

PRESS RELEASE

2026年2月24日
理化学研究所、千葉県がんセンター
岐阜大学、東京慈恵会医科大学

前がん病変の遺伝子発現で肝発がんのリスクを予測

—肝がんの「前兆」を MYCN 遺伝子の空間特徴スコアで発見—

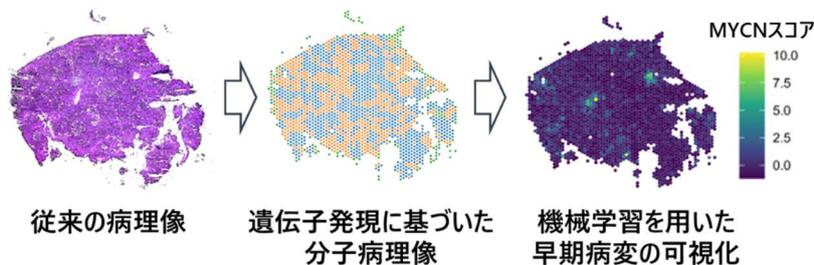
概要

理化学研究所（理研）生命医科学研究センター細胞機能変換技術研究チームの秦咸陽上級研究員、鈴木治和チームディレクター、千葉県がんセンター研究所の筆宝義隆研究所長、同進化腫瘍学研究室の末永雄介室長、岐阜大学大学院医学研究科消化器内科学の清水雅仁教授、同腫瘍病理学の富田弘之准教授、同大学医学部附属病院第一内科の白上洋平講師、東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座の古谷裕准教授らの共同研究グループは、MYCN タンパク質^[1]（以下、MYCN）が肝発がん（原発性肝がん）を促進する機能を証明し、肝発がんリスクを予測するための MYCN 遺伝子^[1]発現の空間局在性を示す空間特徴スコアを開発しました。

本研究成果を応用することで、前がん病変の分子特徴とその空間局在が明らかになり、早期介入による肝がん患者の予後や QoL^[2]の向上に貢献することが期待されます。

今回、共同研究グループは、MYCN 遺伝子をマウス肝臓に導入することで、肝腫瘍形成が促進されることを実験的に証明しました。次に、空間トランスクリプトーム解析^[3]を用いて、肝発がんモデルマウスの肝組織における MYCN 遺伝子発現の時空間的変動を追跡し、肝がん幹細胞様特徴シグナルを有する MYCN 高発現領域（「MYCN ニッチェ（niche）^[4]」）を同定しました。さらに、機械学習を用いて MYCN ニッチェの空間的特徴を数値化する「MYCN スコア」を開発し、非腫瘍組織における MYCN スコアが、肝がん再発リスクと強く相関することが明らかとなりました。

本研究は、科学雑誌『*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS)』オンライン版（2月18日付）に掲載されました。



研究概念図

背景

肝がんによる世界の死亡者数は2020年に83万人を超え^{注1)}、この20年間で約2倍に増加しました。肝がん治療後5年以内の再発率は79.0%に達すると報告されており^{注2)}、肝がんの早期発見・予防技術の開発は重要な課題となっています。肝臓は、肝実質細胞(肝細胞)に加え、それ以外の免疫細胞、線維芽細胞、血管構成細胞などの非実質細胞から構成されています。これらの異なる細胞種の間では、多様なシグナル因子を介した協調的な相互作用が働いており、この複雑な細胞間ネットワークが肝臓の機能や恒常性を維持しています。こうした細胞間相互作用によって形成される環境は「微小環境」もしくは「ニッチェ(niche)」と呼ばれます。

一方、ウイルス感染、飲酒、肥満などに起因する慢性肝障害では、肝細胞の壊死と病的再生が繰り返され、肝臓全体が発がんを促す微小環境へと変化します。このような環境下では、本来は肝細胞の修復を担う細胞増殖シグナルが持続的に活性化され、正常肝細胞の一部が、正常組織幹細胞のように自己複製能を持つ「がん幹細胞」へと変換すると考えられます。こうした細胞を起点として、肝がんが発生します。このような肝発がん微小環境は肝臓全体に広がるため、肝がん治療後に見られる多中心性(複数の部位でがんが発生する)再発の原因の一つであると考えられます。

