

---

## 総説

---

### 脂肪性肝疾患と肝癌

榎村敦詩\*

京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学

#### Fatty Liver Disease and Liver Cancer

Atsushi Umemura

*Department of Pharmacology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄録

脂肪性肝疾患のうち、NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease; 非アルコール性脂肪性肝疾患) は日本で2000万人以上存在すると推定され、NAFLDの中でも肝炎の病態が顕性化したNASH (non-alcoholic steatohepatitis; 非アルコール性脂肪肝炎) は肝癌をはじめとする肝疾患を発症し死亡するリスクが高い。またNAFLDは心血管イベント発症リスクも高く、全死亡率が高い疾患である。生活習慣の改善、併存する生活習慣病の治療が重視されるが、近年はNASH/NAFLDの病態のうち線維化進展のみが、肝癌をはじめとする肝関連疾患や心血管イベントを含む合併症の発症リスクを高め、生命予後と相関するとの報告が続いている。そのため、線維化を反映する新規マーカーの探索を含め、線維化ステージ評価法の確立に注目が集まり、治療薬の開発についても線維化進展を抑える効果が重要視される。治療面では、免疫療法も含めたNASH/NAFLDおよびその肝癌治療が発達すること、ならびにNASH/NAFLDに特異的な治療や薬剤が適応となることが期待される。

キーワード：NAFLD, NASH, 肝癌, 線維化。

#### Abstract

Among the many diseases that cause fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects more than 20 million people in Japan. In particular, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), an advanced state of NAFLD, is associated with a high risk of developing liver diseases such as liver cancer and ultimately causes liver-related death. NAFLD is also associated with a high risk for cardiovascular events and a high all-cause mortality rate. Lifestyle modification and treatment of comorbid lifestyle-related diseases are conventional strategies for controlling NASH/NAFLD. However, recent reports have shown that only the development of fibrosis correlates with a poor prognosis and increases the risk of liver diseases and complications,

---

令和4年1月27日受付 令和4年2月14日受理

\*連絡先 榎村敦詩 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

aumemura@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.03.209

including liver cancer and cardiovascular events. Therefore, we expect the discovery of new markers that specifically indicate the severity of liver fibrosis, new assessment methods that can replace conventional liver biopsies, and the development of therapeutics that suppress the progression of fibrosis. Furthermore, we expect immunotherapy-based treatments for NASH/NAFLD and related liver cancer and other NASH/NAFLD-specific therapies and drugs.

**Key Words:** NAFLD, NASH, Liver cancer, Fibrosis.

## はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、メタボリック症候群に関連する因子が存在し、組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認める病態である。アルコール性肝疾患、ウイルス性肝炎、薬物性肝障害など他の肝疾患は除外する。病態がそれほど進行しないと考えられる非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver; NAFL, 単純性脂肪肝とも呼称される) と、それに肝炎および肝線維化や、肝細胞の風船様腫大、マロリー・デンク体 (Mallory-Denk body) 形成などの病像が加わった NASH (non-alcoholic steatohepatitis; 非アルコール性脂肪肝炎) に分類される。

NASH/NAFLD 患者は肥満や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の蔓延とともに増加し、日本で2000万人以上存在すると推定され、そのうち生命予後に関わる線維化進展例は2030年に100万人程度に増加するとの予測があり、対策を要する疾患である<sup>1)</sup>。

また現在は薬物による肝脂肪変性はNAFLDから除外されたこと、NAFLの一部は緩徐に線維化が進行すること、NASHとの相互移行がみられることも明らかとなった<sup>2)</sup>。近年メタボリック症候群に伴う脂肪肝・脂肪肝炎の病態に即した新たな疾患概念としてMAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) が提唱されている<sup>3)</sup>。MAFLDは肝脂肪化を有し、メタボリック症候群や代謝性素因について2項目以上合致したものと定義され、アルコールや他の併存する肝疾患を除外しないことが特徴である。

原発性肝癌の主体である肝細胞癌の原因についても、これまで主体であったC型肝炎が、患

者の高齢化や発達した抗ウイルス療法が90%以上の患者に著効することにより減少し、かわってNASH/NAFLDが主要な慢性肝疾患と位置付けられることになる。そこで本稿ではNASH/NAFLDを中心とする脂肪性肝疾患と肝癌との関連を中心に、特に着目される線維化を含めて現在の知見を論じたい。

## 脂肪性肝疾患からの肝癌発症

脂肪肝を来す原因にはアルコール性をはじめ、薬剤 (アミオダロン、メトトレキサート、タモキシフェン、ステロイド、バルプロ酸等)、ライ症候群、先天性代謝異常症や急性妊娠性脂肪肝、HELLP症候群が含まれ、またC型肝炎や自己免疫性肝炎、Wilson病、脂肪萎縮症、飢餓状態、ヘモクロマトーシス、臍頭十二指腸切除術後なども脂肪肝を発症しうることが知られる。現在NASH/NAFLDはこれらの疾患を除外する診断となっているが、体重・腹囲・血圧・脂質・糖・インスリン・高感度CRPなど代謝異常を中心とする病態に焦点を当て診断するMAFLDの概念も提唱されるなど、生命予後を中心とするエンドポイント評価を目指した試みがなされており、今後新たな知見が得られることが期待される。本稿では主にエビデンスのある報告から得られたNASH/NAFLDの知見について論じる。

