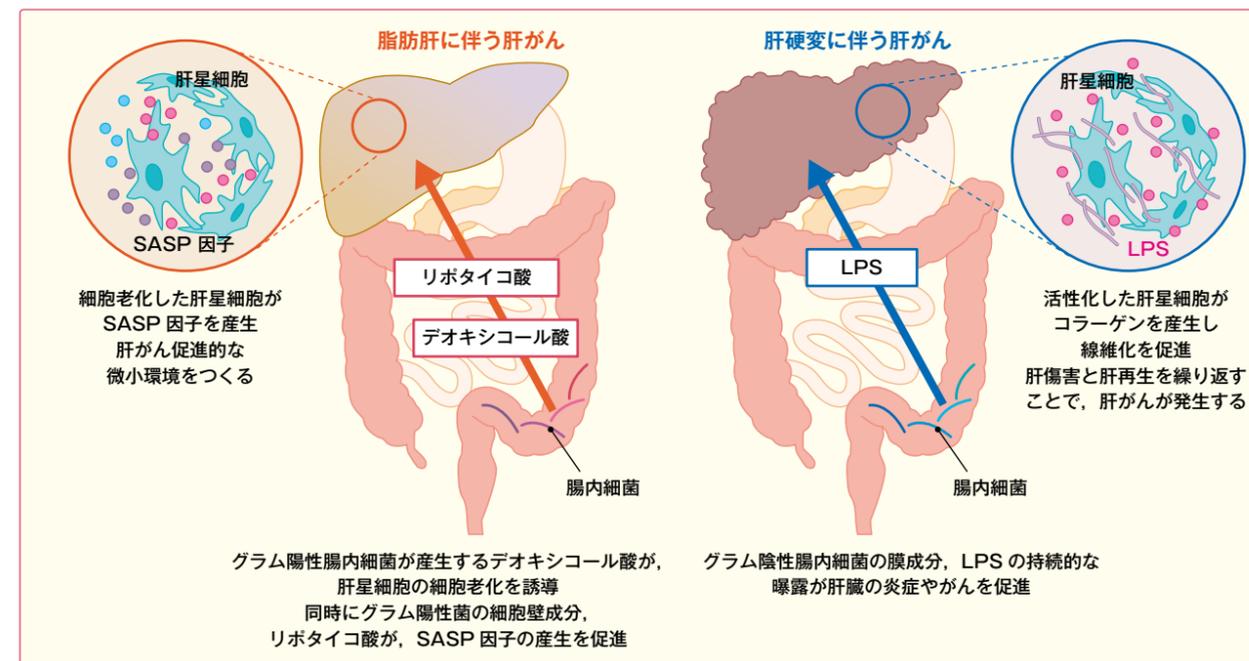


図3 腸内細菌関連物質と肝がん

肝線維化(肝硬変)に伴う肝がんでは、グラム陰性腸内細菌由来の細胞膜成分であるリポポリサッカライド(LPS)の持続的な曝露が、肝臓の炎症やがんを促進する(図右)。一方、脂肪肝を素地とする肝がん(いわゆるNASH肝がん)では、高脂肪食摂取により増えたグラム陽性腸内細菌が産生するデオキシコール酸が、肝星細胞の細胞老化を促し、かつ、グラム陽性菌の細胞壁成分であるリポタイコ酸が肝臓に移行し、SASP因子の発現を誘導しやすくする。その結果、肝がん促進的な微小環境が形成される(図左)。

考えられていた。その1つがSASPという現象である。遺伝子改変マウスの解析結果から、SASPにより分泌されるIL-1βやその下流因子が発がん促進に働くことが強く示唆された⁹⁾。

さらに筆者らは肥満によって形成されるどのような変化が肝星細胞の細胞老化を誘導するのか調べたところ、興味深いことに、肥満により肝がんを発症したマウスでは、腸内細菌が産生する二次胆汁酸・デオキシコール酸の濃度が、野生型マウスに比べて血中で数倍有意に増加していることを見出した。グラム陽性菌を標的とするバンコマイシンを投与したマウスでは、血中デオキシコール酸濃度が著しく減少していたことから、高脂肪食摂取で増えたグラム陽性菌が主にデオキシコール酸を産生していることが明らかになった⁹⁾。腸内で産生されるデオキシコール酸のほとんどは腸管から吸収され、腸肝循環を介して肝臓に移行する。デオキシコール酸は、ROS産生を介して²²⁾細胞老化とSASPを誘導することが培養細胞で確認された(図3)。

また、前述したように、この肥満誘導性肝がんのマウスモデルでは高脂肪食摂取によりグラム陽性菌が著しく増加するため、今回、筆者らはグラム陽性菌の細胞壁成分であるリポタイコ酸(LTA)を認識するレセプター、TLR2を介するシグナルに注目した。その結果、肥満したTLR2欠損マウスで肝がんの形成が有意に抑制され、やはりTLR2を介したシグナルが、がん進展に重要であることが示された。デオキシコール酸により細胞老化した肝星細胞ではLTAの反応性が著しく上昇しており、この肥満モデルにおいてはLTA-TLR2を介する経路がSASPを促進することがわかった。また、この肥満誘導性肝がんの腫瘍部に著しく蓄積する脂質に着目したところ、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ経路により代謝されるプロスタグランジン類が腫瘍部で過剰産生されていた。LTA-TLR2経路により、肝星細胞ではSASP因子の発現だけでなく、シクロオキシゲナーゼ2(COX-2)の発現も著しく上昇していたためであると考えられた。次に、肝がん微小環境における免疫細胞に着