これまでに秦上級研究員らは、肝がん再発を抑制する非環式レチノイド^[5]の応答性を規定する候補因子を網羅的に探索し、がん遺伝子 *MYCN* が非環式レチノイドの標的であることを見いだしました^{注3)}。さらに、血中 *MYCN* の定量法を開発し、血中 *MYCN* が非環式レチノイドに反応する患者を選別するバイオマーカーとして有用であることを示しました^{注4)}。*MYCN* は肝がん幹細胞に特異的に発現し、*MYCN* 遺伝子そのものに変異は認められないものの、その発現レベルが肝がんの予後と関連することが明らかになっています。一方、*MYCN* 遺伝子の発現は正常肝では低く、肝再生時、特に部分肝切除48時間後の肝細胞が活発に分裂する時期に一過性のピークを示すことが分かっています^{注5)}。これらの知見から、肝発がん微小環境における *MYCN* の遺伝子発現動態とその制御機構を解明することは、生理的な肝再生と病理的な肝発がんを区別する重要な指標となり得ると考えられました。

注1) Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-49. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)

注2) Li L, Zhang J, Liu X, et al., Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 51-58. doi: [10.1111/j.1440-1746.2011.06947.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06947.x)

注3) 2018年4月24日プレスリリース「非環式レチノイドによる *MYCN* 陽性肝がん幹細胞の排除」
https://www.riken.jp/press/2018/20180424_1/

注4) 2024年2月28日プレスリリース「肝がん予防のための患者層別化マーカーを発見」
https://www.riken.jp/press/2024/20240228_2/

注5) Qin XY, Hara M, Arner E, et al. Transcriptome Analysis Uncovers a Growth-Promoting Activity of Orosomucoid-1 on Hepatocytes. *EBioMedicine.* 2017; 24:257-266. doi: [10.1016/j.ebiom.2017.09.008](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.008)

研究手法と成果

共同研究グループは、ハイドロダイナミック法^[6]を用いて、*MYCN* を発現するトランスポゾン遺伝子導入ベクター^[7]をマウス肝臓に導入しました。しかし、この手法では *MYCN* を大量に発現させると肝細胞に細胞死が誘導され、導入細胞が体内から排除されてしまいます。そこで、細胞死を抑制する働きを持つミリスチル化 *AKT*^[8]と同時に導入することにより、*MYCN* が肝腫瘍形成に及ぼす長期的な影響を評価することが可能となりました。その結果、*MYCN* とミリスチル化 *AKT* を共発現させた群では、遺伝子導入後 50 日以内に 72%の発がん率（図 1A）および 50%の死亡率が認められました。一方、いずれか単独の遺伝子を発現させた群では明らかな異常は認められませんでした。病理組織学的解析の結果、*MYCN* により誘発された腫瘍は、がんの分化度（低くなるほど悪化しやすい）において主に中分化から低分化の肝細胞がん（HCC）であることが確認されました（図 1B）。さらに、RNA-seq 解析^[9]によりヒト HCC の遺伝子発現プロファイルと比較したところ、*MYCN* 誘発腫瘍と高い類似性を示す HCC サブタイプが同定されました。このサブタイプは、ゲノム構造は比較的安定している一方、ストレス応答や代謝異常に関連する遺伝子発現が亢進（こうしん）しており、再発率が高く、高い悪性度を示すことが示唆されました。