NASH/NAFLDからの発癌率は、報告によってばらつきがあるものの、NAFLDからは年率約0.04%<sup>4)</sup>で、NASH肝硬変からは年率約2~3%<sup>5)</sup>で肝発癌するとされる。肝発癌のリスク症例は、肝硬変、男性、高齢であり<sup>6)</sup>、対象者は特にスクリーニング検査の施行に留意する必要がある。ウイルス性肝疾患など他の肝疾患より発癌率は低い可能性があるが、NASH/NAFLD患者数が

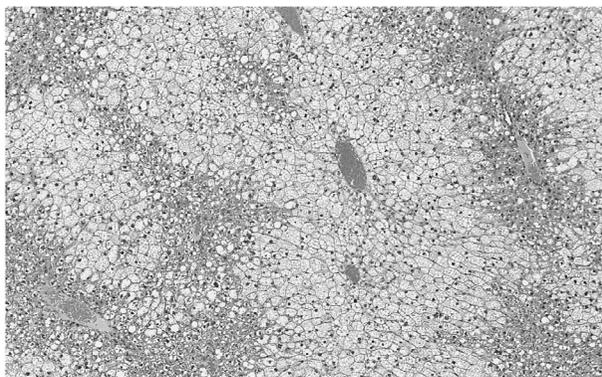
多いこと、非硬変肝からの発癌も一定程度（報告により異なるが約20%程度）認めること、さらに本邦では非B非C肝癌が増加し<sup>7)</sup>、糖尿病患者の肝癌リスクが約2.5倍と高いこと<sup>8)</sup>から肝発癌に注意する必要がある。近年NASH/NAFLD患者において、肝発癌を含め予後を規定する合併症発症のリスクは、線維化進展度により規定されることが注目されており、次項で解説したい。

### 線維化進展と発癌など合併症との関連

NASH/NAFLDの病理学的な特徴として、肝細胞の脂肪化および風船様変性（ballooning）、肝内の炎症、さらにマロリー・デンク体形成ならびに線維化が挙げられる。アルコール性肝疾患では70%～75%にマロリー・デンク体を認めたとの報告もあるが、NAFLDでは報告により幅があるものの頻度はそれほど高くなく<sup>9)</sup>、NASHの診断には風船様変性ならびに線維化が重視される（図1）。さらに近年、線維化以外の評価項

#### NAFLの一例

多くの肝細胞が脂肪滴を有するが、炎症・線維化はほとんどみられない。



#### NASHの一例

肝細胞に風船様変性（ballooning）が確認でき（◄）、また炎症細胞浸潤と軽度の線維化を疑う所見を認める（◄）。

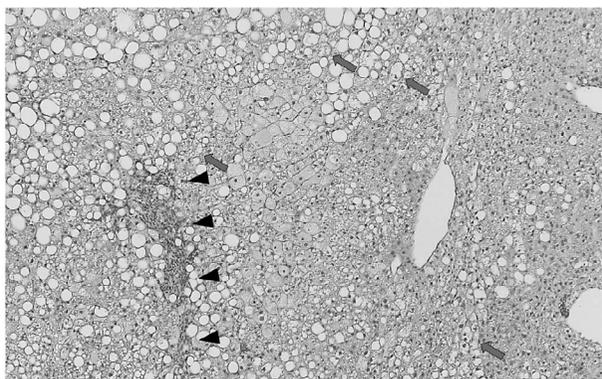


図1 病理組織

目は予後と関連せず、線維化進展のみが関連するとの報告が相次いでいる<sup>10,13)</sup>。例えばAngulo Pらによる報告<sup>11)</sup>によれば、肝生検にて診断された619例のNAFLD患者を平均観察期間12.6年で追跡調査したところ、肝疾患関連イベント（胃食道静脈瘤、腹水、門脈体循環シャントによる肝性脳症、肝細胞癌、肝腎症候群）の発症率ならびに発症リスクが、線維化ステージが1, 2, 3, 4と進行するに従ってそれぞれ、2.8% (HR2.4), 7.1% (HR7.5), 13.7% (HR13.8), 23.5% (HR47.5)と著しく増加するとされた。またNAFLDでは肝疾患関連死および全死亡率が高い<sup>14)</sup>が、NASHではさらに上昇する<sup>4)</sup>。さらにNAFLDでは心血管イベントのリスクも増加する<sup>15)</sup>。これら合併症は線維化進展により上昇していくことから、肝疾患関連死、全死亡率、心血管イベントを含め、NASH/NAFLDの予後についても線維化により規定されると考えられその評価がますます重要視される。

日本では2030年にステージがF3以上の線維化進展例が100万人に増加するとの報告がある<sup>1)</sup>。

また、本邦でもNAFLDに起因する非B非C肝癌が増加しており<sup>7)</sup>、NAFLDによる肝関連死はC型肝炎による死亡を上回る可能性もある<sup>16)</sup>。

