

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07922

研究課題名(和文)肝細胞癌におけるチロシンキナーゼ阻害剤の免疫微小環境への影響に関する研究

研究課題名(英文)Effect of tyrosine kinase inhibitor for immunological microenviroment of hepatocellular carcinoma

研究代表者

工藤 正俊(KUDO, Masatoshi)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：10298953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌(肝癌)において、癌関連シグナルの変化は腫瘍微小免疫環境に影響する可能性がある。本解析により、PD-L1陽性肝癌は腫瘍浸潤リンパ球(TIL)が多く、PI3K-Akt活性型変異が多いことが確認された。一方、 $\beta$ -カテニン経路の活性型変異を持つ肝癌はPD-L1陰性かつTILに乏しかった。ICI治療を受けた肝癌例では、 $\beta$ -カテニン経路活性化の有無、TIL、PD-L1の状態が治療における予後を層別化できた。PD-L1陽性肝癌はPI3K-Akt活性に介在するチロシンキナーゼ阻害剤の併用が有効である可能性がある。一方、PD-L1陰性肝癌は $\beta$ -カテニン阻害剤の影響を検討する余地がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PD-L1陽性肝癌は免疫細胞浸潤(TIL)が多く、しかしTILには複数の抑制型受容体が発現しており、PI3K-Akt変異例が比較的多い。従って、PI3K-Akt活性に介在するチロシンキナーゼ阻害剤が併用に有利である可能性がある。PD-L1陰性肝癌はTILに乏しく $\beta$ -カテニン経路活性型変異を持つ。 $\beta$ -カテニン阻害剤の腫瘍免疫への影響を検討する余地がある。PD-L1発現肝癌は、CK-19やSALL4陽性例が多いが、従来治療に難治であり、ICIとPI3K-Akt阻害剤併用に期待が持たれる。TILに複数の抑制型受容体が発現していることより、2種の抑制型受容体に対する複合免疫療法にも期待される。

研究成果の概要(英文)：To know how the effectively the response to immune checkpoint inhibitors (ICIs) can be enhanced, we explored the immunological and molecular characteristics of HCCs. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)-positive HCCs frequently showed inflamed phenotype; a subset of HCCs carried mutation in PI3K-Akt pathway. In HCCs with infiltration of TILs, CD8+ cells expressed multiple co-inhibitory receptors, suggesting T-cell exhaustion. On the other hands, PD-L1-negative HCCs showed activating mutations in  $\beta$ -catenin, such tumor exhibited non-inflamed phenotype. Through the analysis of the HCC patients treated with anti-PD-1 therapy, the combined of Wnt/ $\beta$ -catenin activation, PD-L1 expression, and degree of CD8+ TILs in HCC are revealed to be the predicting factor for the response to ICI. Tyrosine kinase inhibitor involving PI3K/Akt pathway, in combination with ICI, might effective in HCC with mutation in PI3K-Akt. Role of  $\beta$ -catenin inhibitor on immune cold HCC should also be explored.

研究分野：消化器内科

キーワード：肝細胞癌 微小免疫環境 免疫チェックポイント阻害剤 チロシンキナーゼ阻害剤 PI3K-Akt経路  $\beta$ -catenin経路

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌(肝癌)治療において、免疫反応に介在する免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は必要不可欠な薬剤になりつつある。<sup>1</sup>しかし、ICI単剤による治療効果は不十分であり、抗PD-1抗体単独治療に関する第III相臨床試験でも有意な結果が得られるには至らなかった。<sup>2</sup>一方、臨床試験ではICIの有効例も認められている。<sup>3</sup>ICIなどの腫瘍免疫に介在する薬剤では、腫瘍微小免疫環境によりその効果が異なり、この部分に介在することにより、ICIの治療効果を向上できる可能性が高い。一方、従来報告より、遺伝子変異による細胞内シグナルの変化はPD-L1発現やCD8<sup>+</sup>リンパ球浸潤(TIL)など微小免疫環境に影響する可能性がある。従って、遺伝子変異により生じる細胞内シグナル変化をターゲットとしたチロシンキナーゼ阻害剤は、ICIとの相乗効果が期待できる。

