

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07788

研究課題名(和文)腸内細菌叢の網羅的解析による肝細胞癌での抗PD-1抗体の治療効果予測因子の探索

研究課題名(英文)The investigation of factors influencing on therapeutic effect of anti-PD-1 antibody therapy for hepatocellular carcinoma by comprehensive analysis of intestinal flora

研究代表者

鳥村 拓司(Torimura, Takuji)

久留米大学・付置研究所・客員教授

研究者番号：60197986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：マウス腫瘍モデルでは抗PD-L1抗体+抗VEGF抗体群で腫瘍体積が有意に低値を示した。シンバイオティクス摂取群でも同様であった。シンバイオティクスの摂取によって、菌叢構成が変動した。臨床研究では、平均生存期間は13.7ヶ月であった。制御群(CR+PR;n=23)、非制御群(SD+PD;n=8)間で菌叢の多様性に差がなかった。AcidominococcaceaeとMonoglobaceaeは有意に制御群で多かった。Erysipelatoclostridiaは非制御群で有意に多かった。Akermansiaceaeが多い症例では有意に無増悪生存期間と全生存期間が延長していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回マウス肝癌モデルを用いた検討では、シンバイオティクスを投与すると腸内細菌叢が変化し、抗PD-L1抗体+抗VEGF抗体の抗腫瘍効果が有意差はないものの増強した。臨床研究においては、抗PD-L1抗体+抗VEGF抗体を用いた治療を行った症例において、Akermansiaceaeが多い症例では有意に無増悪生存期間と全生存期間が延長していた。以上の結果から、進行肝細胞癌において、将来的に腸内細菌叢を変化させることで免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療効果を増強できる可能性が示唆された。本研究は、進行肝細胞癌の予後改善に繋がる意義のある研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In mouse tumor model, anti-PD-L1 antibody and anti-VEGF antibody treatment significantly suppressed tumor growth. In symbiotics administrated group, anti-PD-L1 antibody and anti-VEGF antibody treatment also suppressed tumor growth. Administration of symbiotics changed the composition of bacterial flora in mouse colon.

In clinical trial, median survival time of all 34 patients with hepatocellular carcinoma treated with Atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) and bevacizumab (anti-VEGF antibody) was 13.7 months. There was no significant difference in diversity of bacterial flora between responder group(CR+PR) and non-responder group(SD+PD). In responder group, Acidominococcaceae and Monoglobaceae were significantly increased. On the other hand, Erysipelatoclostridia was significantly increased in non-responder group. Overall survival and progression free survival were significantly prolonged in HCC patients with Akermansiaceae-rich bacterial flora.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝細胞癌 腸内細菌叢 免疫チェックポイント阻害剤 抗腫瘍効果 血管新生抑制 シンバイオティクス

## 1. 研究開始当初の背景

1992年の本庶佑教授らによるT細胞におけるProgrammed cell death 1の発見から始まった免疫チェックポイント阻害剤の開発の結果、まったく新しい癌免疫療法が多くの癌腫で確立され、肝細胞癌においても抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用療法が切除不能進行肝細胞癌の第一選択薬となっている。

近年、肝細胞癌の発生や進展と宿主側の因子、とくに腸内細菌叢との関連を示唆する報告が認められている。さらに、腸内細菌叢と癌免疫療法の治療効果との関連性が注目され、悪性黒色腫等においては、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が腸内細菌叢の違いにより異なることが報告されている。

肝細胞癌においては腸内細菌叢と腫瘍免疫の関係に関する研究は全くと言っていいほど行われていない。腸内細菌叢と腫瘍組織における免疫応答との関連を明らかにすることは、今後、進行肝細胞癌の治療において重要な役割を果たすことが期待される免疫チェックポイント阻害剤の一層の抗腫瘍効果を引き出す治療法を開発する上で非常に重要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト肝細胞癌症例における糞便中に含まれる腸内細菌叢を解析することで、抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用療法の治療効果予測因子を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

### I. 肝細胞癌症例における腸内細菌叢の解析

肝細胞癌症例における抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用療法による抗腫瘍効果の予測因子を同定する