### 肝線維化診断と評価

NASHかどうかの診断ならびに肝線維化を評価することの重要性が増しているが、これまでのところ肝生検がNASHの診断に必須で線維化の評価にも必要であるためgold standardとなっている。しかしながら肝生検は一定の患者負担を強いる点が課題であることから、Noninvasive Test (NIT) による肝線維化の評価法を確立し、線維化進展例の拾い上げを可能にするを目標に活発に検討されている。例えば、血清マーカーを中心としたAST/ALT ratio, APRI, FIB-4, FibroTest<sup>®</sup>, ELF<sup>®</sup>, FibroSURE/FibroTest, FibroMètre<sup>®</sup>, Hepascore, BARD score, NAFLD score (NFS), CA index, FM indexや腹部超音波検査時に簡便に施行することができるCAP/TEなどが挙げられる。

日本消化器病学会・日本肝臓学会による

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020では、FIB4 indexまたはNAFLD fibrosis scoreによる評価が提案されており、1.3以上(-1.455以上)あれば肝生検またはFibroscan, Magnetic Resonance Elastography (MRE)の実施を考慮する。特にFIB4 index 2.67以上の場合には線維化進展が強く疑われるため、肝生検による評価や、FibroscanもしくはMREにより線維化のステージを推定すべきとされる。さらに肝硬変が疑われる場合は、半年ごとの腹部超音波検査ならびに腫瘍マーカーの測定により肝細胞癌のスクリーニングを行うことが推奨されるほか、男性では線維化ステージF2以上、女性ではF3以上が疑われる場合は6～12か月毎の腹部超音波検査が考慮される。

今後の課題・方向性として、Fibroscanはより普及し施行機会を一層得られるようにすることが望まれ、また一方MREでは肝臓全体の評価ができることなど肝生検の短所を補う長所があり、施行できる施設が拡充することが期待される。さらに近年はAI (artificial intelligence) により肝生検を代替する評価法を確立することで<sup>17,18)</sup>、薬剤開発における臨床試験をよりスピーディーに進めることが望まれており、そのため特に線維化進展を鋭敏に反映するM2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer) やトロンボスポンジン2<sup>19)</sup> など血清マーカーが貢献すると考えられることから、新規マーカーの探索にもこれまで以上に注目が集まると思われる。

### 他臓器癌

特にNASH線維化進展例は一定割合で肝発癌を来すが、NAFLDは肝関連以外の疾患リスク要因となり、他臓器癌の発生が増加する。例えば、NASH/NAFLD患者からの大腸癌の発生頻度は1.87～3.08倍に増加することが中国・韓国から報告され<sup>20,21)</sup>、米国・中国から大腸腺腫ポリープも1.5～1.7倍に増加することが示された<sup>22,23)</sup>。韓国で行われた大規模なNASH/NAFLD観察研究では、男性では大腸癌、女性では乳癌の発症リスクであり、さらに肝線維化に応じてリスクが増加すると報告されているが<sup>24)</sup>、興味深いこと

に非肥満男性においてもNAFLDが大腸癌リスクとなり、非肥満女性では乳癌のリスクになるようである。

胃癌や前立腺癌などその他の癌についても、発症リスクが上昇する可能性があり検討が継続されている<sup>25)</sup>。

### 肝癌治療の方向性、 免疫チェックポイント阻害薬

肝癌の化学治療薬としては、2020年9月に承認されたアテゾリズマブ（抗PD-L1抗体）+ベバシズマブ（抗VEGF抗体）の併用療法が第一選択となり、癌免疫療法が肝癌治療の中心となった。その他、レンパチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブ、ラムシルマブ等が用いられるが、脂肪性肝疾患由来の肝癌に選択的に用いられる薬剤はなく、現状ではウイルス性肝炎やアルコール性など他の肝疾患を背景とする肝癌と区別することなく治療されている。肝癌の治療法は肝予備能をはじめ、肝外転移・脈管侵襲の有無や腫瘍径などに基づく臨床病期やperformance statusに基づいて選択されるが、化学療法薬の適応と判断された際の薬剤選択では、1次薬物療法の適応薬剤は限られること、ラムシルマブの適応に血清 $\alpha$ -フェトプロテイン（AFP）値400ng/mL以上の条件が課されることを考慮するが、その他に肝癌の個別の特性が加味されることはない。特に、第一選択であるアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が無効となった際の2次治療に適する薬剤の選択については明確なエビデンスがない現状である。これまでに、ベータカテニン変異などベータカテニン関連シグナルの活性化した肝癌例は免疫チェックポイント阻害薬の効果が不良で<sup>26)</sup>、分子標的薬の反応が良いためか予後が良い可能性を示す報告がなされている<sup>27)</sup>。しなしながらまだ不確定であり、免疫療法薬の効果予測を可能にするためには、腫瘍免疫微小環境の解析が重要と考えられる。最近著者らは、分子標的薬の使用が肝癌細胞のHLA-I発現を増加させることで、細胞傷害性T細胞による認識を促し、免疫療法薬の効果を改善する可能性があることを肝癌

細胞株を用いて検討し報告した<sup>28)</sup>。ヒトNASH/NAFLD肝癌についての後ろ向きコホート研究では免疫療法の効果が乏しい可能性が示され<sup>29)</sup>、患者末梢血リンパ球の腫瘍関連抗原に対する反応もウイルス肝炎から発症した肝癌症例よりも低いとの報告もある<sup>30)</sup>。

アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の成功を機に、免疫療法薬と分子標的薬の併用について、その効果に期待が高まったことから、数多くの臨床試験が行われている。動物モデルを用いた検討も盛んに行われており、近い将来免疫療法を主体とした肝癌の化学療法がより発展すると見込まれる。

### NASH/NAFLDの治療薬

NASH/NAFLDは肝細胞癌の背景肝疾患としてウイルス肝炎に代わり重要性が増している。従ってNASH/NAFLDに対する治療が重要なポイントとなるが、現在保険適応のある薬剤はないため、生活習慣の改善を基本とし、特にBMI25以上では食事・運動による7%以上の体重減少を目指す。Fructose摂取を避け、頻回・早食い・朝食を抜く・夜間の飲食をしないことが推奨される<sup>31)</sup>。NASHや線維化進展症例では、糖尿病、高血圧、脂質異常症の薬物治療を重視し、ビタミンE<sup>32)</sup>やピオグリタゾンの投与も検討する。生活習慣病治療薬の中では、糖尿病に対するGLP-1レセプターアナログ製剤（GLP-1RA）、ピオグリタゾン、またはSGLT2阻害薬の3剤が、高血圧治療薬の中ではARBとACE阻害薬が、肝病態を改善する報告がなされたことから推奨される。なかでもSGLT2阻害薬<sup>33)</sup>やGLP-1RA<sup>34)</sup>は、肝機能改善のみならず組織学的な改善も報告されたことから、NASH治療薬として注目されており、その適応取得を目指して第3相をはじめ臨床試験が行われている。現状ではNASH新規治療薬の開発は喫緊の課題であるため製薬会社が注力しており、グローバルに第2相あるいは第3相を中心とする臨床試験中の薬剤も多数ある（表1）。

単剤では期待される効果が得られず、開発が中断あるいは中止される薬剤が多い現状であり

表1 NASH/NAFLD 治療薬として臨床試験が行われている代表的薬剤

薬剤	治療標的	臨床試験
Obeticholic acid	FXR agonist	第3相
Semaglutide	GLP-1 receptor agonist	第3相
Resmetirom (MGL-3196)	THR- $\beta$ agonist	第3相
Aramchol	SCD1 inhibitor	第3相
Lanifbranor	PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ agonist	第3相
Belapectin (GR-MD-02)	Galectin-3 inhibitor	第3相
Pegbelfermin (BMS-986036)	FGF21 analogue	第3相
MK-3655	Monoclonal antibody agonist of the b-Klotho/FGFR1c receptor complex	第2相
TVB-2640	FASN inhibitor	第2相
Tirzepatide	Dual GIP and GLP-1 receptor agonist	第2相
BI456906	Dual GIP and GLP-1 receptor agonist	第2相
BMS-986263	HSP47 siRNA	第2相
CC-90001	JNK Inhibitor	第2相

FXR, farnesoid X receptor; GLP-1, Glucagon-like peptide-1; THR- $\beta$ , thyroid hormone receptor - $\beta$ ; SCD1, steroyl-coA desaturase 1; PPAR, peroxisome proliferative activated receptor; FGF, fibroblast growth factor; FGFR, FGF receptor; FASN, fatty acid synthase; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide; HSP, Heat shock protein; JNK, Jun N-Terminal Kinase.

\* すべての臨床試験を含んでおらず、特にGLP-1受容体アゴニストやSGLT2阻害薬、各種PPARアゴニスト、また様々な薬剤の併用試験が進行中または計画されている。

表2 開発が中断あるいは中止されたNASH/NAFLD 治療候補薬の例

薬剤	治療標的	臨床試験
Elafibranor	PPAR $\alpha/\delta$ agonist	第3相
Cenicriviroc	CCR2/5 antagonist	第3相
Selonsertib	ASK1 inhibitor	第3相
Seladelpar (MBX-8025)	PPAR $\delta$ agonist	第2相
Emricasan	Caspase inhibitor	第2相
Apararenone (MT-3995)	Non-steroidal MR antagonist	第2相
Aldafermin (NGM-282)	FGF19 analogue	第2相
Simtuzumab	Antibody against LOXL2	第2相

PPAR, peroxisome proliferative activated receptor; CCR2/5, C-C chemokine receptor type 2/5; ASK1, apoptosis signal-regulating kinase 1; MR, mineralocorticoid receptor ;FGF, fibroblast growth factor; LOXL2, lysyl oxidase-like 2.

(表2), 複数の薬剤を併用する臨床試験も計画されている。

### ホノキオール

筆者らの検討により、NASHからの肝発癌にEGFRシグナルが関与することを見出した。漢

方薬で使用される厚朴に含まれるホノキオールは、EGFRの分解系で機能するMIG6の発現を誘導する作用を持つことが判明し、NASH/NAFLD肝癌マウスモデルに投与することにより肝癌の治療効果を認めた。早期からの投与によりNASH/NAFLDからの肝発癌予防も期待でき

