

## 新たな肝発癌予測因子、肝細胞内微量元素の含量と細胞内局在の探索 A candidate of new progenitor for hepatocarcinogenesis, the amount and subcellular localization of metal elements

木下 秘我<sup>a</sup>, 鶴崎 正勝<sup>a</sup>, 大東 琢治<sup>b</sup>, 寺田靖子<sup>b</sup>, 林 祥剛<sup>a</sup>  
Hisoka Kinoshita<sup>a</sup>, Masakatsu Tsurusaki<sup>a</sup>, Takuji Ohigashi<sup>b</sup>, Yasuko Terada<sup>b</sup>,  
Yoshitake Hayashi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>神戸大学, <sup>b</sup>高輝度光科学研究センター

### アブストラクト

肝発癌の種々の段階における微量元素の組織内分布については十分な検討はされていない。走査型蛍光X線顕微鏡を用いてC型肝炎患者の、肝硬変、中分化及び低分化型肝細胞癌の外科切除材料及び非感染患者の正常肝の病理組織パラフィン包埋標本各2例を5 $\mu$ mに薄切し、150 $\mu$ m<sup>2</sup>でのCu、Fe、Zn、Ca、Mnの2次元元素マッピングと含有量の測定を行った。肝細胞癌発癌の過程において、Zn、Mnの関与が推測された。

### Abstract

During multi-step hepatocarcinogenesis, the alternation of amount and subcellular localization of metal elements in hepatocellular carcinoma tissues, cirrhotic and normal tissues has not been well described. The distribution and amounts of metal contents, Copper, Iron, Zinc, Calcium and Manganese, in the 5  $\mu$ m-thick paraffin-embedded sections of liver cirrhosis, moderately differentiated HCC and normal liver tissues have been analysed and estimated by the 150  $\mu$ m<sup>2</sup>-scaled two-dimensional mapping of metal elements using scanning X-ray fluorescent microscope. The present study clearly showed that Zinc and Manganese must be strongly related to the hepatocarcinogenesis.

### 背景と研究目的：

本邦における大多数の肝細胞癌は、C型肝炎ウイルス感染により慢性肝炎から肝硬変に至る多段階の発癌過程を経ることが推測されているが肝発癌の詳細な分子機構は未だ解明されていない。近年、肝発癌の機序として酸化ストレスによる細胞障害が注目されてきている。ストレス伝達の仕組みとそのスカベンジャーに関わる分子として、CuやFeといった組織の微量元素の発癌に対する関与が報告されているが、正常肝から肝細胞癌に至るまでの種々の段階での、これらの微量元素の組織内分布については十分な検討がなされていない。今回、SPring-8内の走査型蛍光X線顕微鏡を用いてC型肝炎陽性患者の肝組織内微量元素について測定、解析したので報告する。

### 実験：

C型肝炎陽性患者の、多段階発癌の過程にある、肝硬変、中分化型肝細胞癌、低分化型肝

細胞癌の外科切除材料及び非感染患者の正常肝の病理組織パラフィン包埋標本各2例を5 $\mu$ mに薄切し、SPring-8内の走査型蛍光X線顕微鏡を用いて、150 $\mu$ m<sup>2</sup>でのCu、Fe、Zn、Ca、Mnの2次元元素マッピングと含有量の測定を行った。

### 結果および考察：

#### 【結果】

Cu、Fe、Znの分布パターンは亀甲状を示し細胞内の局在が推測されたが、Ca、Mnは均一な分布パターンを示した。

肝細胞癌組織中のZn、Mnの含有量は、正常肝組織に比較し低下傾向にあった。Fe、Caに関しては特徴的な傾向は認めなかった。

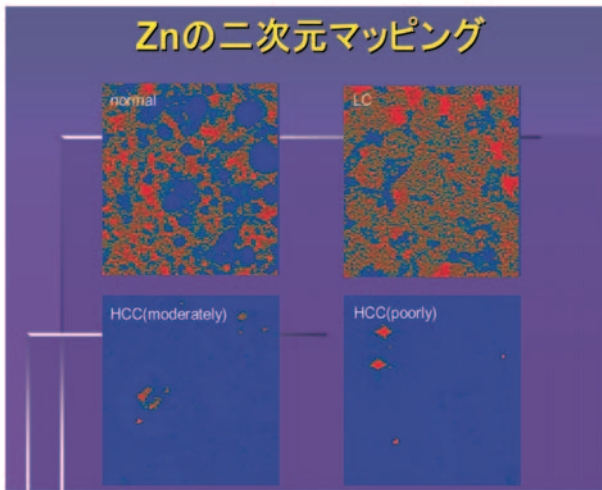


Fig. 1. Znの二次元マッピング。分布パターンは亀甲状を示し細胞内の局在が推測された。二次元マッピングにおいても肝細胞癌組織中のZnの含有量は、正常肝組織に比較し低い傾向があった。