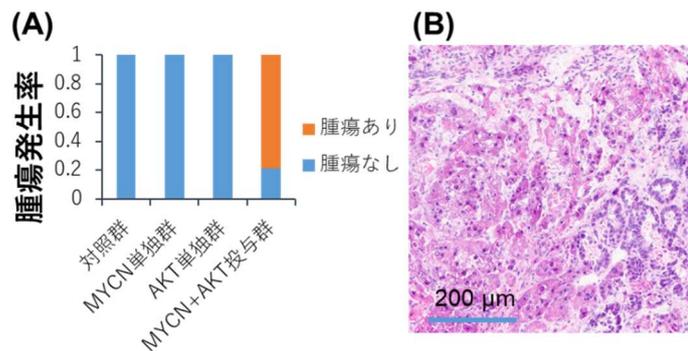


図 1 *MYCN* 過剰発現による肝発がんへの促進

(A) *MYCN* および活性化されたミリスチル化 *AKT* を発現させる遺伝子を単独もしくは同時にマウスの肝臓に導入してから 50 日後の肝臓の腫瘍発生率（発がん率）。スケールバーは 200 マイクロメートル (μm 、1 μm は 100 万分の 1 メートル)

(B) ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色による肝組織の病理組織像。索状配列を示す中分化型肝細胞がん（HCC）が主体であり、腫瘍のごく一部（1%未満）には腺管様構造を示す肝内胆管がん様成分の混在も認められる。

次に、代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）^[10]による肝発がんモデルマウスを用いて、Visium 空間トランスクリプトーム解析^[11]を行い、肝組織における発がんに伴う遺伝子発現の時空間的変動を網羅的に解析しました（図 2A）。その結果、*MYCN* 遺伝子を高発現する領域（「*MYCN* ニッチェ」）を同定しました。この領域の出現頻度は発がんの進行に伴って増加し、肝がん腫瘍マーカー *Afp* の高発現領域に空間的に隣接していることが分かりました（図 2B）。*MYCN* ニッチェでは、がん幹細胞の性質維持に関与する *Wnt*/ β -catenin 経路や、上皮間葉転換

(EMT) 関連経路が顕著に活性化しており、周囲には白血球の一種であるマクロファージの集積も認められました。さらに、炎症性マクロファージの培養上清（上澄み）が肝細胞における MYCN 発現を誘導する一方で、肝細胞における MYCN の過剰発現はマクロファージ刺激に対する応答性を低下させることが分かりました。これらの結果から、MYCN 発現と炎症反応との間に相互に影響し合うループ制御機構が存在することが明らかになりました。

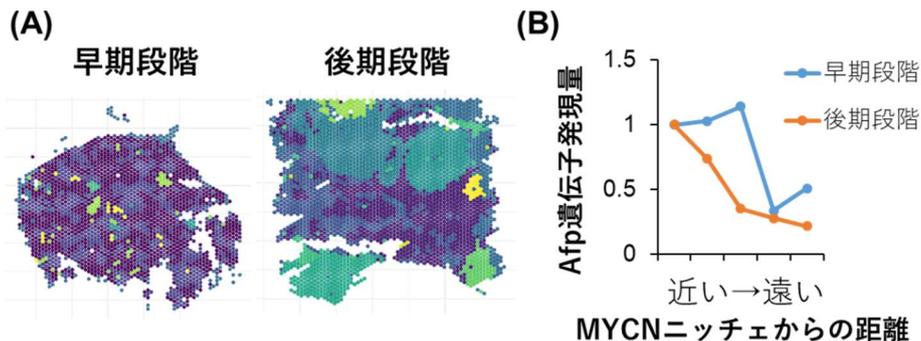


図2 肝発がん微小環境において MYCN 発現動態の追跡

(A) Visium 空間トランスクリプトーム解析で得られた遺伝子発現プロファイルに基づき、代謝機能障害関連脂肪肝 (MASH) による肝発がんモデルマウスの早期 (16 週齢) および後期 (20 週齢) の肝組織切片上の空間クラスターを色分け (遺伝子発現の違い) して可視化した図。肝発がんの進展に伴い、緑系色で示した病理関連領域の増加が確認できる。

(B) 肝がん腫瘍マーカー Afp の発現分布図。各空間スポット (円形領域) について、最も近い MYCN ニッチェとの距離を算出し、その距離に応じて同心円状の領域に分類することで、MYCN ニッチェを中心とした Afp 発現の変化を定量的に評価した (近い→遠い)。後期段階では Afp 発現が MYCN ニッチェの中心部に集中する傾向が見られ、早期段階で形成された MYCN ニッチェが、その後の腫瘍浸潤および拡大に影響することが示唆される。

