

令和 2 年 5 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09426

研究課題名(和文) 糖尿患者における肝発癌バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Biomarker for hepatocarcinogenesis in diabetic patients

研究代表者

相方 浩 (Aikata, Hiroshi)

広島大学・医系科学研究科(医)・准教授

研究者番号：30403512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス陰性の肝癌患者が増加傾向にあり、これらの患者の多くは糖尿病や生活習慣病を合併していることが明らかとなった。背景肝として、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変に分類されない症例が約60%に認められた。一方で、これらの患者の多くは、肝線維化マーカーの指標の一つとされるFib4 indexが高値であり、糖尿病、生活習慣病患者における肝発癌高リスク集団のスクリーニングにおいて、有用な指標となることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における糖尿病、脂肪肝など生活習慣病を有している患者は、増加傾向にある。近年、これらの生活習慣病を背景とした脂肪性肝疾患のみならず、肝癌の増加が社会問題となっている、これらの生活習慣病患者において肝発癌高リスクグループのスクリーニング法は未だ確立されていないが、本研究において、肝線維化マーカーの指標の一つとされるFib4 index、有用な指標となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The number of patients with hepatitis B virus- and hepatitis C virus-negative liver cancer tended to increase, and it was revealed that many of these patients were associated with diabetes and lifestyle-related diseases. Background About 60% of cases were classified as non-alcoholic steatohepatitis, alcoholic hepatitis, and cirrhosis. On the other hand, many of these patients have high Fib4 index, which is one of the indicators of liver fibrosis markers, and can be a useful index in the screening of a high-risk group for liver cancer in patients with diabetes and lifestyle-related diseases.

研究分野：肝臓内科

キーワード：肝癌 生活習慣病

## 1. 研究開始当初の背景

これまで、肝細胞癌(以下肝癌)患者の多くは、B型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染による慢性肝炎または肝硬変を背景としていたが、近年、HBV、HCVの持続感染のない非B非C肝癌が増加している。これらの非B非C肝癌患者は、糖・脂質代謝異常を有する症例や、非アルコール性脂肪肝(NAFLD)など、背景に生活習慣病を合併している症例が多いことが報告されている。一方、糖尿病、生活習慣病患者における肝発癌危険因子は、いまだ不明であり、肝癌スクリーニング法も確立されておらず、非B非C肝癌の早期発見に有用な感度の高いバイオマーカーの開発が望まれる。

## 2. 研究の目的

本研究では、非B非C型肝癌症例の実態を調査し、その臨床病理学的背景を解析する。さらに、糖尿病患者における肝発癌高リスク群の囲い込みと肝癌早期発見のための非侵襲的なバイオマーカーの開発を目的とする。また、その非侵襲的かつ体液中でも安定しているバイオマーカーとして、血清中のエキソソームに内包されている non-coding RNA(ncRNA)に注目し、糖尿病症例における発癌高リスク群の囲い込み、癌の早期発見のための非侵襲的なバイオマーカーの確立を目的とした。

## 3. 研究の方法

当院における、初発肝癌症例のうち、非B非C型肝癌患者を集計し、その臨床情報、病理学的情報から症例データベースを構築する。これらのデータベースの解析から、非B非C型肝癌患者のスクリーニングにおける有効なバイオマーカーの探索を行った。同時に、血清、肝切除 sample の収集と ncRNA プロファイリングの評価を行った。

その後、糖尿病合併非B非C型肝癌の根治切除症例と、背景をマッチさせた、糖尿病を有する肝癌非合併症例の ncRNA のプロファイリングを比較し、候補となる ncRNA の選り出しを行い、Validation set での交叉検証と臨床的有用性の評価として、候補となる ncRNA について、臨床的有用性の感評価を行う予定とした。さらに、候補バイオマーカーに対して、in vitro、in vivo での機能解析を行う予定とした。