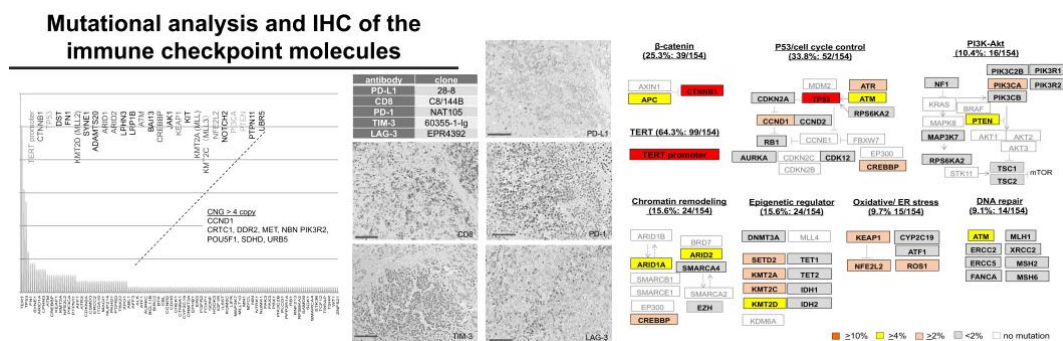
2. 研究の目的

本研究では肝癌の腫瘍微小免疫環境と遺伝子変異との関連を解析し、チロシンキナーゼ阻害剤の免疫微小環境への影響を介したICI効果の増強の可能性と、その臨床的意義を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 手術例より得た154例の肝癌組織にて、免疫チェックポイント分子(PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3)の腫瘍細胞、CD8<sup>+</sup>TILでの発現を免疫染色(IHC)にて解析した。Comprehensive Cancer Panelを用いて409種の癌関連遺伝子を解析した。変異に基づき肝癌をWnt/ $\beta$ -catenin, p53/cell cycle, PI3K/Akt, クロマチンリモデリング, 酸化ストレス応答, DNA修復異常, TERT promoter 変異の8型に分類し、PD-L1発現との関係を検討した。(図1)

図1 肝癌における免疫チェックポイント分子の発現(左)、遺伝子変異の解析と癌関連シグナル異常(右)



(2) TCGAデータベースから得た377例の肝癌のexome、transcriptomeデータセットを用い、上記の結果を確認するため、各シグナル伝達経路の遺伝子変異の有無が、PD-L1高発現に及ぼす影響をオッズ比(OR)にて比較した。

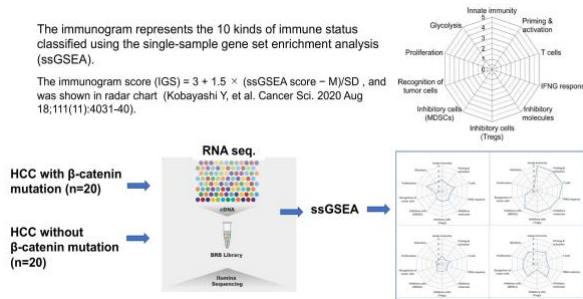
(3) 肝癌症例でPD-1抗体にて治療された例の治療前生検組織を用い、PD-L1, CD8,  $\beta$ カテニン, glutamine synthetase (GS)のIHCにより、腫瘍微小免疫環境と抗PD-1抗体治療効果との関連を解析した。抗腫瘍効果をcomplete response (CR)、partial response (PR)、stable disease (SD: 4ヶ月以上のSD持続をSDと定義)、progressive disease (PD)に分類し、CR+PR+SD例を治療反応あり(disease control)と定義した。(表1)

表1 肝癌症例でPD-1抗体にて治療された例の背景

Background	category	distribution
Age	Age<65 / 65<=Age	10 / 24
Sex	F / M	6 / 28
HBV	with / without	10 / 24
HCV	with / without	13 / 21
ECOG PS	PS0 / PS1	33 / 1
Child-Pugh	A / B	24 / 10
Extrahepatic metastasis	with / without	14 / 20
PV thrombosis	with / without	10 / 24
BCLC stage	B / C	16 / 18
Differentiation	Well / Mod-Poor	16 / 18
<b>Disease control (CR, PR or SD <math>\geq</math> 4 mo.)</b>	<b>with / without</b>	<b>15 / 19</b>
<b>PFS (days), range</b>		<b>121.5, 37-1302</b>