- 1) 切除不能進行肝細胞癌症例(34例)の抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用療法開始前、治療後3か月目の便、血液を採取し凍結保存する。
- 2) 治療後3か月目にEOB-MRIもしくはDynamic CTにて治療効果評価(mRECIST)。および副作用の評価を行う。
- 3) 採取した便からDNAを調節した後、YIF-SCANを用いて便中の総菌数を算出する。次に便中のDNAのPCR産物を次世代シーケンサー(MiSeq)にてシーケンスしてメタ16S解析を行う。
- 4) 腸内細菌叢と治療効果(CR+PR, SD, PD), Time to progression, Overall survivalとの関係を検討し、抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用療法による抗腫瘍効果の予測因子を明らかにする。

II. マウス肝細胞がんモデルにおける免疫チェックポイント阻害剤と微生物素材の併用効果の検討

- 1) マウスの肝臓左葉にPBS (-)に懸濁したHep-55.1C細胞 $2 \times 10^6$ 個を移植して、同所同種移植モデル(Syngeneic orthotopic model)を作製
- 2) シンバイオティックスの作成; 乳酸菌シロタ株 LcS 及びビフィズス菌 BY 株 BbrY 懸濁液については、菌体を pH7.0 に調整した動物投与用リキッドジェル (MediDrop® Sucralose, ClearH2O 社; 溶媒 1) に懸濁し、使用時まで暗所に低温保存した
- 3) 観察及び抗腫瘍効果の評価; 一般状態は投与日に確認した。Day 24 に肝臓を採材し、

腫瘍体積及び肝重量を測定して抗腫瘍効果を判断した。

- 4) 糞便の菌叢解析； Day -1, Day 9, Day 23 にマウスの自然排泄直後の糞便を採取した。採取した糞便から抽出した DNA を鋳型として、16S rRNA 遺伝子の V4 領域を PCR により増幅した。PCR には TB Green Premix ExTaq II とアダプター配列を付与した 515F プライマー及び 806R プライマーを用いた。得られた PCR 産物を Agencourt AMPure XP により精製し、Quant-iT PicoGreen dsDNA Reagent and Kits を用いて DNA 濃度を測定した。各サンプルの DNA 量が等しくなるように混合した後、MiSeq システムによりシーケンシングを行い 16S rRNA 遺伝子配列データを得た。続いて QIIME2 を用いてリード数、系統分類、系統樹のデータを得た。系統の分類には silva138.1 版を用いた。以降のデータ解析には R (ver.4.0.5) を用いた。各データの読み込みには qza\_to\_phyloseq 関数を用いた。Estimate\_richness 関数を用いて、 $\alpha$  多様性指数として Shannon index と Observed features の数値を算出した。Tax\_glom 関数を用いて、科レベルの占有率データを得た。
- 5) 統計解析；腫瘍体積及び肝重量の群間比較は t 検定を行った。糞便の菌叢解析については、R (ver.4.0.5) を用いた。 $\beta$  多様性の比較は、PERMANOVA 解析を行った。 $\alpha$  多様性の指標及び菌科の占有率について、群間の比較は Wilcoxon の順位和検定を行った。 $\alpha$ 、 $\beta$  多様性及び占有率の比較については、検定の多重性を考慮し、日付け毎に p.adjust 関数による Bonferroni 法もしくは Benjamini-Hochberg 法によって p 値を補正した。

研究成果

## 1. 基礎研究

### 1) 抗腫瘍効果の評価

Day 24 における腫瘍体積を測定し、試験群間で比較した (n=5~6)。各試験群の腫瘍体積を図 1 に示す。それぞれの腫瘍体積の平均値は Control VT(無治療)  $1.562 \pm 0.28 \text{ cm}^3$ 、Control AB(抗体治療群)  $0.606 \pm 0.09 \text{ cm}^3$ 、Synbiotics VT(Synbiotics のみ)  $1.173 \pm 0.35 \text{ cm}^3$ 、Synbiotics AB(Synbiotics+抗体治療)  $0.339 \pm 0.14 \text{ cm}^3$  であった。有意差解析において、Control VT と比較して Control AB では腫瘍体積が有意に低値を示した。シンバイオティクス摂取群でも同様に、Synbiotics VT と比較して Synbiotics AB で腫瘍体積が有意に低値を示した。一方、Control VT と Synbiotics VT 及び Control AB と Synbiotics AB の腫瘍体積に有意な差はなかった。

