

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17040

研究課題名(和文) 分子標的薬が肝予備能に与える影響の解明と進行肝細胞癌の新規治療戦略の構築

研究課題名(英文) Impact of molecular targeted therapy on hepatic reserve and novel therapeutic strategies for advanced hepatocellular carcinoma

研究代表者

近藤 孝行 (Kondo, Takayuki)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80845090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：まず臨床のデータとして分子標的薬を導入された症例を対象として、食道静脈瘤出血の発生率およびその予測因子についてまたアンモニア値の推移および治療後2週間以内の肝性脳症の発生率およびその予測因子について後方視的に検証し、分子標的薬の肝臓に与える影響を検討した。実験的検証としては分子標的薬の肝細胞のアルブミン産生への影響を調べるために肝細胞株であるHuh7細胞を用いて、分子標的薬を用いた治療群とコントロール群を用いてメタボローム解析を行った。結果としてロイシンや必須アミノ酸であるスレオニンも治療群でコントロール群と比較して低下していた。またアンモニア代謝に必要なグルタミンも低下することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究にて、分子標的薬が肝予備能に与える影響が臨床学データおよび基礎的検証により示された。今後ますます増えることが予想される肝臓に対する分子標的薬治療の肝機能に与える影響の一端を解明することにより今後の臨床やさらなる基礎的研究に生かされることが来される。

研究成果の概要(英文)：Clinical data on the incidence and predictors of esophageal variceal hemorrhage, ammonia levels, and the incidence and predictors of hepatic encephalopathy within 2 weeks of treatment were retrospectively examined in patients with treatment of molecular-targeted therapy to determine the effects of molecular-targeted therapy on liver function. For experimental validation, metabolomic analysis was performed using Huh7 cells, a hepatocyte cell line, to examine the effect of molecularly targeted therapy on albumin production in hepatocytes, using a treatment group with molecularly targeted therapy and a control group. The results showed that leucine and the essential amino acid threonine were also decreased in the treatment group compared to the control group. Glutamine, which is necessary for ammonia metabolism, was also shown to be decreased.

研究分野：肝疾患

キーワード：分子標的薬 肝臓 肝機能 肝予備能

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は本邦における癌死の第 5 位を占め、ウイルス性慢性肝炎のウイルス制御が可能となりつつある現在でも、肝癌治療は肝臓病学における最大のアンメット・メディカルニーズと言える。

進行肝細胞癌に対する治療は 2009 年に分子標的薬ソラフェニブが承認されて以降、2017 年には 2 次治療としてレゴラフェニブが登場し、2018 年にはレンパチニブが一次治療として保険承認がされた。そして一定の制限はあるもののラムシルマブが 2019 年に保険適応となるなど、肝細胞癌に対する薬物治療は大きく変化した。しかし、その適応は肝機能が良好な症例に限定されており、また予後延長のための各種分子標的薬の使用に関する明確な治療戦略は定まっていない。

また肝細胞癌の多くは肝硬変を背景に発がんをしており、肝予備能はその治療方針および予後を決する上で重要な因子であり、肝細胞癌治療において肝予備能をいかに温存できるかは肝細胞癌の病態コントロールとともに最重要課題と言える。しかし、それぞれの分子標的薬が肝予備能および門脈循環に与える影響については十分な検討がされていない。

## 2. 研究の目的

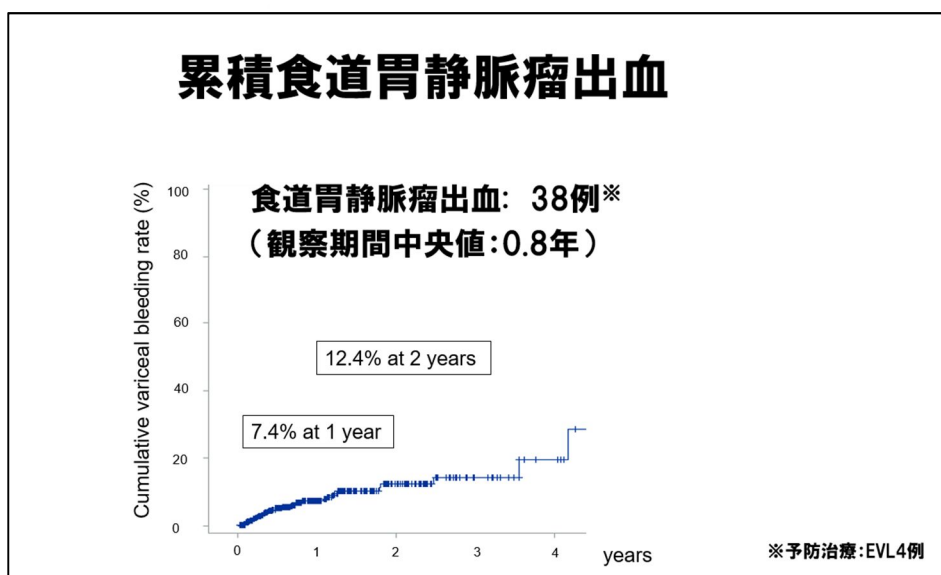
そこで各種分子標的薬が肝機能や門脈圧に及ぼす影響を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