さらに、全 4,939 個の空間スポットに対し、LASSO 回帰^[12]という機械学習アルゴリズムを用いて、各スポットが MYCN ニッチェに局在しているかどうかを判別するための重要な遺伝子を抽出しました。その結果、*Gsn*、*Cryab*、*Col1a2* など、40 個の MYCN ニッチェ特徴遺伝子が同定されました。これらの特徴遺伝子とそれぞれの重要度係数を掛け合わせて統合することで、MYCN ニッチェの状態を定量的に評価する「MYCN スコア」の計算式を構築しました。この計算式をヒト HCC の遺伝子発現データベースに適用したところ、複数の肝がんコホート (一定期間にわたって継続的に追跡・観察する研究集団) において、腫瘍組織よりも、非腫瘍組織における MYCN スコアが肝がんの予後と強く相関することが明らかになりました。特に、非腫瘍組織において MYCN ニッチェ様の発がん微小環境が存在する場合、将来的に肝がんが再発しやすいことが示されました (図 3)。

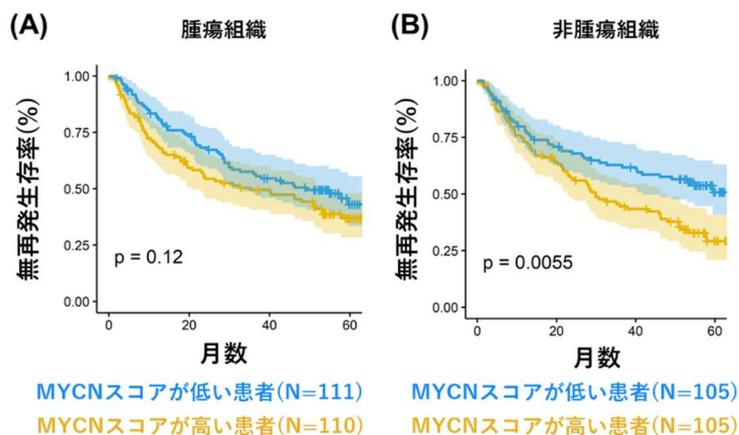


図3 MYCN 遺伝子発現の空間特徴スコアと肝がん再発との関連

(A) 肝がん腫瘍組織の遺伝子発現プロファイルから算出した MYCN スコアに基づき、MYCN スコアが高い患者（110 症例；黄色）と MYCN スコアが低い患者（111 症例；水色）の間には、肝がんの再発率に有意な差がないことが分かる。

(B) 非腫瘍組織の遺伝子発現プロファイルから算出した MYCN スコアに基づき、MYCN スコアが高い患者（105 症例；黄色）の再発率は、MYCN スコアが低い患者（105 症例；水色）より、有意に高い（無再発生存率が低い）ことが分かる。

p：偶然にそのようなことが起こる確率のことで統計学的有意差を示す指標。数値が低いほど有意水準が高いことを表す。

今後の期待

本研究により、発がん前の状態における MYCN 発現の動態が、将来的な発がんリスクを予測し得ることが示されました。さらに、がん発生の母地（発生場所）となる微小環境を反映する遺伝子発現動態を指標にするという研究概念を提案しました。この指標を応用することで、さまざまな上皮性腫瘍や固形がんの病態解明に対する新たな切り口となることが期待されます。

「がん研究 10 か年戦略（第 5 次）」^[13]では、早期診断・早期介入による「がん予防」の重要性が強調されています。今後、本研究がさらに進展することで、疾患前段階・超早期にがんの予測・予防ができる社会の実現への貢献が期待されます。

論文情報

<タイトル>

Oncogenic function and transcriptional dynamics of MYCN in liver tumorigenesis

<著者名>

Xian-Yang Qin, Yali Xu, Hricha Mishra, Yohei Shirakami, Shiou-Hwei Yeh, Chiao-Ling Li, Kazushi Numata, Yusuke Suenaga, Feifei Wei, Reiko Ando, Hajime Nishimura, Erina Furuhashi, Shiori Maeda, Yutaka Furutani, Kaori Yanaka, Masahiro Yamamoto, Masanori Goto, Akira Takasawa, Yuji Nishikawa, Hiroyuki Tomita, Luc Gailhouse, Tomokazu Matsuura, Pei-Jer Chen, Masahito Shimizu, Yoshitaka Hippo, Harukazu Suzuki