(4) 免疫関連遺伝子の transcriptome 解析を行って、10 種の腫瘍免疫反応の各ステップを定量化する immunogram を作成し、前述の癌関連シグナル変異の腫瘍免疫環境に及ぼす影響を検討した。Immunogram の作成は、transcriptome 解析(mRNAseq)の結果をもとに、single-sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) 解析を行い、特定の癌関連シグナル経路の変異の有無に基づき、10 種の免疫段階の関わる mRNA 発現差を求め、図の式にて immunogram score を算出し、また結果をレーダーチャートにて表示した (図 2)。<sup>4</sup>

図 2 肝癌症例における immunogram の作成と腫瘍免疫状態の比較



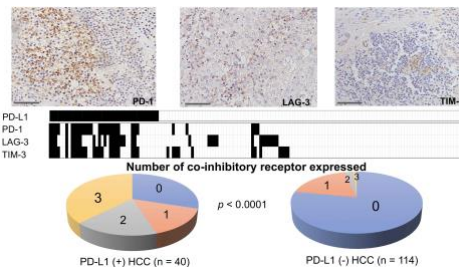
#### 4. 研究成果

(1) PD-L1陽性肝癌はCD8<sup>+</sup>TIL量が有意に多く ( $p < 0.0001$ )、PI3K-Akt経路に活性型変異を持つ傾向があり ( $p = 0.0206$ )、TILには複数の抑制型受容体が発現していた。一方、βカテニン経路の活性型変異を持つ肝癌はPD-L1陰性 ( $p = 0.0302$ )かつCD8<sup>+</sup>TILに乏しかった (表2、図3)。

表2 肝癌の癌関連経路異常とPD-L1発現の関連

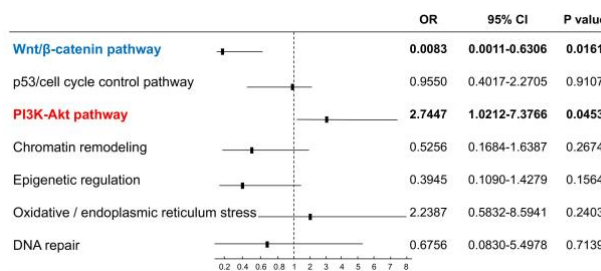
Oncogenic pathways	mutation	Expression of PD-L1		p value
		with (n = 40)	without (n = 114)	
Wnt/β-catenin	with / without	5 / 35	34 / 80	0.0302
p53/cell cycle control	with / without	15 / 25	37 / 77	0.5617
Chromatin remodeling	with / without	7 / 33	17 / 97	0.6979
Epigenetic regulator	with / without	5 / 35	19 / 95	0.5319
PI3K-Akt	with / without	8 / 32	8 / 106	0.0206
Oxidative and ER stress	with / without	3 / 37	12 / 102	0.5786
DNA repair	with / without	3 / 37	11 / 103	0.6842
TERT promoter	with / without	26 / 14	73 / 41	0.9127

図3 肝癌におけるPD-L1発現と抑制型受容体の発現



(2) kTCGAコホートにおいても、腫瘍のPD-L1発現はPI3K-Akt経路活性型変異と正の関連 (オッズ比2.7447, 1.0212-7.3766)、及びβカテニン変異と負の関連 (オッズ比0.0083, 0.0011-0.6306)を示した(図4)。

図4 TCGAコホートの肝癌における癌関連経路変異とPD-L1発現の関連



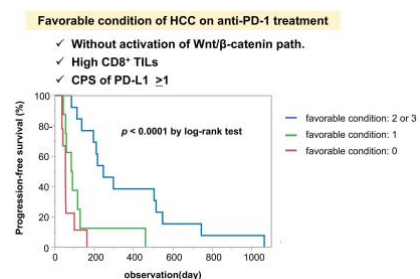
(3) ICI治療を受けた肝癌例の、治療前の腫瘍組織の解析では、βカテニン経路活性化の有無(βカテニンとGSのIHCによる)、CD8<sup>+</sup>TIL量、PD-L1のcombined positive score (CPS)はPD-1抗体治療の有効性と関連し(表3)、これら3因子の組み合わせは抗PD-1抗体治療における progression free survival を良く層別化できた ( $p < 0.0001$ ) (図5)。