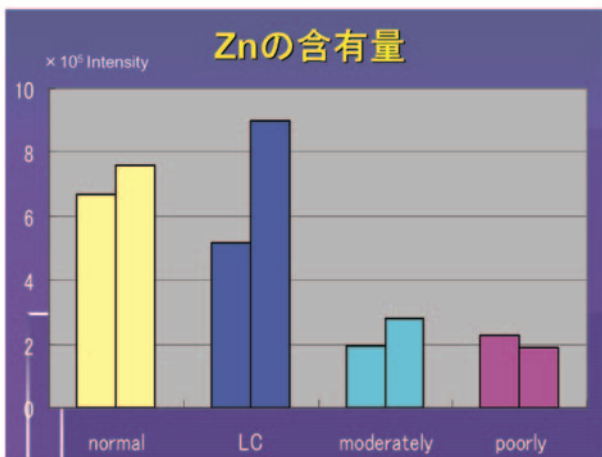


Fig. 2. 肝細胞癌組織中のZnの含有量の測定結果。中分化、低分化肝細胞癌組織においては、正常肝組織、肝硬変組織に比較して、著明な低下傾向にあった。

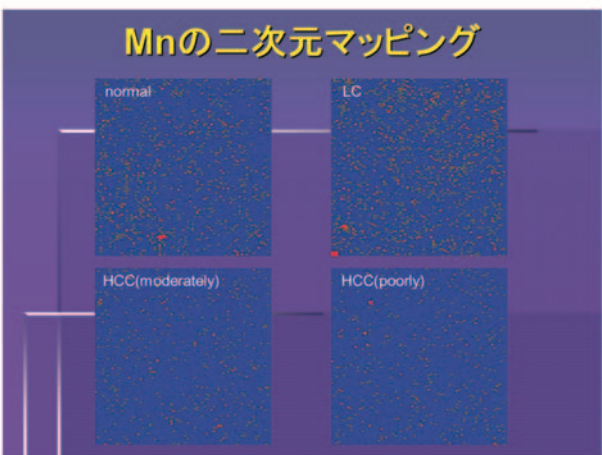


Fig. 3. Mnの二次元マッピング。Mnは均一な分布パターンを示した。肝細胞癌組織中のMnの含有量は、正常肝組織に比較し低下傾向にあった。

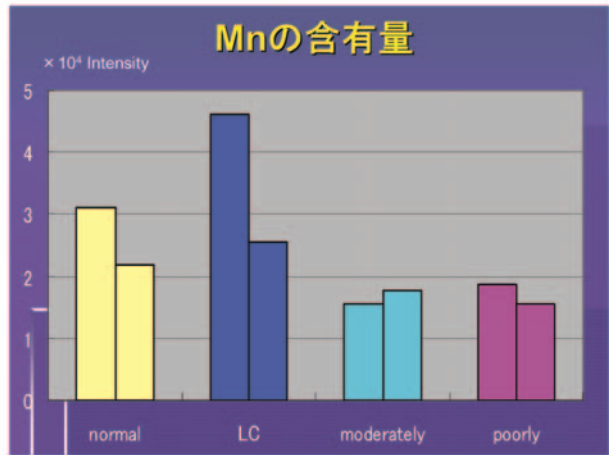


Fig. 4. 肝細胞癌組織中のMnの含有量の測定結果。中分化、低分化肝細胞癌組織においては、正常肝組織、肝硬変組織に比較して、低下傾向にあった。

**【考察】**

C型肝炎ウイルスによる肝細胞癌発癌の過程において、Zn、Mnの関与が推測された。

**今後の課題：**

今後は、微量元素元素の肝細胞内での局在を検索し、肝細胞癌発癌との関係をさらに探索する予定である。

**参考文献**

Ebara M et al., Metal contents in the liver of patients with chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Reference to hepatocellular carcinoma. (Oncology. 2003;65(4):323-30)

Hatano R et al., Accumulation of copper in the liver and hepatic injury in chronic hepatitis C. (J Gastroenterol Hepatol. 2000;15(7):786-91)

**キーワード**

C型肝炎、肝細胞癌、微量元素