<雑誌>

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
(PNAS)

<DOI>

[10.1073/pnas.2521923123](https://doi.org/10.1073/pnas.2521923123)

補足説明

[1] MYCN タンパク質、MYCN 遺伝子

MYCN（ミックエヌ）タンパク質は、特定の DNA 配列に結合して標的遺伝子の発現を制御する転写因子 MYC ファミリーの一つ。細胞の増殖や分化、代謝などの重要な生命活動を調節する。MYCN 遺伝子はこの MYCN タンパク質をコードしており、神経芽腫をはじめとするさまざまながんで異常な活性化や増幅が見られ、がん遺伝子として知られる。

[2] QoL

病気の有無だけでなく、日常生活の過ごしやすさ、身体的・精神的な快適さ、社会生活を含めた総合的な暮らしの質を表す概念。QoL は Quality of Life の略。

[3] 空間トランスクリプトーム解析

組織切片上で遺伝子発現（トランスクリプトーム）を測定し、その発現情報を組織内の位置情報と対応付けて解析できる技術。これにより、「どの遺伝子が、組織のどの場所で発現しているか」を地図のように可視化することができる。

[4] ニッチェ (niche)

周囲の細胞や環境から影響を受けながら、特定の細胞が性質や機能を維持している微小環境。

[5] 非環式レチノイド

世界初の肝がん再発化学予防候補薬（開発コード名は NIK-333）として第Ⅲ相臨床試験を実施してきたが、承認には至っていない。非環式レチノイドが作用する肝がん幹細胞の特異的分子標的の解明は重要な課題になっている。

[6] ハイドロダイナミック法

大量の DNA 溶液を短時間で静脈投与することにより、遺伝子を主に肝細胞へ効率よく導入する方法。

[7] トランスポゾン遺伝子導入ベクター

ゲノム上を移動できる「トランスポゾン（転移因子）」の仕組みを利用して、目的の遺伝子を細胞のゲノムに組み込む遺伝子導入技術。

[8] ミリスチル化 AKT

AKT タンパク質の N 末端にミリスチン酸（脂肪酸）が付加されることで、AKT が細胞膜に恒常的に局在し、外部シグナルがなくても持続的に活性化された状態の AKT を指す。細胞の生存や増殖、脂質代謝を促進する働きがある。

[9] RNA-seq 解析

細胞や組織から取り出した RNA の配列を次世代シーケンサーで網羅的に読み取り、どの遺伝子がどの程度発現しているかを高精度に定量する解析手法。

[10] 代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH)

肥満や糖尿病、脂質異常症などの代謝異常を背景に、肝臓に脂肪が蓄積し、線維化、大滴性の脂肪滴、壊死・炎症所見、肝細胞の風船様膨化、核空胞化、脂肪肉芽腫、胞体内凝集傾向などが見られる。進行すると肝線維化や肝硬変、肝がんへと発展することがある。

[11] Visium 空間トランスクリプトーム解析

空間トランスクリプトーム解析の代表的なプラットフォームで、専用スライド上には直径約 55 マイクロメートルの円形領域 (空間スポット) が配置されており、組織構造を保ったまま各スポットに含まれる複数細胞由来の遺伝子発現を取得できる。

[12] LASSO 回帰

機械学習において、多数の説明変数の中から重要な要素を自動的に選択しながら予測モデルを構築する統計手法。遺伝子発現データのように説明変数が非常に多い場合には過学習が生じやすいが、LASSO 回帰では影響の小さい変数の係数を 0 に縮小することで、重要な遺伝子のみを用いた解析や予測が可能となる。LASSO は Least Absolute Shrinkage and Selection Operator の略。

[13] がん研究 10 か年戦略 (第 5 次)

