



## レビュー

## 杉山敏郎

富山大学大学院地域がん予防・  
治療学推進講座 特任教授  
(本誌「SUMMING UP」

コーディネーター)

今回は2018年上半期の一流誌に掲載され、インパクトの大きかった論文を研究最前線にいる5名の若手消化器病医に選んでいただき、疾患バランスを考慮して抄訳、解説をお願いした。北海道大学大西准教授は、器官オルガノイドなどの新しい手法が導入され、各領域で焦点となっている組織分化に関連するNature論文を紹介。本論文では胆管細胞が増殖できず重度の胆汁うっ滞型肝障害を起こすモデルマウスを用いて胆管形成リモデリング機序を解析。TGF $\beta$ シグナル系を介して肝細胞が胆管細胞に分化転換することを個体レベルで明らかにした。モデルマウスでの結果で限界もあるが、個体レベルでの解析に注目したい。岩手医科大学中村准教授は、香港から報告された*H. pylori*除菌後のPPI長期投与者の胃癌リスクを解析したGut論文を紹介。類似論文が相次いでいるが、本論文では約63,000名の*H. pylori*除菌成功者のみを対象として、PPI長期投与者の胃癌発症リスクをH2RA長期投与者と比較している。観察期間中央値は7.6年で、PPI長期投与者全体の胃癌発症HRは2.44 (95%CI 1.42~4.20,  $p=0.002$ )と有意に高く、かつ投与期間に応じて発症リスクは上昇、3年後のHRは8.34である。最近、メタ解析も報告されており、同様の結果である。滋賀医科大学杉本准教授は、有名になった韓国Choiの早期胃癌内視鏡治療後除菌胃の異時性胃癌発症リスクを検討したNEJM論文を紹介。平均5.9年間、最長約13年間の追跡であり、除菌群ではHR 0.50と二次発癌は低下、長期間観察でも除菌効果が確認された。本論文は前向き二重盲検プラセボ試験であり、説得力がある。内視鏡による評価のため生存率は同等である。韓国では内視鏡検査による胃癌検診に財政的補助がなされており、すでに胃癌死の減少が確認されている。兵庫医科大学福井准教授はIBSに対する糞便移植治療効果を評価したGut論文を紹介。腸内細菌叢の変化はみられるが、6ヵ月後までの評価では症状の改善効果は認められない。富山大学安藤講師はHER2陽性進行大腸癌へのトラスツズマブ+ラパチニブ (HER/EGFR二重阻害薬) 分子標的治療の複数の転移巣間の効果には差違があり、さらに複数の肝転移巣遺伝子変異を解析。予想されるように各転移巣の変異は多様で、効果も多様であり、それらの総和としてのliquid biopsyの限界もどうかかわせる論文である。

臨床医学と密接に関連する最近の代表的な好論文が紹介されている。

## 1

抄訳・解説 大西俊介 (北海道大学大学院医学研究院内科学分野消化器内科学教室 准教授)

De novo formation of the biliary system by TGF $\beta$ -mediated hepatocyte transdifferentiation

TGF $\beta$ を介した肝細胞の胆管への分化転換

Schaub JR, et al. *Nature*. 2018 ; 557 : 247–51.

## 抄訳

分化転換 (transdifferentiation) は、幹細胞からの分化とともに、組織再生をもたらす完全かつ安定な細胞変化である。成体哺乳類においては、分化転換は既存構造が失われた際に十分な足場やnicheが存在しているときにのみ認められる。本研究では、Alagille症候群モデルすなわち胆管の発生しないマウスを用いて、肝細胞が胆管細胞に分化転換して胆管系を構築することを明らかにした。このマウスは肝細胞が成熟した胆管細胞に変化して胆汁を排出し、胆汁うっ滞型肝障害が改善した後もその形質を保っていた。成熟胆管を有するマウスを用いたこれまでの研究では、細胞障害に対する反応として不完全かつ一過性の化生 (metaplasia) が知られていたが、今回の結果により肝細胞のさらなる可塑性が確認できた。また、発生過程における胆管構築とは異なり、肝細胞の分化転換による新規の胆管形成はNOTCHシグナルを介さず、TGF $\beta$ シグ

ナルがドライバーとしてその役割を担うことが明らかとなり、また一部のAlagille症候群患者ではこの機構が活性化していた。さらに、TGF $\beta$ シグナルを標的とすることで肝細胞から胆管系の構築が促進され、移植された肝細胞が分化転換誘導シグナルを利用して胆管のリモデリングを行うことが明らかとなった。

## 解説

本研究で使用した動物モデルは肝門部胆管が存在しているが、胆管細胞が増殖できないため重症の胆汁うっ滞型肝障害を発症し、肝細胞が末梢胆管細胞への分化転換を強く誘導したと考えられた。同様に、肝細胞の増殖が完全に抑制されたときのみ胆管細胞の肝細胞への分化転換が認められている (Nature. 2017 ; 547 : 350-4.)。本研究の結果から、Alagille症候群や胆管消失に関連する疾患の治療に応用できるかもしれない。