

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-54C	14-250	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Activation of the NF- κ B pathway as a mechanism of alcohol enhanced progression and metastasis of human hepatocellular carcinoma. アルコールは NF- κ B 経路の活性化を介してヒト肝細胞癌の進展と転移を促進する		
執筆者		
Wang F, Yang JL, Yu KK, Xu M, Xu YZ, Chen L, Lu YM, Fang HS, Wang XY, Hu ZQ, Li FF, Kan L, Luo J, Wang SY.		
掲載誌		
Mol Cancer. 2015; 14(1):10. doi: 10.1186/s12943-014-0274-0.		
キーワード		PMID:
アルコール、ヒト肝細胞癌、転移、血管新生、活性酸素種(ROS)		25622857
要旨		
<p>目的:肝細胞癌(HCC)は、肝臓癌で最も多く見られるものであり、アルコールはHCCの危険因子として知られている。しかし、アルコールが HCC の進展や転移を促進する機序は不明である。本研究は、先の研究から得られた、慢性的なアルコール摂取が活性酸素種(Reactive oxygen species: ROS)と NF-κB 情報経路を介して血管内皮増殖因子(VEGF)/単球走化性促進因子(MCP)-1 の発現を亢進し、HCC の進展と転移を促進するという仮説について検証した。</p> <p>方法:[臨床データ] 52 名の HCC 患者で、アルコール摂取歴(10-40 年の飲酒歴の患者 24 名、飲酒歴のない患者 28 名)と腫瘍 TNM ステージ、血管内侵襲性について解析した。さらに、82 名の HCC 患者(飲酒歴のある患者 40 名、飲酒歴のない患者 42 名)で 70 ヶ月の追跡調査を行い、患者の予後と HCC 組織の VEGF、MCP-1、NF-κB 発現を解析した。[in vitro の実験] ①ヒト肝細胞癌細胞 HepG2 を用い、細胞遊走と浸潤、NF-κB の活性化、ROS 産生に対するエタノールの効果を検討した。②HepG2 とヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)の 3 次元共培養系で、腫瘍血管新生に対するエタノールの効果を検討した。[in vivo 動物実験]雄性ヌードマウスへ HepG2 を異種移植して、腫瘍成長の速度、腫瘍のサイズと重量、VEGF ならびに MCP-1 発現に対するエタノール摂取の効果を検討した。</p> <p>結果:HCC 患者の解析結果は、アルコール摂取が肝細胞癌の腫瘍進展度(TNM ステージ)、血管内侵襲性ならびに予後不良度と相関していることを示した。また、in vitro および in vivo の実験結果は、HCC の進展と癌細胞の遊走/浸潤、腫瘍血管新生をアルコールが促進することを示した。さらに、アルコール摂取歴のある患者の HCC では、飲酒歴のない患者の場合と比較して VEGF、MCP-1、NF-κB の発現が高かった。同様に、HepG2 細胞でも、アルコールは細胞内 ROS 産生と NF-κB 情報の活性化を生じた。一方、アルコールによる ROS 蓄積の C3G による阻害や NF-κB 活性化の PDTC による阻害は、アルコールで生じた VEGF と MCP-1 の発現増加や腫瘍成長、血管新生、転移を抑制した。</p> <p>結論:本研究の結果は、慢性的な中程度のアルコール消費(35~87.5 g/日)は HCC の進展と転移を促進することを示している。アルコールの発癌効果には、ROS の蓄積と NF-κB に依存した VEGF と MCP-1 の発現増加が関与していると考えられる。</p>		