る<sup>35)</sup>。さらに肝障害時に活性化し、細胞外マトリクスタンパク質やサイトカインを分泌しコラーゲン産生を行う肝星細胞に対し、ホノキオールによる阻害作用が肝線維化抑制につながることを示した<sup>36)</sup>。線維化抑制と発癌に関与するシグナルの抑制という2つの作用を併せ持つことからホノキオールの臨床応用が期待されるだけでなく、炎症・線維化を制御する、受容体型チロシンキナーゼやMitogen-activated Protein Kinase (MAPK) シグナル、オートファジーなどに介入することが、NASH/NAFLDの治療だけでなく予防法の確立に繋がる可能性が示された。

## ま と め

脂肪性肝疾患についての概念が見直されているが、現在までに蓄積された知見によればNASH/NAFLDを診断し特に肝線維化進展を評価することが、その後の予後・合併症の予測に重要である。またその治療も確立したものがないため、肝線維化抑制を主眼に置く薬剤の開発が盛んにおこなわれている。肝癌についても、癌免疫療法が中心的役割を果たすようになっており、NASH/NAFLDにおける腫瘍免疫微小環境の検討も重要な分野である。

本稿では詳細に触れていないが、線維化進展のリスク因子、特に高齢、肥満、2型糖尿病、メタボリック症候群の特徴が多いほど、さらに遺伝的要因の例としてPNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3) や TM6SF2 (Transmembrane 6 Superfamily Member 2) をは

じめとする一塩基多型SNPタイプが、線維化進展や発癌リスクとなり心血管イベントと関連することが知られている。他方、線維化非進展例やLean NASH/NAFLDと呼ばれる非肥満者からの発癌も着目すべき分野である。また、肝細胞癌の背景にはウイルス型肝炎やNASH/NAFLDなどの慢性肝疾患それぞれに固有な、もしくは共通した肝発癌およびその進展のメカニズムが存在し、ランダムな遺伝子変異の蓄積と合わせて肝細胞癌の多様性に関与すると考えられ、特に、オートファジーやミトコンドリア機能異常<sup>37)38)</sup>、Warburg effectやアミノ酸・脂質代謝をはじめとする癌特有の“癌代謝”<sup>39)</sup>、およびCancer stem cellの存在<sup>40)</sup>などが肝発癌や肝癌の進展に関与していることが報告されている。加えてメチル化などエピジェネティクス、長鎖ノンコーディングRNA、micro RNA等も癌治療、あるいはNASH/NAFLDやその線維化進展の標的になる可能性があり、さらなる研究の発展が期待される。

## 謝 辞

本稿を執筆するに当たり、研究プロジェクトを進めながらたくさんの有益なご意見をいただきました病態分子薬理学教室ならびに消化器内科学教室の皆様、執筆機会を与えてくださった先生方、京都府立医科大学雑誌編集に携わる皆様、その他ご協力頂きましたすべての皆様にご場をお借りして深謝申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Estes C, Q M Anstee, M T Arias-Loste, H Bantel, S Bellentani, J Caballeria, M Colombo, A Craxi, J Crespo, C P Day, Y Eguchi, A Geier, LA Kondili, D C Kroy, J V Lazarus, R Loomba, M P Manns, G Marchesini, A Nakajima, F Negro, S Petta, V Ratziu, M Romero-Gomez, A Sanyal, J M Schattenberg, F Tacke, J Tanaka, C Trautwein, L Wei, S Zeuzem and H Razavi. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*, 69: 896-904, 2018.
- 2) McPherson S, T Hardy, E Henderson, A D Burt, C P Day and Q M Anstee. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*, 62: 1148-1155, 2015.
- 3) Eslam M, P N Newsome, S K Sarin, Q M Anstee, G Targher, M Romero-Gomez, S Zelber-Sagi, V Wai-Sun