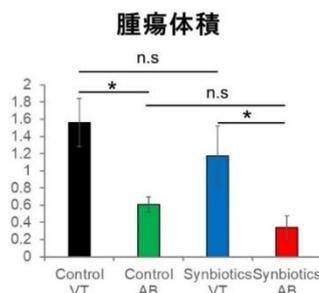


図 1

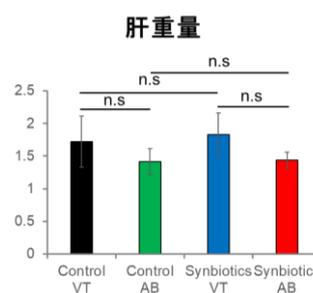


図 2

Day 24 における肝重量を測定し、試験群間で比較した (n=5~6)。各試験群の肝重量を図

2 に示す。各群の肝重量の平均値は Control VT  $1.72 \pm 0.39$  g、Control AB  $1.41 \pm 0.20$  g、Synbiotics VT  $1.83 \pm 0.32$  g、Synbiotics AB  $1.44 \pm 0.12$  g であった。有意差解析において、いずれの試験群の肝重量に有意な差は認められなかった(図 2)。

## 2) 糞便の菌叢解析

Synbiotics 摂取及び抗 PD-L1 抗体と抗 VEGF 抗体の投与による腸内細菌叢構成への影響について調べるために、最初に Bray-Curtis 指標を用いた非多次元尺度法 (NMDS) によって各個体の腸内細菌叢の類似度を比較した。NMDS の配置図を図 3 に示す。Hep-55.1C 細胞移植前日 (Day -1) から解剖日前日 (Day 23) までの全ての採糞時点において、Synbiotics 摂取による菌叢構成変化が認められた。さらに、PERMANOVA 解析においても全ての採糞時点について、Synbiotics 摂取群と非摂取群の菌叢構成に有意な差が認められた ( $p < 0.05$ )。一方で、抗 PD-L1 抗体と抗 VEGF 抗体による菌叢構成の変化は認められなかった。続いて  $\alpha$  多様性について調べた。Shannon index と Observed features を図 3 に示す。Synbiotics 摂取群と非摂取群を比べると、Day -1 と Day 23 の Observed features の値がシンバイオティクス摂取群よりも非摂取群の方が高かった (図 3A)。各試験群について比較すると、Day -1 において Control VT の Shannon index と Observed features の値が Synbiotics VT 及び Synbiotics AB よりも高かった。また、Day 23 において Control VT の Observed features の値が Synbiotics AB よりも高く、Control AB の Observed features の値が Synbiotics VT 及び Synbiotics AB よりも高かった (図 3B)。

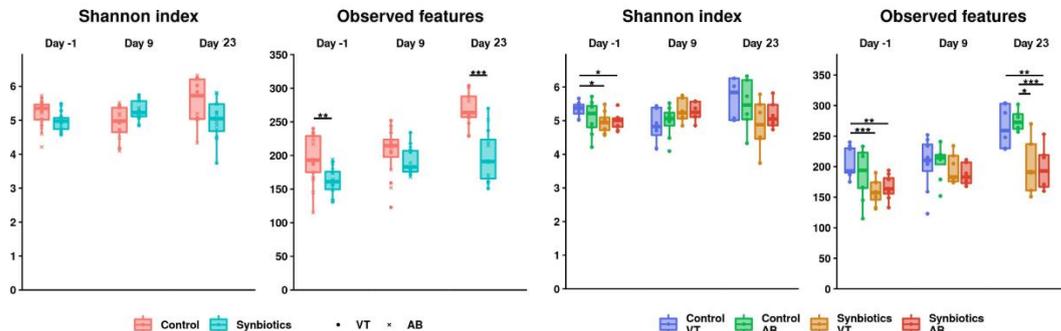


図 3A

図 3B

Synbiotics の摂取及び抗 PD-L1 抗体と抗 VEGF 抗体の投与による科レベルの占有率の変動について調べた。Synbiotics の摂取によって、Day -1、Day 9、Day 23 の全ての時点において *Bifidobacteriaceae* 科と *Prevotellaceae* 科の占有率の上昇及び *Bacteroidaceae* 科の占有率の低下が認められた (図 4)。

