

機関番号：24402
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591616
 研究課題名(和文) 多面的な分子生物学的解析による非B非C肝細胞癌発癌機構の解明と臨床応用
 研究課題名(英文) Mechanism of hepatocarcinogenesis in patients without infection of hepatitis B and C viruses by molecular biological analysis
 研究代表者
 久保 正二 (KUBO SHOJI)
 大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：80221224

研究成果の概要(和文)：当科における肝細胞癌(肝癌)切除例のうち非B非C型肝癌104例の臨床像を検討した。その結果、非B非C型肝癌では自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝炎、Budd-Chiari 症候群、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)がみられた。また、非B非C型肝癌において、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、アルコール多飲が危険因子であった。さらに、血糖コントロール不良は肝癌切除後予後不良因子であった。

研究成果の概要(英文)：The clinical characteristics of 104 patients who underwent liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC) and who did not infected with hepatitis B and C viruses. Some patients had autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis alcoholic hepatitis Budd-Chiari syndrome, and nonalcoholic steatohepatitis. The risk factors for the development of HCC include obesity, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, alcohol abuse. Unstable control of blood glucose level was an unfavorable risk factor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：肝細胞癌、B型肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、生活習慣病、肝切除

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌の多くがB型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)による慢性肝疾患を母地にして発生するが、近年、これらの肝炎ウイルスに起因しない、いわゆる非B非C型肝細胞癌の比率が上昇しつつある。これらの症例には従来よりHBVの潜在的感染、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性感染、アルコール性肝障害の関与が示されてきたが、近

年、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の関与が示されている。このように非B非C型肝細胞癌の要因は一応ではなく、種々の要因が重なりあった結果、発癌に至ると考えられるが、その詳細は不明であった。

2. 研究の目的

非B非C型肝細胞癌の要因を多面的な分子生物学的検討によって解明するとともに、そ

これらの症例の臨床的特徴を明らかにする。その結果、そこで、非B非C型肝炎ウイルスにおける肝炎ウイルスの潜在的役割、生活習慣病、糖尿病、NASHの意義、などを解明し、個々の症例における治療成績の向上を目指す。

3. 研究の方法

非B非C型肝炎細胞癌の基礎疾患の検討から発癌危険因子を同定する。その際、HBV DNAの組み込みの解析、各種遺伝子のメチル化、ミトコンドリアDNAの損傷状態などを解析する。また、その臨床像や臨床経過から非B非C型肝炎細胞癌の特徴を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 当科における非B非C型肝炎細胞癌切除例の背景因子を検討すると、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝炎、Budd-Chiari症候群、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)がみられた。また、非B非C型肝炎細胞癌において、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、アルコール多飲が危険因子であった。一部にはHBV DNAの組み込みがみられた。

(2) HCV関連肝癌のうち、インターフェロンなどによってHCVが除去された後に発見された肝癌組織では、ミトコンドリアDNAの変異が少なく、特にp16のメチル化が多くみられた。

(3) 非B非C型肝炎細胞癌の切除成績をみると、再発危険因子は切除断端陽性(5mm以内癌細胞陽性)、多発腫瘍であった。血清HBc抗体の有無による差はみられなかった。さらに、血糖コントロール不良は肝癌切除後予後不良因子であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計17件)

① Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, Furuse J, Nakamura K, Makuuchi M, for The Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan), Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version), *Hepatology Research*, 査読無, 2010, 40:686-692

② Shinkawa H, Uenishi T, Takemura S, Ohba K, Ogawa M, Ichikawa T, Kodai S, Yamamoto T, Tanaka H, Kubo S, Risk factors for postoperative recurrence of non-B non-C hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science*, 査読有, 2010, 17:291-295

③ 山口拓洋, 角谷眞澄, 泉 並木, 山口俊晴, 久保正二, 菅野健太郎, 肝癌診療ガイドライン改訂版(2009年度版)外部評価の結果, 査読無, *肝臓*, 2010, 51:591-598

④ 工藤正俊, 久保正二, 高安賢一, 坂元亨宇, 田中正俊, 猪飼伊和夫, 古瀬純司, 中村健治, 幕内雅敏, 肝癌治療効果判定基準(2009年改訂版), 査読無, *肝臓*, 2010, 51, 261-266

⑤ Hayashi T, Tamori A, Nishikawa M, Morikawa H, Enomoto M, Sakaguchi H, Habu D, Kawada N, Kubo S, Nishiguchi S, Shiomi S, Differences in molecular alterations of hepatocellular carcinoma between patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection, 査読有, *Liver International* 2009, 29: 126-132