当院における分子標的薬を使用した症例を後方視的に集積し、分子標的薬の肝機能に与える影響を検討した。項目としては、静脈瘤出血および、肝性脳症の出現とした。またアルブミンの産生能を調べるため肝細胞株を用いて、分子標的薬の影響を検証した。

## 4. 研究成果

まず臨床のデータとして 1st line で分子標的薬を導入された 494 例を対象として、食道静脈瘤出血の発生率およびその予測因子について後方視的に検証した。食道胃静脈瘤出血：静脈瘤出血は 38 例に認められ、累積出血率は 1 年 7.4%、2 年 12.4%であった。また、静脈瘤出血を来した群は静脈瘤非出血群と比較して有意に予後不良であった ( $P=0.01$ )。



また、投与前および投与 1 週間後のアンモニア値が測定されている 289 例を対象として、アンモ

ニア値の推移および治療後 2 週間以内の肝性脳症の発生率およびその予測因子について後方視的に検証した。血清アンモニア値は分子標的薬開始前と比較して 1 週間後に有意に上昇し ( $56.7 \pm 30.6$  vs.  $81.1 \pm 48.7 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.001$ )、治療開始後 2 週間以内に肝性脳症は 13 例 (4.5%) に認められた。

実験的検証としては分子標的薬の肝細胞のアルブミン産生への影響を調べるために肝細胞株である Huh7 細胞を用いて、レンバチニブを用いた治療群とコントロール群を用いて各 3 試料を用いてヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社 に依頼して CE-TOFMS および CE-QqQMS によるメタボローム解析を行った。結果としてロイシンは治療群でコントロール群と比較して 80% まで低下し、必須アミノ酸であるスレオニンも 70% まで低下していた。またアンモニア代謝に必要なグルタミンも 70% まで低下しており、分子標的薬によるアミノ酸に与える影響を解明した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 丸田 享, 小笠原 定久, 大岡 美彦, 金山 健剛, 神崎 洋彰, 興杢 慧輔, 小林 和史, 叶川 直哉, 近藤 孝行, 鈴木 英一郎, 太和田 暁之, 千葉 哲博, 新井 誠人, 加藤 順, 加藤 直也	4. 巻 7
2. 論文標題 進行肝細胞癌の二次治療の現状と将来展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 59 - 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 小笠原 定久, 丸田 享, 神崎 洋彰, 興杢 慧輔, 叶川 直哉, 近藤 孝行, 鈴木 英一郎, 大岡 美彦, 千葉 哲博, 加藤 直也	4. 巻 6
2. 論文標題 レンパチニブにおける病勢増悪をどう判定し、次治療へ移行するか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 肝臓クリニカルアップデート	6. 最初と最後の頁 45-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 興杢 慧輔, 小笠原 定久, 近藤 孝行, 鈴木 英一郎, 千葉 哲博, 加藤 直也	4. 巻 35
2. 論文標題 肝細胞癌に対する薬物療法の現状と課題 肝細胞癌に対するレゴラフェニブの現状と課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床消化器内科	6. 最初と最後の頁 834-838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 Kondo Takayuki, Koroki Keisuke, Kanzaki Hiroaki, Kobayashi Kazufumi, Kiyono Soichiro, Nakamura Masato, Kanogawa Naoya, Saito Tomoko, Ogasawara Sadahisa, Ooka Yoshihiko, Nakamoto Shingo, Chiba Tetsuhiro, Arai Makoto, Kato Jun, Kuboki Satoshi, Ohtsuka Masayuki, Kato Naoya	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of acute decompensation on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0261619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0261619	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 叶川 直哉, 小笠原定久, 神崎洋彰, 興相慧輔, 小林和史, 清野宗一郎, 中村昌人, 近藤 孝行, 齋藤朋子, 中川良, 中本晋吾, 室山良介, 千葉 哲博, 加藤 直也	4. 巻 23
2. 論文標題 肝細胞がんの薬物療法の開発状況の現状と展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 290-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤原希彩子 近藤孝行 加藤直也
2. 発表標題 肝細胞癌に対する分子標的薬治療中の食道胃静脈瘤の管理における造影CTの有用性
3. 学会等名 肝臓病学会総会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kisako Fujiwara, Takayuki Kondo, Sae Yumita, Miyuki Nakagawa, Keita Ogawa, Hidemi Unozawa, Terunao Iwanaga, Naoto Fujita, Hiroaki Kanzaki, Keisuke Koroki, Kazufumi Kobayashi, Soichiro Kiyono, Masato Nakamura, Naoya Kanogawa, Tomoko Saito, Sadahisa Ogasawara, Shingo Nakamoto, Tetsuhiro Chiba, Jun Kato, Naoya Kato
2. 発表標題 Usefulness of contrast-enhanced computed tomography for the management of gastroesophageal varices during molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 APASL 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤孝行 小笠原定久 加藤直也
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する分子標的薬治療と食道静脈瘤出血
3. 学会等名 消化器病学会総会2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------