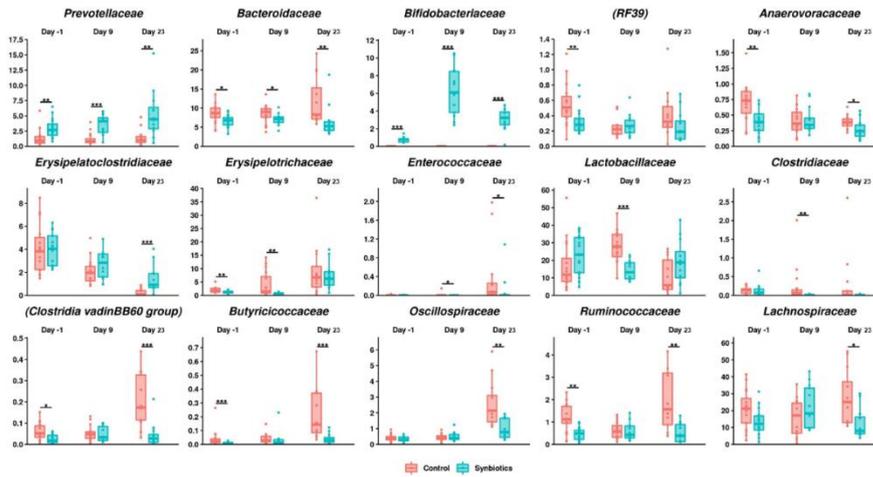


図 4

臨床研究に関しては、34 例の登録症例の平均生存期間は、13.7 ヶ月であった。制御群 (CR+PR; n=23)、非制御群 (SD+PD; n=8) 間での菌叢の比較では、多様性には差がなかった (図 5)。

α多様性 (個体内の多様性)

β多様性 (個体間の差)

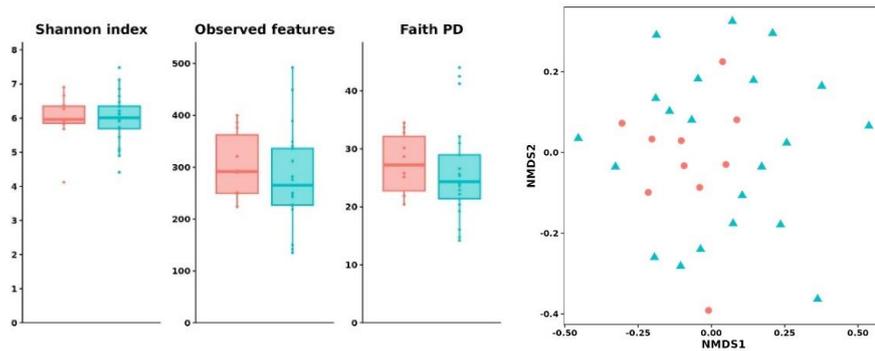
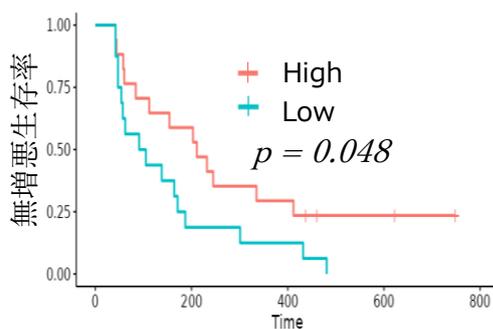