令和 6 年度 (2024 年度) からの 10 年間にわたり推進するがん研究の基本方針と具体的な研究項目をまとめた国家戦略。内閣府を中心に、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の連携により策定され、がん研究を総合的かつ計画的に進めることを目指している。がん予防・早期診断、診断・治療法の開発、がんとの共生に資する研究などが重点的に掲げられており、がん対策全般の強化を図るものである。がん研究 10 か年戦略 (第 5 次) : <https://www.mhlw.go.jp/content/001184438.pdf>

共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

細胞機能変換技術研究チーム

上級研究員	秦 咸陽	(シン・カンヨウ / Qin Xian-Yang)
チームディレクター	鈴木治和	(スズキ・ハルカズ)
国際プログラム・アソシエイト (研究当時)	キョ・ガレイ	(Xu Yali)
研究パートタイマー II	ミシラ・リチャ	(Mishra Hricha)
人材派遣職員	西村 創	(ニシムラ・ハジメ)
テクニカルスタッフ I	降籬絵里奈	(フルハタ・エリナ)
テクニカルスタッフ I	前田紫緒里	(マエダ・シオリ)

千葉県がんセンター

研究所

研究所長	筆宝義隆	(ヒツポウ・ヨシタカ)
------	------	-------------

進化腫瘍学研究室
室長 末永雄介 (スエナガ・ユウスケ)

岐阜大学

大学院 医学研究科

消化器内科学

教授

清水雅仁 (シミズ・マサヒト)

腫瘍病理学

准教授

富田弘之 (トミタ・ヒロユキ)

医学部附属病院 第一内科

講師

白上洋平 (シラカミ・ヨウヘイ)

東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座

准教授

古谷 裕 (フルタニ・ユタカ)

研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）肝炎等克服実用化研究事業「がん幹細胞遺伝子の発現動態の追跡を基軸とした肝がんの病態解明と創薬研究（研究代表者：秦咸陽）」、同医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業「肝がんに対する MYCN/NCYM 標的治療薬の開発（研究代表者：筆宝義隆、研究分担者：秦咸陽）」、科学技術振興機構（JST）日 ASEAN 科学技術・イノベーション協働連携事業（NEXUS）「アジアにおける肝がんサブタイプを反映したオルガノイドパネルの構築（研究代表者：筆宝義隆、研究分担者：秦咸陽）」などによる助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター

細胞機能変換技術研究チーム

上級研究員 秦 咸陽 (シン・カンヨウ/Qin Xian-Yang)

チームディレクター 鈴木治和 (スズキ・ハルカズ)

Tel: 045-503-9222 (秦) Fax: 045-503-9216 (秦)

Email: xyqin@riken.jp (秦)

千葉県がんセンター

研究所

研究所長

筆宝義隆 (ヒッポウ・ヨシタカ)

進化腫瘍学研究室

室長

末永雄介 (スエナガ・ユウスケ)

岐阜大学

大学院医学研究科

消化器内科学

教授

清水雅仁 (シミズ・マサヒト)

腫瘍病理学

准教授 富田弘之 (トミタ・ヒロユキ)
医学部附属病院 第一内科
講師 白上洋平 (シラカミ・ヨウヘイ)

東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座
准教授 古谷 裕 (フルタニ・ユタカ)

<発表者のコメント>

遺伝子発現の変化は、発がんの「現場」である微小環境の状態をリアルタイムに反映します。本研究は、こうした微小環境の状態が、がんの発生を左右することを示しました。機械学習で捉えた空間特徴スコアを手がかりに、がんを生み出す環境の仕組みをさらに解き明かしていきたいと思います。(秦 咸陽)

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当
Tel: 050-3495-0247
Email: ex-press@ml.riken.jp

千葉県がんセンター 事務局 医事経営課
Tel: 043-264-5431
Email: kenkyujimu@chiba-cc.jp

岐阜大学 総務部 広報課 広報グループ
Tel: 058-293-3377
Email: kohositu@t.gifu-u.ac.jp

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課
Tel: 03-5400-1280
Email: koho@jikei.ac.jp