⑥ Ichikawa T, Uenishi T, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Kodai S, Shinkawa H, Tanaka H, Yamamoto T, Tanaka S, Yamamoto S, Hai S, Shuto T, Hirohashi K, Kubo S, A simple, noninvasively determined index predicting hepatic failure following liver resection for hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 査読有, 2009, 16: 42-48

⑦ 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘, 塚本忠司, 田中宏, C型肝炎関連肝細胞癌治療におけるインターフェロン治療の臨床的意義, 査読無, *臨床外科*, 2009, 64:893-899

㊸ 上西崇弘, 西口修平, 康典利, 竹村茂二, 久保正二, インターフェロン療法による C 型肝炎関連肝細胞癌の切除成績向上, 査読無, 消化器科, 2009, 48:357-362

㊹ 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘, 田中宏, 西口修平, C 型肝炎由来肝細胞癌治療後の再発予防について, 査読無, 外科, 2009, 29: 387-393

㊺ 久保正二, 大澤政彦, 藤井英樹, 伊倉義弘, 森克仁, 絵本正憲, 上西崇弘, 河田則文, 上田真喜子, 臨床病理カンファレンス - 生活習慣病と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH), 査読無, 総合臨床, 2009, 58:517-525

㊻ Shinkawa H, Nakai T, Tamori A, Tanaka H, Takemura S, Ohba K, Uenishi T, Ogawa M, Yamamoto S, Hai S, Ichikawa T, Kodai S, Hirohashi K, Wakasa K, Kubo S, Hepatocellular carcinoma (HCC) recurring 10 years after clearance of hepatitis B surface antigen and 20 years after resection of hepatitis B virus-related HCC, 査読有, International Journal of Clinical Oncology, 2008, 13: 562-566

㊼ Uenishi T, Nishiguchi S, Tanaka S, Yamamoto T, Takemura S, Kubo S, Response to interferon therapy affects risk factors for postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma, Journal of Surgical Oncology, 査読有, 2008, 98:358-362

㊽ Tanaka H, Takemura S, Ohba K, Hai S, Ichikawa T, Kodai S, Shinkawa H, Shuto T, Hirohashi K, Kubo S, Convenience of a tape-guiding technique in different types of hepatectomy, Hepatogastroenterology, 査読有, 2008, 55: 160-163

㊾ Kubo S, Takemura S, Uenishi T, Yamamoto

T, Ohba K, Ogawa M, Hai S, Ichikawa T, Kodai S, Shinkawa H, Tanaka H, Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C, 査読有, World Journal of Surgery, 2008, 32: 632-638

㊿ 久保正二, 竹村茂一, 山本隆嗣, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川剛, 高台真太郎, 新川寛二, 塚本忠司, 田中宏, 首藤太一, 広橋一裕, 予後因子からみた C 型肝炎関連肝細胞癌切除後再発例に対する再肝切除の適応, 査読無, 消化器科, 2008, 47:85-90

㊽㊿ 久保正二, 伊倉義弘, 竹村茂一, 武田正, 西田典史, 坂口浩樹, 松岡利幸, 田中宏, 関守一, 西口修平, 広橋一裕, 上田真喜子, 臨床病理カンファレンス B 型肝炎と肝細胞癌, 査読無, 総合臨床, 2008, 57:1841-1850

㊾㊿ 久保正二, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川剛, 高台真太郎, 新川寛二, 田中宏, 広橋一裕, 大血管内進展を伴う進行再発肝細胞癌に対する外科治療, 査読無, 消化器外科, 2008, 31:161-168

[学会発表] (計 39 件)

㊽㊿㊿ 栄政之, 竹村茂一, 清田誠志, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 大畑和則, 金田和久, 野沢彰紀, 久保正二, 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に発生した混合型肝癌の 1 例, 第 72 回日本臨床外科学会総会, 2010/11/23, 横浜

㊿㊿ 上西崇弘, 竹村茂一, 清田誠志, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄政之, 浦田順久, 大畑和則, 久保正二, 肝細胞癌に対する腹腔鏡(補助下)肝切除術導入とその成績, 第 23 回日本内視鏡外科学会総会, 2010/10/18, 横浜

㊿㊿㊿ HCV 関連単発肝細胞癌におけるインターフェロン療法と再発形式の検討, 栄政之,

上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 久保正二, 第 14 回日本肝臓学会大会, 2010/10/14、横浜

④ 金田和久, 上西崇弘, 栄 政之, 浦田順久, 新川寛二, 高台真太郎, 大場一輝, 竹村茂一, 山本隆嗣, 久保正二, 非 B 非 C 肝細胞癌における非アルコール性脂肪性肝炎に関する臨床的検討, 第 14 回日本肝臓学会大会, 2010/10/14、横浜