- Wong, J F Dufour, J M Schattenberg, T Kawaguchi, M Arrese, L Valenti, G Shiha, C Tiribelli, H Yki-Jarvinen, J G Fan, H Gronbaek, Y Yilmaz, H Cortez-Pinto, C P Oliveira, P Bedossa, L A Adams, M H Zheng, Y Fouad, W K Chan, N Mendez-Sanchez, S H Ahn, L Castera, E Bugianesi, V Ratziu and J George. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*, 73: 202-209, 2020.
- 4) Younossi Z M, A B Koenig, D Abdelatif, Y Fazel, L Henry and M Wymer. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64: 73-84, 2016.
  - 5) Tokushige K, H Hyogo, T Nakajima, M Ono, T Kawaguchi, K Honda, Y Eguchi, Y Nozaki, M Kawanaka, S Tanaka, K Imajo, Y Sumida, Y Kamada, H Fujii, Y Suzuki, T Kogiso, Y Karino, K Munekage, R Kuromatsu, S Oeda, M Yanase, K Mori, Y Ogawa, Y Seko, T Takehara, Y Itoh, A Nakajima, K Kanemasa, K Nishino, N Masaki, H Takahashi, M Seike, T Torimura, T Saibara, J Toyota, K Chayama and E Hashimoto. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. *J Gastroenterol*, 51: 586-596, 2016.
  - 6) Kanwal F, J R Kramer, S Mapakshi, Y Natarajan, M Chayanupatkul, P A Richardson, L Li, R Desiderio, A P Thrift, S M Asch, J Chu and H B El-Serag. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 155: 1828-1837 e1822, 2018.
  - 7) Tateishi R, K Uchino, N Fujiwara, T Takehara, T Okanoue, M Seike, H Yoshiji, H Yatsushashi, M Shimizu, T Torimura, M Moriyama, I Sakaida, H Okada, T Chiba, M Chuma, K Nakao, H Isomoto, Y Sasaki, S Kaneko, T Masaki, K Chayama and K Koike. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol*, 54: 367-376, 2019.
  - 8) Kasuga M, K Ueki, N Tajima, M Noda, K Ohashi, H Noto, A Goto, W Ogawa, R Sakai, S Tsugane, N Hamajima, H Nakagama, K Tajima, K Miyazono and K Imai. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer. *Cancer Sci*, 104: 965-976, 2013.
  - 9) Basaranoglu M, N Turhan, A Sonsuz and G Basaranoglu. Mallory-Denk Bodies in chronic hepatitis. *World J Gastroenterol*, 17: 2172-2177, 2011.
  - 10) Marengo A, R I Jouness and E Bugianesi. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis*, 20: 313-324, 2016.
  - 11) Angulo P, D E Kleiner, S Dam-Larsen, L A Adams, E S Bjornsson, P Charatcharoenwitthaya, P R Mills, J C Keach, H D Lafferty, A Stahler, S Hafliadottir and F Bendtsen. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 149: 389-397 e310, 2015.
  - 12) Dulai P S, S Singh, J Patel, M Soni, L J Prokop, Z Younossi, G Sebastiani, M Ekstedt, H Hagstrom, P Nasr, P Stal, V W Wong, S Kechagias, R Hultcrantz and R Loomba. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 65: 1557-1565, 2017.
  - 13) Ekstedt M, H Hagstrom, P Nasr, M Fredrikson, P Stal, S Kechagias and R Hultcrantz. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*, 61: 1547-1554, 2015.
  - 14) Musso G, R Gambino, M Cassader and G Pagano. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 43: 617-649, 2011.
  - 15) Targher G, C D Byrne, A Lonardo, G Zoppini and C Barbui. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*, 65: 589-600, 2016.
  - 16) Rinella M and M Charlton. The globalization of non-alcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology*, 64: 19-22, 2016.
  - 17) Okanoue T, T Shima, Y Mitsumoto, A Umemura, K Yamaguchi, Y Itoh, M Yoneda, A Nakajima, E Mizukoshi, S Kaneko and K Harada. Novel artificial intelligent/neural network system for staging of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*, 51: 1044-1057, 2021.
  - 18) Taylor-Weiner A, H Pokkalla, L Han, C Jia, R Huss, C Chung, H Elliott, B Glass, K Pethia, O Carrasco-Zevallos, C Shukla, U Khettry, R Najarian, R Taliano, G M Subramanian, R P Myers, I Wapinski, A Khosla, M Resnick, M C Montalto, Q M Anstee, V W Wong, M Trauner, E J Lawitz, S A Harrison, T Okanoue, M Romero-Gomez, Z Goodman, R Loomba, A H Beck and

