

肝細胞癌発癌過程における
微量金属元素の細胞内局在の変化について
Subcellular localization of metal elements in hepatocarcinogenesis

具英成^a、木下秘我^a、福本巧^a、堀裕一^a、大東琢治^b

Yonson Ku^a, Hisoka Kinoshita^a, Takumi Fukumoto^a, Yuichi Hori^a, Takuji Ohigashi^b

^a神戸大学大学院医学研究科・外科学講座・肝胆膵外科分野, ^b立命館大学

^aKobe University Graduate School of Medicine, Department of Surgery, Division of
Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, ^bResearch Organization of Science & Engineering,
Ritsumeikan University

微量元素、特に鉄元素は生体内において DNA 合成や酸素輸送に不可欠な金属であるが、過剰な鉄蓄積は酸化ストレスを介した臓器障害を引き起こす。高率に肝癌へと進展する C 型肝炎患者では鉄の蓄積が病態と密接に関連しており、過剰な鉄は肝障害を惹起し、発癌に至ることが知られている。しかし、高感度測定法の欠如から、これまで肝臓内における鉄元素の詳細な動態は、明らかになっていない。我々は、鉄蓄積の発癌におけるメカニズムを解明するため、X 線蛍光分析による高感度微量元素測定法を用いて様々なヒト肝組織内の鉄分布を解析した。

Iron is an essential metal for DNA synthesis, oxygen transport, and energy production; however, excess iron accumulation cause organ dysfunction through the production of reactive oxygen species. Iron accumulation in the liver is common in patients with chronic hepatitis C, which is the high risk factor of hepatocellular carcinoma (liver cancer). Excess iron deposition in the liver is hepatotoxic and may exacerbate liver injury. However, little is known about the iron distribution due to the lack of a highly sensitive detection method. To clarify the mechanism of iron accumulation in carcinogenesis, we determined iron distribution in the human liver by means of synchrotron radiation X-ray fluorescence (SRXRF) microscopy.

方法：

インフォームドコンセントのもと生体肝移植ドナーから正常肝組織、さらに C 型慢性肝炎、C 型肝硬変組織を採取し、ホルマリン固定後、切片を作成して、SRXRF microscopy で微量元素分布の二次元マッピングをおこなった。さらに、酸化ストレスマーカーによる免疫染色やベルリンブルー鉄染色をおこなった。

結果と考察：

正常肝組織では各々の肝小葉内で門脈周囲に優位な鉄沈着を認めた。また、中心静脈に近づくにつれて鉄沈着は減少した(Fig. 1)。この

分布は酸化ストレスマーカーの発現と一致していた。正常組織内で領域依存性に鉄分布を認めた報告は初めてであり、酸化ストレスの局在から、正常肝組織でもすでに肝障害は priming 状態にあることが示唆された。従来のベルリンブルー鉄染色では鉄沈着を認めなかった。

さらに、C 型慢性肝炎や C 型肝硬変組織を検討すると、偽小葉の周辺部に優位な鉄沈着を認め、中心部に向かって減少した。この傾向は C 型慢性肝炎から肝硬変へと肝障害が進行するに伴い顕著であった(Fig. 2, 3)。

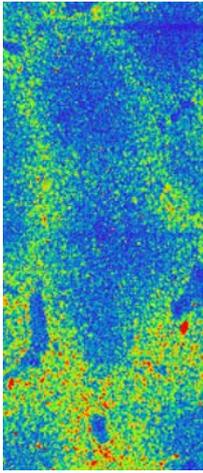


Fig. 1 Iron deposits in the normal liver

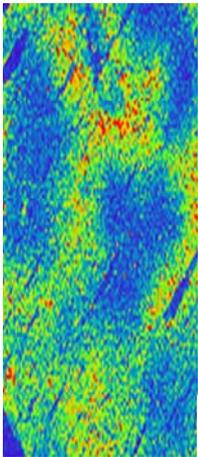


Fig. 2 Iron deposits in chronic hepatitis C liver

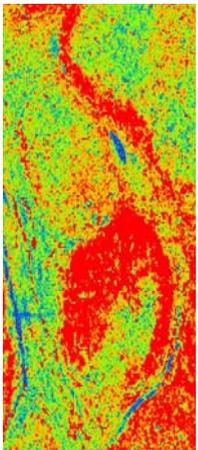


Fig. 3 Iron deposits in the cirrhotic liver

にするため、ヒト癌組織やマウス発癌モデル、鉄過剰投与モデルを用いた解析が必要である。

論文発表状況・特許状況：
論文現在投稿中
特許の出願予定なし。

キーワード：
放射光 X 線蛍光顕微鏡、鉄元素、C 型肝炎、C 型肝硬変、酸化ストレス

今後の課題：

今回の解析から、肝疾患の病期や肝障害の程度に伴い、組織内の鉄分布が従来の方法に比べ、高感度に測定可能であることが判明した。今後は、発癌過程における微量元素の関与を明らか