⑤ 金田和久, 上西崇弘, 栄 政之, 浦田順久, 新川寛二, 高台真太郎, 大場一輝, 竹村茂一, 久保正二, C 型肝炎関連肝癌における HBc 抗体の臨床的意義, 第 65 回日本消化器外科学会総会, 2010/7/15, 下関

⑥ 栄 政之, 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 久保正二, 肝細胞癌切除術後 20 年以上生存した 10 例の検討, 第 46 回日本肝癌研究会 2010/7/9, 大阪

⑦ 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄 政之, 浦田順久, 久保正二, C 型肝炎関連肝細胞癌に対する根治切除術後インターフェロン療法による再発予防, 第 46 回日本肝癌研究会, 2010/7/9, 大阪

⑧ 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 大畑和則, 広橋一裕, 田中 宏, 久保正二, 巨大肝腫瘍に対する肝切除術の工夫, 第 22 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2010/5/28, 仙台

⑨ 馬場由香里, 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 久保正二, 原発性胆汁性肝硬変に発生した未分化型肝細胞癌の 1 切除例, 第 22 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2010/5/28, 仙台

⑩ 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真

太郎, 新川寛二, 栄 政之, 金田和久, 浦田順久, 久保正二, 肝硬変患者に対する腹腔鏡(補助)下肝切除術の安全性, 第 22 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2010/5/28, 仙台

⑪ 金田和久, 上西崇弘, 栄 政之, 浦田順久, 新川寛二, 高台真太郎, 大場一輝, 竹村茂一, 山本隆嗣, 塚本忠司, 田中 宏, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二, C 型肝炎関連肝細胞癌における糖尿病の臨床的意義, 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 2010/4/9, 名古屋

⑫ 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄 政之, 浦田順久, 久保正二, 肝細胞癌に対する腹腔鏡(補助)下肝切除術, 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 2010/4/9, 名古屋

⑬ 浦田順久, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄 政之, 山本隆嗣, 塚本忠司, 田中宏, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二, 多発性肝細胞癌に対する肝切除適応に関する検討, 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 2010/4/9, 名古屋

⑭ 金田和久, 上西崇弘, 栄 政之, 浦田順久, 新川寛二, 高台真太郎, 大場一輝, 竹村茂一, 久保正二, 非 B 非 C 肝癌における HBc 抗体の臨床的意義, 第 38 回日本肝臓学会西部会 2009/12/4, 鳥取

⑮ 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄 政之, 浦田順久, 小川雅生, 久保正二, 当科における肝細胞癌に対する腹腔鏡(補助)下肝切除術の導入とその経験, 第 71 回日本臨床外科学会総会, 2009/11/19, 京都

⑯ 上西崇弘, 竹村茂一, 久保正二, 術後インターフェロン療法による C 型肝炎関連肝細胞癌切除後の生命予後改善, 第 51 回日本消化器病学会大会, 2009/10/15, 京都

㉒ 久保正二, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 外科からみた肝細胞癌治療ガイドラインの再考, 第 38 回日本 IVR 学会総会, 2009/8/6, 大阪

㉓ 上西崇弘, 広橋一裕, 田中宏, 首藤太一, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 久保正二, 10 年以上生存した C 型肝炎関連肝細胞癌切除例の検討, 第 64 回日本消化器外科学会総会, 2009/7/1, 7 大阪

㉔ 久保正二, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 治療戦略を左右する画像診断の進歩 (肝), 第 64 回日本消化器外科学会総会, 2009/7/17, 大阪

㉕ 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 肝炎ウイルス病態からみた系統的肝切除の意義, 第 34 回日本外科系連合学会学術集会, 2009/6/18, 東京

㉖ 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 首藤太一, 広橋一裕, 肝炎ウイルス病態に基づく肝細胞癌治療戦略の確立-内科医との競争と協力-, 第 21 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2009/6/12, 名古屋

㉗ 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄 政之, 浦田順久, 山本隆嗣, 田中肖吾, 久保正二, 肝炎ウイルス病態を考慮したミラノ基準内 C 型肝炎関連肝細胞癌に対する治療アルゴリズム, 第 45 回日本肝臓学会総会, 2009/6/5, 神戸

㉘ 金田和久, 上西崇弘, 栄 政之, 浦田順久, 新川寛二, 高台真太郎, 大場一輝, 竹村茂一, 久保正二, 非 B 非 C 肝癌の臨床的検討, 第 95 回日本消化器病学会総会, 2009/5/9, 札幌