表3 ICI治療肝癌例の腫瘍免疫環境と治療奏効率

	Disease control*		p value	
	with	without	uni.	multi.
β-catenin or GS positive	2 / 15 (5.8%)	12 / 19 (35.3%)	0.0034	0.05660
CD8 <sup>+</sup> TIL high	7/15 (20.6%)	2 / 19 (5.9%)	0.0177	0.36486
CPS for PD-L1 ≥1	8 / 12 (26.7%)	5 / 18 (16.6%)	0.0352	0.12941

\* Disease control: CR or PR or SD ≥4 months

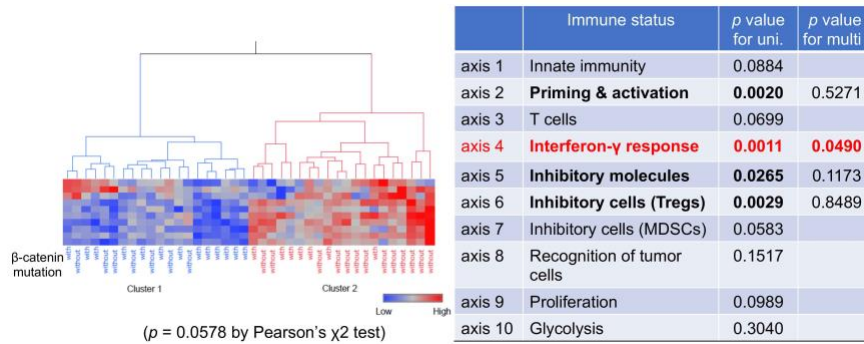
図5 ICI治療肝癌例の腫瘍免疫環境と無再発生存





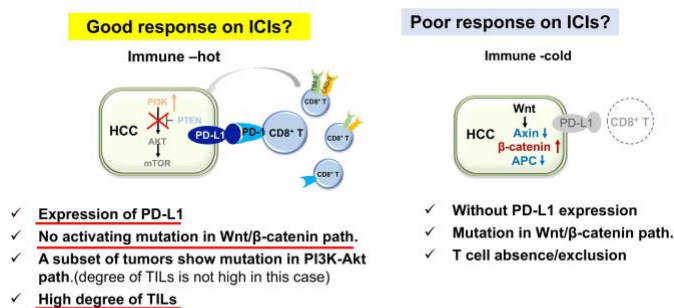
βカテニン経路活性化変異はTILに乏しいimmune cold typeと関連するため、トランスクリプトームをベースとしたimmunogramスコアにより、腫瘍免疫反応のどのステップに影響があるかをmRNA発現の差より解析した(図6)。priming & activation (p=0.0020)、interferon-γ response (p=0.0011)、inhibitory molecules (p=0.0265)、inhibitory cells (Tregs) (p=0.0029)に関わる遺伝子発現に差があり、特にinterferon-γ responseとの関連は、多変量解析でも有意な差が認められた(図6)。

図6 immunogram scoreによる分類とβカテニン変異、及び変異が腫瘍免疫に及ぼす影響



上記の結果より、PD-L1陽性肝癌はTILが多い“immune hot-type”を示すことが明らかとなった。TIL由来IFN-γ等がPD-L1発現を誘導した結果と解釈でき、このタイプの腫瘍はTILには複数の抑制型受容体が発現しており、PI3K-Akt変異例が比較的多い。従って、PI3K-Akt活性に介在するチロシンキナーゼ阻害剤が併用に有利である可能性がある。PD-L1陰性肝癌はTILに乏しく“immune cold-type”を示し、βカテニン経路活性化型変異を持つ。βカテニン阻害剤の腫瘍免疫への影響を検討する余地がある。我々は、前述のPD-L1陽性肝癌は、CK-19やSALL4などのstem/biliary marker陽性例が多いことも明らかにしている。<sup>5</sup> CK-19やSALL4陽性肝癌は、従来の治療に難治であり、ICIとPI3K-Akt活性に介在するチロシンキナーゼ阻害剤の併用に期待が持たれる。またこの場合、TILに複数の抑制型受容体が発現していることより、2種の抑制型受容体に対する複合免疫療法にも期待が持たれる(図7)。