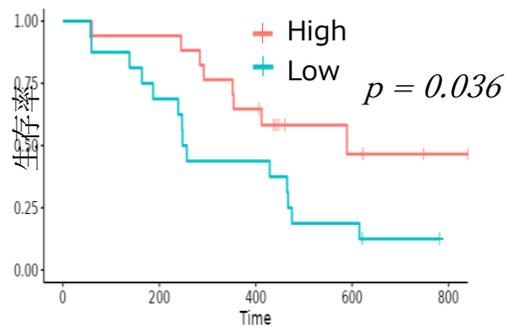
図 5

菌の占有率では Akkermansiaceae, Coriobacteriaceae が制御群で多い傾向があり、Acidominococcaceae と Monoglobaceae は有意に多かった。Erysipelatoclostridiaceae は非制御群で有意に多かった。Akkermansiaceae が多い症例では優位に無増悪生存期間と全生存期間が延長していた (図 6)。また、治療期間中に菌多様性の有意な変化は観察されなかった。

図 6



HR=0.48 (0.23-



HR=0.40 (0.17-

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Ueshima K, Tani J, Kuzuya T, Kasai K, Kooka Y, Hiraoka A, Sugimoto R, Yonezawa T, Tanaka S, Deguchi A, Shimose S, Shirono T, Sakai M, Suzuki H, Moriyama E, Koga H, Torimura T, Kawaguchi T, New Fp Study Group, Kurume Liver Cancer Study Group of Japan.	4. 巻 14
2. 論文標題 The Clinical Impact of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy New-FP for Hepatocellular Carcinoma with Preserved Liver Function.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers.	6. 最初と最後の頁 4873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14194873.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirono T, Iwamoto H, Niizeki T, Shimose S, Kajiwara A, Suzuki H, Kamachi N, Noda Y, Okamura S, Nakano M, Kuromatsu R, Murotani K, Koga H, Torimura T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Durable complete response is achieved by balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Communications.	6. 最初と最後の頁 2594-2604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.2016.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimose S, Hiraoka A, Tanaka M, Iwamoto H, Tanaka T, Noguchi K, Aino H, Yamaguchi T, Itano S, Suga H, Niizeki T, Moriyama E, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Deterioration of liver function and aging disturb sequential systemic therapy for unresectable hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports.	6. 最初と最後の頁 17018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-21528-2.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimose S, Hiraoka A, Casadei-Gardini A, Tsutsumi T, Nakano D, Iwamoto H, Tada F, Rimini M, Tanaka M, Torimura T, Suga H, Ohama H, Burgio V, Niizeki T, Moriyama E, Suzuki H, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Nakano M, Kuromatsu R, Koga H, Kawaguchi T.	4. 巻 53
2. 論文標題 The Beneficial Impact of MAFLD on Lenvatinib Treatment in Patients with Non-viral Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research.	6. 最初と最後の頁 104-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13843.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimose S, Hiraoka A, Nakano M, Iwamoto H, Tanaka M, Tanaka T, Noguchi K, Aino H, Ogata K, Kajiwara M, Itano S, Yokokura Y, Yamaguchi T, Kawano H, Matsukuma N, Suga H, Niizeki T, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Kawaguchi T, Koga H, Torimura T	4. 巻 10
2. 論文標題 "First-line sorafenib sequential therapy and liver disease etiology for unresectable hepatocellular carcinoma using inverse probability weighting: A multicenter retrospective study"	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 8530-8541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4367.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimose S, Iwamoto H, Tanaka M, Niizeki T, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Suga H, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Noguchi K, Koga H, Torimura T	4. 巻 13
2. 論文標題 Alternating Lenvatinib and Trans-Arterial Therapy Prolongs Overall Survival in Patients with Inter-Mediate Stage HepatoCellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13010160.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Shimose S, Shirono T, Nakano M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Sakai M, Suzuki H, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Koga H, Torimura T, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Survival Benefit of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy over Sorafenib in the Treatment of Locally Progressed Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13040646.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto H, Shimose S, Noda Y, Shirono T, Niizeki T, Nakano M, Okamura S, Kamachi N, Suzuki H, Sakai M, Kajiwara A, Itano S, Tanaka M, Yamaguchi T, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T and on behalf of The Kurume Liver Cancer Study Group of Japan	4. 巻 13