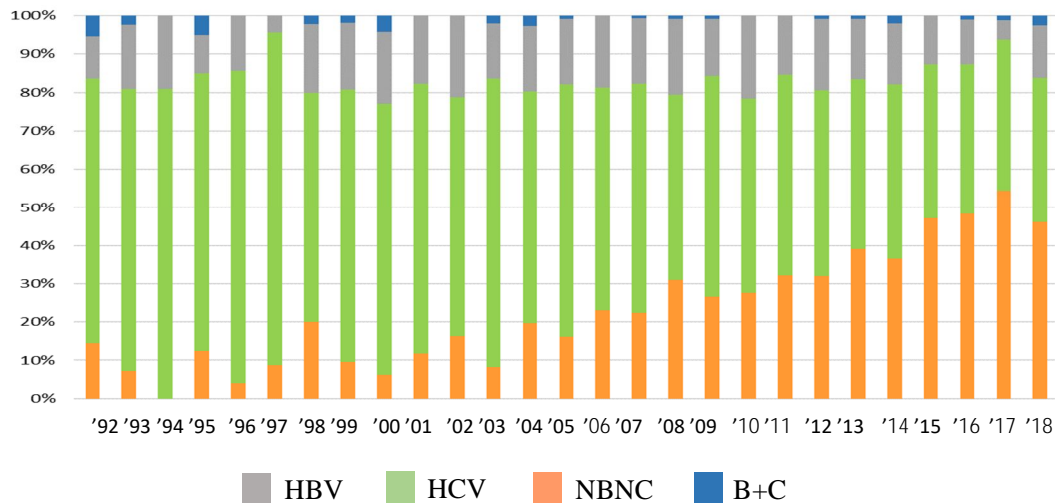
## 4. 研究成果

1) 1992年から2018年までに当科で診療を行った初発肝癌2171例中、非B非C型肝癌514例(24%)、B型肝癌361例(17%)、C型肝癌1271例(58%)、B+C型肝癌25例(1%)であった。92年以降、非B非C型肝癌の割合は10%台で推移していたが、2008年以降は20%台、2015年以降は患者数、割合ともに増加傾向で、常に45%以上で推移していた。背景因子の比較では、非B非C型肝癌、年齢中央値は70歳と高齢で男性が多く、C型やB型と比較し、糖尿病284例(55%)、高血圧277例(54%)、高脂血症247例(48%)などの生活習慣病合併が有意に多く、血小板( $17.8 \times 10^4 \mu\text{l}$ )も維持され、Fib4indexは3.89と低値であった。特に非B非C型肝癌における糖尿病合併については、1992-2000年/2001-2009年/2010-2018年で47%/52%/59%と年々増加傾向にあった( $P < 0.001$ )。

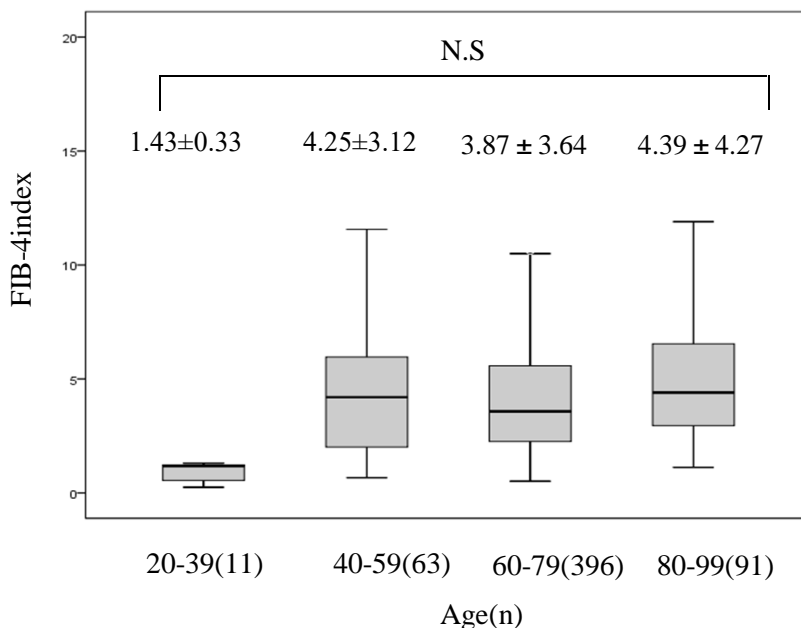
2) 非B非C型肝癌の肝切除例195例における病理学的検討では、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)28例(14%)、アルコール多飲者55例(28%)、NASHやアルコール多飲に該当しない症例は112例(57%)。特にNASHやアルコール多飲に該当しない例では、年齢中央値73歳と高齢で、血小板は $18.4 \times 10^4 \mu\text{l}$ と維持され、Fib4index:2.84と低値であったが、NASH診療ガイドラインにおける肝臓専門医への紹介精査が推奨されるFib4index値2.64より高値であり、肝癌スクリーニングの指標として、有用となる可能性が示唆された。背景肝線維化評価では、NASH群F1/F2/F3/F4:10%/11%/11%/72%、アルコール多飲群F0/F1.2/F3/F4:13%/36%/13%/39%に対し、NASHやアルコール多飲に該当しない群は、F0/F1.2/F3/F4:13%/53%/18%/15%と線維化進展は有意に軽度であった( $P < 0.001$ )。さらにNASHやアルコール多飲に該当しない症例で、糖尿病やHbc抗体を有さない症例は44例(39%)で、年齢中央値は72歳、Fib4indexは2.48、背景肝は肝硬変が4例(9%)しか認めず、40例(91%)は正常肝であった。