図7 免疫チェックポイント分子と癌関連シグナル変異のよる肝癌の分類



参考文献

- Sangro B, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021.
- Finn RS, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol 2019;37:Abstract 4004.
- El-Khoueiry AB, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;389:2492-2502.
- Kobayashi Y, et al.. A novel scoring method based on RNA-Seq immunograms describing individual cancer-immunity interactions. Cancer Sci 2020;111:4031-4040.
- Nishida N, et al. Association between Genetic and Immunological Background of Hepatocellular Carcinoma and Expression of Programmed Cell Death-1. Liver Cancer 2020;9:426-439.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo	4. 巻 12
2. 論文標題 Immune Phenotype and Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Human Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12051274	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 Naoshi Nishida, Kazuko Sakai, Masahiro Morita, Tomoko Aoki, Masahiro Takita, Satoru Hagiwara, Mamoru Takenaka, Yasunori Minami, Hiroshi Ida, Kazuomi Ueshima, Yoriaki Komeda, Kazuto Nishio, Masatoshi Kudo	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between Genetic and Immunological Background of Hepatocellular Carcinoma and Expression of Programmed Cell Death-1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver cancer	6. 最初と最後の頁 426 - 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506352	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 Naoshi Nishida	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical implications of the dual blockade of the PD-1/PD-L1 and vascular endothelial growth factor axes in the treatment of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatobiliary surgery and nutrition	6. 最初と最後の頁 640 - 643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/hbsn.2019.10.18	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 Tomoko Aoki, Masatoshi Kudo, Kazuomi Ueshima, Masahiro Morita, Hirokazu Chishina, Masahiro Takita, Satoru Hagiwara, Hiroshi Ida, Yasunori Minami, Masakatsu Tsurusaki, Naoshi Nishida	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploratory Analysis of Lenvatinib Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Who Have Failed Prior PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12103048	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 Toshiharu Sakurai, Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo	4. 巻 9
2. 論文標題 Promising anticancer therapy: combination of immune checkpoint inhibitors and molecular-targeted agents.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatobiliary surgery and nutrition	6. 最初と最後の頁 777-779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/hbsn.2020.03.04	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 Morita M, Ogawa C, Omura A, Noda T, Kubo A, Matsunaka T, Tamaki H, Shibatoge M, Seno H, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Nishida N, Kudo M.	4. 巻 59
2. 論文標題 The Efficacy of Sonazoid-enhanced Ultrasonography in Decision-making for Liver Abscess Treatment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 471-477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2510-18	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 Minami Y, Minami T, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, Kudo M.	4. 巻 50
2. 論文標題 Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Clinical value of ultrasound-ultrasound overlay fusion for optimal ablation and local controllability.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13407	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 Yokomichi N, Nishida N, Umeda Y, Taniguchi F, Yasui K, Toshima T, Mori Y, Nyuya A, Tanaka T, Yamada T, Yagi T, Fujiwara T, Yamaguchi Y, Goel A, Kudo M, Nagasaka T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Heterogeneity of Epigenetic and Epithelial Mesenchymal Transition Marks in Hepatocellular Carcinoma with Keratin 19 Proficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 239-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490806	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 Kudo M, Ueshima K, Chan S, Minami T, Chishina H, Aoki T, Takita M, Hagiwara S, Minami Y, Ida H, Takenaka M, Sakurai T, Watanabe T, Morita M, Ogawa C, Wada Y, Ikeda M, Ishii H, Izumi N, Nishida N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081084	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 Ueshima K, Nishida N, Hagiwara S, Aoki T, Minami T, Chishina H, Takita M, Minami Y, Ida H, Takenaka M, Sakurai T, Watanabe T, Morita M, Ogawa C, Hiraoka A, Johnson P, Kudo M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of Baseline ALBI Grade on the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinib: A Multicenter Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11070952	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 Minami Y, Nishida N, Kudo M	4. 巻 29
2. 論文標題 Radiofrequency ablation of liver metastasis: potential impact on immune checkpoint inhibitor therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Radiol.	6. 最初と最後の頁 5045-5051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-019-06189-6.	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 Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Kudo M.	4. 巻 13