2. 論文標題 Initial Experience of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13112786.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Niizeki T, Iwamoto H, Shirono T, Shimose S, Nakano M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Hiroyuki S, Sakai M, Kuromatsu R, Koga H and Torimura T	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical Importance of Regimens in Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13174450.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakano M, Kuromatsu R, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Koga H, Torimura T, Kurume Liver Cancer Study Group of Japan	4. 巻 6
2. 論文標題 Immunological inflammatory biomarkers as prognostic predictors for advanced hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 100020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esmoop.2020.100020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Rapposelli IG, Shimose S, Okamura S, Nakano M, T	4. 巻 6
2. 論文標題 Association between the Albumin-Bilirubin (ALBI) Score and Severity of Portoplmonary Hypertension (PoPH): A Data-mining Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 100190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esmoop.2021.100190.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 6Kawaguchi T, Yoshio S, Sakamoto Y, Hashida R, Koya S, Hirota K, Nakano D, Yamamura S, Niizeki T, Matsuse H, Torimura T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of Decorin on the Physical Function and Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 E936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9040936.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto Hideki, Suzuki Hiroyuki, Shimose Shigeo, Niizeki Takashi, Nakano Masahito, Shirono Tomotake, Okamura Shusuke, Noda Yu, Kamachi Naoki, Nakamura Toru, Masuda Atsutaka, Sakaue Takahiko, Tanaka Toshimitsu, Nakano Dan, Sakai Miwa, Yamaguchi Taizo, Kuromatsu Ryoko, Koga Hironori, Torimura Takuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Weekends-Off Lenvatinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Improves Therapeutic Response and Tolerability Toward Adverse Events	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1010 ~ 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12041010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimose S, Kawaguchi T, Iwamoto H, Tanaka M, Miyazaki K, Ono M, Niizeki T, Shirono T, Okamura S, Nakano M, Suga H, Yamaguchi T, Yokokura Y, Noguchi K, Koga H, Torimura T	4. 巻 12
2. 論文標題 Controlling Nutritional Status (CONUT) Score is Associated with Overall Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib: A Multicenter Cohort Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 E1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12041076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 14Nakano M, Kuromatsu R, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Koga H, Torimura T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Primary Treatment with Molecular-Targeted Agents for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-matching Analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications.	6. 最初と最後の頁 1218-1228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1535.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimose S, Kawaguchi T, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Tanaka M, Koga H, Torimura T	4. 巻 19