3) 肝癌患者の生存率について、肝炎ウイルス別に解析した。JIS別、背景肝別の5年生存率(OS)は、JIS0;NBNC/HBV/HCV:5年69/77/73%( $P=0.101$ )、JIS1;NBNC/HBV/HCV:5年63/79/51( $P < 0.001$ )、JIS2;NBNC/HBV/HCV:5年40/49/33%( $P=0.009$ )であった。

当科の初発肝癌患者の肝炎ウイルス陽性率の推移



非 B 非 C 型肝炎患者における Fib4index の年齢別の比較



1992 年以降当院で加療を行った初発の肝癌 2172 例の症例データベースを作成した。その結果、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス陰性の肝癌患者が増加傾向にあり、これらの患者の多くは糖尿病や生活習慣病を合併していることが明らかとなった。背景肝として、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変に分類されない症例が約 60%に認められた。一方で、これらの患者の多くは、年齢にかかわらず、肝線維化マーカーの指標の一つとされる Fib4index が高値であり、糖尿病、生活習慣病患者における肝発癌高リスク集団のスクリーニングにおいて、有用な指標となることが示唆された。

4) 上記の非 B 非 C 肝癌症例のうち、根治切除症例と、背景をマッチさせた肝発癌既往のない糖尿病症例の ncRNA のプロファイリングを比較し、候補となる ncRNA の選り出しを行った。種々の条件設定などの予備実験を行っている段階であり、現時点で、明確な結果は出ていないが、引き続き、症例の収集と解析をすすめる予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Inagaki Y, Morio K, Nakahara T, Murakami E, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Awai K, Masaki K, Waki K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nagaoki Y, Tamura T, Amano H, Katamura Y, Chayama K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Hepatic arterial infusion chemotherapy followed by sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HICS 55): an open label, non-comparative, phase II trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer.	6. 最初と最後の頁 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4519-y.	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 Kawaoka T, Aikata H, Kobayashi T, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, Daijo K, Osawa M, Teraoka Y, Inagaki Y, Honda F, Hatooka M, Morio K, Morio R, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Baba Y, Awai K, Chayama K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy between 5-fluorouracil-based continuous infusion chemotherapy and low-dose cisplatin monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 1118-1130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13232	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 Uchikawa S, Kawaoka T, Aikata H, Kodama K, Nishida Y, Inagaki Y, Hatooka M, Morio K, Nakahara T, Murakami E, Hiramatsu A, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Chayama K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Clinical outcomes of sorafenib treatment failure for advanced hepatocellular carcinoma and candidates for regorafenib treatment in real-world practice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 814-820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13180.	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 Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, Morio K, Nakahara T, Murakami E, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Masaki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Chayama K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1780-1786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14152.	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 Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Nishida Y, Inagaki Y, Hatooka M, Morio K, Nakahara T, Murakami E, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Masaki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Kimura T, Nagata Y, Chayama K.	4. 巻 94
2. 論文標題 Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Radiotherapy and Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Major Portal Vein Tumor Thrombosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 215-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000486483.	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 Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, Teraoka Y, Honda F, Nakamura Y, Hatooka M, Morio K, Fujino H, Nakahara T, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Risk factors for exacerbation of gastroesophageal varices and portosystemic encephalopathy during treatment with nucleos(t)ide analogs for hepatitis B virus-related cirrhosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 264-274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12996.	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村上英介, 相方浩, 茶山一彰
2. 発表標題 非B非C型慢性肝疾患患者のアルコール摂取量で群別化した比較検討
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長沖祐子, 相方浩, 茶山一彰
2. 発表標題 非B非C型肝細胞癌の背景因子とリスク因子に関する検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長沖祐子, 相方浩, 茶山一彰
2. 発表標題 非B非C型肝細胞癌の背景因子と予後に関する検討
3. 学会等名 第54回日本肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上英介, 相方浩, 茶山一彰
2. 発表標題 2型糖尿病を合併する非B非C肝癌の臨床的特徴の解析
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長沖祐子、相方浩、茶山一彰
2. 発表標題 非B非C型肝炎の背景因子と予後に関する検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----