㉙ 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄 政之, 浦田順久, 山本隆嗣, 田中肖吾, 久保正二, 単発 C 型肝炎関連肝細胞癌に対する術後インターフェロン療法, 第 95 回日本消化器病学会総会, 2009/5/9, 札幌

㉚ 新川寛二, 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 高台真太郎, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 広橋一裕, 久保正二, 原因不明の肝細胞癌切除後の予後規定因子の検討, 第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009/4/3, 福岡

㉛ 高台真太郎, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 新川寛二, 市川剛, 山本隆嗣, 田中 宏, 広橋一裕, 松田常美, 久保正二, 肝細胞癌切除後難治性胸腹水の予測と対策, 第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009/4/3, 福岡

㉜ 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 金田和久, 栄 政之, 浦田順久, 田中 宏, 広橋一裕, 久保正二, 末広茂文, 10 cm 超の原発性肝癌に対する肝切除術の工夫第 109 回日本外科学会定期学術集会, 2009/4/3, 福岡

㉝ 上西崇弘, 竹村茂一, 久保正二, インターフェロン療法による C 型肝炎関連肝細胞癌の切除成績向上, 第 50 回日本消化器病学会大会, 2008/10/2, 東京

㉞ 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 浦田順久, 金田和久, 栄 政之, 久保正二, 肝細胞癌切除後の遠隔転移再発に対する 切除の意義, 第 12 回日本肝臓学会大会, 2008/10/2, 東京

㉟ 上西崇弘, 竹村茂一, 山本隆嗣, 大場一輝, 田中肖吾, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 久保正二, 肝細胞癌に対する腹腔鏡 (補助) 下肝切除術の安全性と有用性の検討, 第 21 回日本内視鏡外科学会総会, 2008/9/2, 横浜

㊱ 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅

生, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 田中宏, 広橋一裕, 久保正二, 授動困難な大型肝癌に対する肝切除術における工夫, 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008/7/17, 札幌

㉔ 新川寛二, 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二, 非 B 非 C 肝細胞癌切除後の予後規定因子の検討, 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008/7/17, 札幌

㉕ 市川 剛, 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 小川雅生, 高台真太郎, 新川寛二, 田中宏, 山本隆嗣, 久保正二, 障害肝における肝切除後肝不全発症の限界点予測と対策, 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008/7/17, 札幌

㉖ 林 健博, 田守昭博, 新寄真弓, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本大, 坂口浩樹, 羽生大記, 河田則文, 竹村茂一, 久保正二, 塩見 進, HCV 排除後の肝細胞癌における Occult HBV 感染の関与, 第 44 回日本肝臓学会総会, 2008/6/6, 愛媛

㉗ 竹村茂一, 市川 剛, 小川雅生, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 久保正二, 巨大肝癌に対する肝切除術における工夫, 第 44 回日本肝臓学会総会, 2008/6/6, 愛媛

㉘ 高台真太郎, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川 剛, 新川寛二, 久保正二, C 型慢性肝炎インターフェロン完全著効後 15 年目に発見された肝細胞癌の 1 切除例, 第 20 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2008/5/29, 山形

㉙ 田中 宏, 森本義彦, 猪井治水, 真弓勝志, 大河昌人, 斐 正寛, 矢本真也, 竹村茂一, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二, 様々な肝切除術式におけるテープガイド下肝実質切離法, 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008/5/17, 長崎

㉚ 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘, B 型肝炎関連肝細胞癌切除例における抗ウイルス療法, 第 94 回日本消化器病学会総会, 2008/5/10, 福岡

㉛ 上西崇弘, 康 典利, 久保正二, C 型肝炎関連肝細胞癌の再発抑制におけるインターフェロン治療と術式選択, 第 94 回日本消化器病学会総会, 2008/5/9, 福岡

〔図書〕(計 3 件)

① 久保正二, 肝細胞癌, 消化器外科学レビュー2010, 総合医学社, 2010, pp. 75-80

② 上西崇弘, 康 典利, 久保正二, C 型肝炎関連肝細胞癌の再発抑制におけるインターフェロン治療と術式選択, 第 94 回日本消化器病学会総会記念誌, 2009, pp. 199-201

③ 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘, B 型肝炎関連肝細胞癌切除例における抗ウイルス療法, 第 94 回日本消化器病学会総会記念誌, 2009, pp. 268-271

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 正二 (KUBO SHOJI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 80221224

(2) 研究分担者

竹村 茂一 (TAKEMURA SHIGEKAZU)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 00322363

田守 昭博 (TAMORI AKIHIRO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 30291595

上西 崇弘 (UENISHI TAKAHIRO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 70382108

(3) 連携研究者

なし