2. 論文標題 Indication of suitable transarterial chemoembolization and multikinase inhibitors for intermediate stage hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2667-2676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimose S, Kawaguchi T, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Tanaka M, Koga H, Torimura T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Indication of Suitable Transarterial Chemoembolization and Multikinase Inhibitors for Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Onco Lett.	6. 最初と最後の頁 2667-2676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11399.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimose S, Kawaguchi T, Iwamoto H, Tanaka M, Miyazaki K, Ono M, Niizeki T, Shirono T, Okamura S, Nakano M, Suga H, Yamaguchi T, Yokokura Y, Noguchi K, Koga H, Torimura T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Controlling Nutritional Status (CONUT) Score Is Associated With Overall Survival in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated With Lenvatinib: A Multicenter Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1076-1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12041076.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ide T, Koga H, Nakano M, Hashimoto S, Yatsunami H, Higuchi N, Nakamura M, Oeda S, Eguchi Y, Shikado S, Sakisaka S, Yoshimaru Y, Sasaki Y, Honma Y, Harada M, Seike M, Maeshiro T, Miuma S, Nakao K, Mawatari S, Ido A, Nagata K, Matsumoto S, Takami Y, Sohda T, Kakuma T, Torimura T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Direct-acting Antiviral Agents Do Not Increase the Incidence of Hepatocellular Carcinoma Development: A Prospective, Multicenter Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Int.	6. 最初と最後の頁 293-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-019-09939-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimose S, Tanaka M, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Aino H, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Kuromatsu R, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Koga H, Yokokura Y, Torimura T.	4. 巻 49
2. 論文標題 Prognostic Impact of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Combined With Radiofrequency Ablation in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Comparison With TACE Alone Using Decision-Tree Analysis After Propensity Score Matching	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 919-928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13348.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakano M, Koga H, Ide T, Kuromatsu R, Hashimoto S, Yatsuhashi H, Seike M, Higuchi N, Nakamuta M, Shakado S, Sakisaka S, Miura S, Nakao K, Yoshimaru Y, Sasaki Y, Oeda S, Eguchi Y, Honma Y, Harada M, Nagata K, Mawatari S, Ido A, Maeshiro T, Matsumoto S, Takami Y, Sohma T, Torimura T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Predictors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence Associated With the Use of Direct-Acting Antiviral Agent Therapy for Hepatitis C Virus After Curative Treatment: A Prospective Multicenter Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 2646-2653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2061.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 田中俊光、古賀浩徳、鈴木浩之、岩本英希、阪上尊彦、増田篤高、中村徹、秋葉 純、矢野博久、鳥村拓司。
2. 発表標題 抗PD-L1抗体による肝癌細胞増殖機構の解明。
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新関 敬、古賀浩徳、鳥村拓司
2. 発表標題 肝動注化学療法の適応 ~ New FP 療法の CR 予測因子からの考察 ~ .
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩本英希、古賀浩徳、鳥村拓司
2. 発表標題 肝細胞癌のレンパチニブ薬剤耐性における癌線維芽細胞の HGF-cMET シグナルの重要性
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木浩之、岩本英希、下瀬茂男、新関 敬、中野聖士、城野智毅、野田 悠、蒲池直紀、山口泰三、中村 徹、増田篤高、田中俊光、黒松亮子、古賀浩徳、鳥村拓司.
2. 発表標題 アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法開始早期の単球増加不良は治療効果不良を予測しうる
3. 学会等名 第58回日本肝癌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩本英希、鳥村拓司
2. 発表標題 肝動注化学療法はアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の奏効性を高める
3. 学会等名 第58回日本肝癌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蒲池直紀、中野聖士、鳥村拓司
2. 発表標題 切除不能進行肝細胞癌に対するレンパチニブの造影超音波検査による早期効果判定の有用性
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suzuki H, Iwamoto H, Nakamura T, Masuda A, Sakaue T, Tanaka T, Niizeki T, Okamura S, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T
2. 発表標題 Circulating IGFBP-1 provides molecular targeted agent-resistance in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下瀬茂男、新関 敬、岩本英希、城野智毅、蒲池直紀、野田 悠、岡村修祐、中野聖士、黒松亮子、古賀浩徳、鳥村拓司
2. 発表標題 BCLC B 肝細胞癌におけるレンパチニブ療法の post-progression survival 及び post treatmentの検討