- Z M Younossi. A Machine Learning Approach Enables Quantitative Measurement of Liver Histology and Disease Monitoring in NASH. *Hepatology*, 74: 133-147, 2021.
- 19) Kozumi K, T Kodama, H Murai, S Sakane, O Govaere, S Cockell, D Motooka, N Kakita, Y Yamada, Y Kondo, Y Tahata, R Yamada, H Hikita, R Sakamori, Y Kamada, A K Daly, Q M Anstee, T Tatsumi, E Morii and T Takehara. Transcriptomics Identify Thrombospondin-2 as a Biomarker for NASH and Advanced Liver Fibrosis. *Hepatology*, 74: 2452-2466, 2021.
- 20) Lin X F, K Q Shi, J You, W Y Liu, Y W Luo, F L Wu, Y P Chen, D K Wong, M F Yuen and M H Zheng. Increased risk of colorectal malignant neoplasm in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a large study. *Mol Biol Rep*, 41: 2989-2997, 2014.
- 21) Lee Y I, Y S Lim and H S Park. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*, 27: 91-95, 2012.
- 22) Shen H, S Lipka, A Kumar and P Mustacchia. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*, 5: 440-446, 2014.
- 23) Ding W, J Fan and J Qin. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 8: 322-333, 2015.
- 24) Kim G A, H C Lee, J Choe, M J Kim, M J Lee, H S Chang, I Y Bae, H K Kim, J An, J H Shim, K M Kim and Y S Lim. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol*, 2017.
- 25) Sanna C, C Rosso, M Marietti and E Bugianesi. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers. *Int J Mol Sci*, 17: 2016.
- 26) Pinyol R, D Sia and J M Llovet. Immune Exclusion-Wnt/CTNNB1 Class Predicts Resistance to Immunotherapies in HCC. *Clin Cancer Res*, 25: 2021-2023, 2019.
- 27) Khalaf A M, D Fuentes, A I Morshid, M R Burke, A O Kaseb, M Hassan, J D Hazle and K M Elsayes. Role of Wnt/beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance. *J Hepatocell Carcinoma*, 5: 61-73, 2018.
- 28) Takahashi A, A Umemura, K Yano, S Okishio, S Kataoka, K Okuda, Y Seko, K Yamaguchi, M Moriguchi, T Okanoue and Y Itoh. Tyrosine Kinase Inhibitors Stimulate HLA Class I Expression by Augmenting the IFN $\gamma$ /STAT1 Signaling in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Front Oncol*, 11: 707473, 2021.
- 29) Pfister D, N G Nunez, R Pinyol, O Govaere, M Pinter, M Szydłowska, R Gupta, M Qiu, A Deczkowska, A Weiner, F Muller, A Sinha, E Friebe, T Engleitner, D Lenggenhager, A Moncsek, D Heide, K Stirm, J Kosla, E Kotsiliti, V Leone, M Dudek, S Yousuf, D Inverso, I Singh, A Teijeiro, F Castet, C Montironi, P K Haber, D Tiniakos, P Bedossa, S Cockell, R Younes, M Vacca, F Marra, J M Schattenberg, M Allison, E Bugianesi, V Ratzu, T Pressiani, A D' Alessio, N Personeni, L Rimassa, A K Daly, B Scheiner, K Pomej, M M Kirstein, A Vogel, M Peck-Radosavljevic, F Hucke, F Finkelmeier, O Waidmann, J Trojan, K Schulze, H Wege, S Koch, A Weinmann, M Bueter, F Rossler, A Siebenhuner, S De Dosso, J P Mallm, V Umansky, M Jugold, T Luedde, A Schietinger, P Schirmacher, B Emu, H G Augustin, A Billeter, B Muller-Stich, H Kikuchi, D G Duda, F Kutting, D T Waldschmidt, M P Ebert, N Rahbari, H E Mei, A R Schulz, M Ringelhan, N Malek, S Spahn, M Bitzer, M Ruiz de Galarreta, A Lujambio, J F Dufour, T U Marron, A Kaseb, M Kudo, Y H Huang, N Djouder, K Wolter, L Zender, P N Marche, T Decaens, D J Pinato, R Rad, J C Mertens, A Weber, K Unger, F Meissner, S Roth, Z M Jilkova, M Claassen, Q M Anstee, I Amit, P Knolle, B Becher, J M Llovet and M Heikenwalder. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*, 592: 450-456, 2021.
- 30) Inada Y, E Mizukoshi, T Seike, T Tamai, N Iida, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, K Fushimi, T Yamashita, M Honda and S Kaneko. Characteristics of Immune Response to Tumor-Associated Antigens and Immune Cell Profile in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 69: 653-665, 2019.
- 31) Kamada Y, H Takahashi, M Shimizu, T Kawaguchi, Y Sumida, H Fujii, Y Seko, S Fukunishi, K Tokushige, A Nakajima, T Okanoue and N Japan Study Group of. Clinical practice advice on lifestyle modification in the management of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: an expert review. *J Gastroenterol*, 56: 1045-1061, 2021.
- 32) Sato K, M Goshō, T Yamamoto, Y Kobayashi, N Ishii, T Ohashi, Y Nakade, K Ito, Y Fukuzawa and M Yoneda. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty

- liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*, 31: 923-930, 2015.
- 33) Akuta N, C Watanabe, Y Kawamura, Y Arase, S Saitoh, S Fujiyama, H Sezaki, T Hosaka, M Kobayashi, M Kobayashi, Y Suzuki, F Suzuki, K Ikeda and H Kumada. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun*, 1: 46-52, 2017.
- 34) Newsome P N, K Buchholtz, K Cusi, M Linder, T Okanoue, V Ratziu, A J Sanyal, A S Sejling, S A Harrison and N N Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, 384: 1113-1124, 2021.
- 35) Okuda K, A Umemura, S Umemura, S Kataoka, H Taketani, Y Seko, T Nishikawa, K Yamaguchi, M Moriguchi, Y Kanbara, J L Arbiser, T Shima, T Okanoue, M Karin and Y Itoh. Honokiol Prevents Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Cancer via EGFR Degradation through the Glucocorticoid Receptor-MIG6 Axis. *Cancers (Basel)*, 13: 2021.
- 36) Kataoka S, A Umemura, K Okuda, H Taketani, Y Seko, T Nishikawa, K Yamaguchi, M Moriguchi, Y Kanbara, J L Arbiser, T Shima, T Okanoue and Y Itoh. Honokiol Acts as a Potent Anti-Fibrotic Agent in the Liver through Inhibition of TGF-beta1/SMAD Signaling and Autophagy in Hepatic Stellate Cells. *Int J Mol Sci*, 22: 2021.
- 37) Madrigal-Matute J and A M Cuervo. Regulation of liver metabolism by autophagy. *Gastroenterology*, 2015.
- 38) Weinberg S E and N S Chandel. Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy. *Nat Chem Biol*, 11: 9-15, 2015.
- 39) Cairns R A, I S Harris and T W Mak. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*, 11: 85-95, 2011.
- 40) Font-Burgada J, S Shalapour, S Ramaswamy, B Hsueh, D Rossell, A Umemura, K Taniguchi, H Nakagawa, M A Valasek, L Ye, J L Kopp, M Sander, H Carter, K Deisseroth, I M Verma and M Karin. Hybrid Periportal Hepatocytes Regenerate the Injured Liver without Giving Rise to Cancer. *Cell*, 162: 766-779, 2015.