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩本英希、古賀浩徳、鳥村拓司
2. 発表標題 肝細胞癌に対する肝動注化学療法 New FP 療法とソラフェニブの治療成績の多施設後ろ向き比較研究
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakano M, Kuromatsu R, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Koga H, Torimura T
2. 発表標題 Primary Treatment with Molecular-targeted Agents for Hepatocellular carcinoma: A Propensity Score-matching Analysis
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下瀬茂男、岩本英希、新関 敬、城野智毅、野田 悠、岡村修祐、古賀浩徳、鳥村拓司
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対するアテゾリズマブ,ペバシズマブ併用療法の安全性と有効性の評価-多施設共同研究-
3. 学会等名 29th JDDW (第25回日本肝臓学会大会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 城野智毅、新関 敬、岩本英希、下瀬茂男、野田 悠、岡村修祐、古賀浩徳、鳥村拓司
2. 発表標題 高齢者進行肝細胞癌に対するアテゾリズマブ及びベバシズマブ併用療法の使用経験
3. 学会等名 29th JDDW (第25回日本肝臓学会大会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwamoto H, Shimose S, Takashi N, Noda Y, Shirono T, Nakano M, Okamura S, Kamachi N, Suzuki H, Kuromatsu R, Koga H and Torimura T
2. 発表標題 "INITIAL EXPERIENCE OF ATEZOLIZUMAB PLUS BEVACIZUMAB FOR UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE"
3. 学会等名 The Liver Meeting Digital Experience 2021 (The 72th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩本英希、古賀浩徳、鳥村拓司
2. 発表標題 肝細胞癌に対する血管新生阻害剤の正常臓器血管への影響と癌血管特異的遺伝子の探索
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城野智毅、新関 敬、岩本英希、下瀬茂男、蒲池直紀、野田 悠、岡村修祐、中野聖士、黒松亮子、古賀浩徳、鳥村拓司.
2. 発表標題 肝細胞癌 (HCC) に対するBalloon-Occluded Transarterial Chemoembolization (B-TACE) とCoventional TACE (C-TACE) のTE4.
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木浩之、岩本英希、鳥村拓司
2. 発表標題 Lenvatinibは腫瘍微小環境をimmune cold からhotへと変化させる.
3. 学会等名 28th JDDW (第24回日本肝臓学会大会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下瀬茂男、新関 敬、岩本英希、城野智毅、岡村修祐、中野聖士、高田晃男、田中正俊、古賀浩徳、鳥村拓司.
2. 発表標題 TACE不応肝細胞癌に対するレンパチニブ療法とrepeated TACEの有効性の比較 傾向スコアを用いて.
3. 学会等名 28th JDDW (第24回日本肝臓学会大会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村修祐、下瀬茂男、新関 敬、蒲池直紀、野田 悠、城野智毅、岩本英希、中野聖士、黒松亮子、古賀浩徳、鳥村拓司.
2. 発表標題 造影CTにおける造影効果を含めた腫瘍因子からみたレンパチニブの治療効果について.
3. 学会等名 28th JDDW (第24回日本肝臓学会大会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koga H, Imamura Y, Nakamura T, Iwamoto H, Sakaue T, Masuda A, Tanaka T, Nakano D, Suzuki H, Yano H and Torimura T
2. 発表標題 Involvement of WNT Signaling in Two-faced Actions of Claudin-2 in Liver Cancer Cells
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shirono T, Iwamoto H, Niizeki T, Shimose S, Koga H and Torimura T
2. 発表標題 A Comparative Study of Necrosis-inducing Effect on Hepatocellular Carcinoma: Balloon-Occluded VS. Conventional Transcatheter Arterial
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakano M, Kuromatsu R, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Koga H and Torimura T
2. 発表標題 Real World Evidence of Lenvatinib in Adavanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Cohort Study
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimose S, Kawaguchi T, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Tanaka M, Koga H and Torimura T
2. 発表標題 Prognostic Indication of Transarterial Chemoembolization and Multikinase Inhibitors in Patients with Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki H, Iwamoto H, Tanaka T, Sakaue T, Masuda A, Nakamura T, Koga H and Torimura T
2. 発表標題 Lenvatinib Alters Tumor Immune Microenvironment from 'COLD' TO 'HOT' in Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計4件

1. 著者名 腸内細菌と肝細胞癌	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 3
3. 書名 腸内細菌と肝細胞癌	

1. 著者名 鳥村拓司、中野聖士、岩本英希	4. 発行年 2020年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 223
3. 書名 ラムシルマブによる肝細胞癌治療	

1. 著者名 鳥村拓司、中野聖士、岩本英希	4. 発行年 2019年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 223
3. 書名 ラムシルマブによる肝細胞癌治療	

1. 著者名 鳥村拓司、長谷川潔、泉並木、工藤正俊	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 278
3. 書名 肝癌診療マニュアル	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	光山 慶一  (Mitsuyama Keiichi)  (20200066)	久留米大学・医学部・客員教授    (37104)	
研究分担者	岩本 英希  (Iwamoto Hideki)  (40529541)	久留米大学・医学部・助教    (37104)	
研究分担者	古賀 浩徳  (Koga Hironori)  (90268855)	久留米大学・医学部・教授    (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関