## 著者プロフィール



煤村 敦詩 Atsushi Umemura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学（医学部薬理学教室）教授

略歴：2000年3月 京都府立医科大学医学部卒業  
 2000年4月 京都府立医科大学研修医  
 2001年4月 済生会京都府病院内科  
 2003年4月 京都府立医科大学大学院  
 2007年4月 大阪府済生会吹田病院消化器内科  
 2011年7月 カリフォルニア大学サンディエゴ校薬理学部門研究員  
 2015年4月 京都府立医科大学消化器内科  
 2021年10月～現職

専門分野：薬理学, 腫瘍学, 消化器病学

- 主な業績：1. Kataoka S, Umemura A\*\*, Okuda K, Taketani H, Seko Y, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanbara Y, Arbiser JL, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Honokiol acts as a potent anti-fibrotic agent in the liver through inhibition of TGF- $\beta$  1/SMAD signaling and autophagy in hepatic stellate cells. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 13354, 2021.
2. Okuda K, Umemura A\*\*, Kataoka S, Yano K, Takahashi A, Okishio S, Taketani H, Seko Y, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Nakagawa H, Liu Y, Mitsumoto Y, Kanbara Y, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Enhanced antitumor effect in liver cancer by amino acid depletion-induced oxidative stress. *Front Oncol*, **11**: 758549, 2021.
3. Takahashi A, Umemura A\*\*, Yano K, Okishio S, Kataoka S, Okuda K, Seko Y, Yamaguchi K, Moriguchi M, Okanoue T, Itoh Y. Tyrosine kinase inhibitors stimulate HLA class I expression by augmenting the IFN  $\gamma$  /STAT1 signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Front Oncol*, **11**: 707473, 2021.
4. Okuda K, Umemura A\*\* Umemura S, Kataoka S, Taketani H, Seko Y, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanbara Y, Arbiser JL, Shima T, Okanoue T, Karin M, Itoh Y. Honokiol prevents non-alcoholic steatohepatitis-induced liver cancer via EGFR degradation through the glucocorticoid receptor-MIG6 axis. *Cancers (Basel)*, Mar 25; **13**, 2021.
5. He F, Antonucci L, Yamachika S, Zhang Z, Taniguchi K, Umemura A, Hatzivassiliou G, Roose-Girma M, Reina-Campos M, Duran A, Diaz-Meco MT, Moscat J, Sun B, Karin M. NRF2 activates growth factor genes and downstream AKT signaling to induce mouse and human hepatomegaly. *J Hepatol*, Jun; **72**: 1182-1195, 2020.
6. Todoric J, Antonucci L, Di Caro G, Li N, Wu X, Lytle NK, Dhar D, Banerjee S, Fagman JB, Browne CD, Umemura A, Valasek MA, Kessler H, Tarin D, Goggins M, Reya T, Diaz-Meco M, Moscat J, Karin M. Stress-activated NRF2-MDM2 cascade controls neoplastic progression in pancreas. *Cancer Cell*, **32**: 824-839.e8, 2017.
7. Umemura A, He F, Taniguchi K, Nakagawa H, Yamachika S, Font-Burgada J, Zhong Z, Subramaniam S, Raghunandan S, Duran A, Linares JF, Reina-Campos M, Umemura S, Valasek MA, Seki E, Yamaguchi K, Koike K, Itoh Y, Diaz-Meco MT, Moscat J, Karin M. p62, Upregulated during preneoplasia, induces hepatocellular carcinogenesis by maintaining survival of stressed HCC-initiating cells. *Cancer Cell*, **29**: 935-948, 2016.
8. Zhong Z\*, Umemura A\*, Sanchez-Lopez E, Liang S, Shalpour S, Wong J, He F, Boassa D, Perkins G, Ali SR, McGeough MD, Ellisman MH, Seki E, Gustafsson AB, Hoffman HM, Diaz-Meco MT, Moscat J, Karin M. (\*; Co-first authors) NF- $\kappa$  B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria. *Cell*, **164**: 896-910, 2016.
9. Font-Burgada J, Shalpour S, Ramaswamy S, Hsueh B, Rossell D., Umemura A., Taniguchi K., Nakagawa H., Valasek M. A., Ye L., Kopp J. L., Sander M., Carter H., Deisseroth K., Verma I. M., and Karin M. Hybrid periportal hepatocytes regenerate the injured liver without giving rise to cancer. *Cell*, **162**: 766-779, 2015.
10. Umemura A., Park E. J., Taniguchi K., Lee J. H., Shalpour S., Valasek M. A., Aghajan M., Nakagawa H., Seki E., Hall M. N., and Karin M. Liver damage, inflammation, and enhanced tumorigenesis after persistent mTORC1 inhibition. *Cell Metab*, **20**: 133-144, 2014.
11. Nakagawa H\*, Umemura A\*, Taniguchi K., Font-Burgada J., Dhar D., Ogata H., Zhong Z., Valasek M. A., Seki E., Hidalgo J., Koike K., Kaufman R. J., and Karin M. (\*; Co-first authors) ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell*, **26**: 331-343, 2014.
12. Umemura A, Itoh Y, Itoh K, Yamaguchi K, Nakajima T, Higashitsuji H, Onoue H, Fukumoto M, Okanoue T, Fujita J. Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, **47**: 493-502, 2008.

\*Co-first authors \*\*Corresponding author.