2. 論文標題 urrent status and perspectives for computer-aided ultrasonic diagnosis of liver lesions using deep learning technology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Int.	6. 最初と最後の頁 416-421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-019-09937-4	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 Kono M, Sakurai T, Okamoto K, Masaki S, Nagai T, Komeda Y, Kamata K, Minaga K, Yamao K, Takenaka M, Watanabe T, Nishida N, Kudo M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Chemotherapy Following Anti-PD-1 Antibody Therapy for Gastric Cancer: A Case of Sclerosing Cholangitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1263-1266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine	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 Nishida N, Kudo M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Liver damage related to immune checkpoint inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Int.	6. 最初と最後の頁 248-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-018-9921-7	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 Kudo M	4. 巻 8
2. 論文標題 Combination Cancer Immunotherapy with Molecular Targeted Agents/Anti-CTLA-4 Antibody for Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496277	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 Kudo M	4. 巻 25
2. 論文標題 Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: Predictions for 2019 and beyond.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 789-807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v25.i7.789	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 Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, Kaneko S, Azuma M, Copher R, Meier G, Pan J, Ishii M, Ikeda S	4. 巻 54
2. 論文標題 Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 558-570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01554-0	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 Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY, Rau KM, Motomura K, Ohno I, Merle P, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Borg C, Hiriart JB, Okusaka T, Morimoto M, Hsu Y, Abada PB, Kudo M; REACH-2 study investigators	4. 巻 20
2. 論文標題 Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lancet Oncol.	6. 最初と最後の頁 282-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(18)30937-9	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 Kudo M	4. 巻 30
2. 論文標題 Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Latest Advances.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers10110412	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 Chan AWH, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Cucchetti A, Shi K, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Mazzaferro V, Kudo M, Kumada T, Roayaie S, Johnson PJ.	4. 巻 69
2. 論文標題 Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1284-1293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2018.08.027.	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 Kudo M, Kang YK, Park JW, Qin S, Inaba Y, Assenat E, Umeyama Y, Lechuga MJ, Valota O, Fujii Y, Martini JF, Williams JA, Obi S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Regional Differences in Efficacy, Safety, and Biomarkers for Second-Line Axitinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: From a Randomized Phase II Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Cancer.	6. 最初と最後の頁 148-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000484620	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 Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Webber AL, Ebbinghaus SW, Ma J, Siegel AB, Cheng AL, Kudo M; KEYNOTE-224 investigators.	4. 巻 19
2. 論文標題 Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):940-952	6. 最初と最後の頁 940-952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(18)30351-6	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 Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, Aikata H, Nagano H, Hatano E, Sasaki Y, Hino K, Kumada T, Yamamoto K, Imai Y, Iwadou S, Ogawa C, Okusaka T, Kanai F, Akazawa K, Yoshimura KI, Johnson P, Arai Y; SILIUS study group.	4. 巻 3
2. 論文標題 Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun;3(6):424-432	6. 最初と最後の頁 424-432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(18)30078-5	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 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL.	4. 巻 24
2. 論文標題 Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173	6. 最初と最後の頁 1163-1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(18)30207-1	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

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 西田直生志, 盛田真弘, 工藤正俊
2. 発表標題 肝細胞癌における腫瘍免疫環境と癌関連分子の遺伝子変異
3. 学会等名 第28回 日本消化器関連学会週間, シンポジウム3 肝癌診療の現状と未来
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木智子, 上嶋一巨, 盛田真弘, 田北雅弘, 萩原智, 南康範, 依田広, 西田直生志, 鶴崎正勝, 工藤正俊
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤登場後のレンパチニブの位置づけ
3. 学会等名 第22回日本肝がん分子標的療法研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木智子, 依田広, 盛田真弘, 南知宏, 田北雅弘, 萩原智, 南康範, 上嶋一臣, 西田直生志, 工藤正俊
2. 発表標題 進行肝癌に対する免疫チェックポイント阻害剤後レンパチニブ療法の画像評価
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田直生志, 工藤正俊
2. 発表標題 肝細胞癌の遺伝子異常による分類と微小免疫環境
3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会 WS03. 肝細胞癌の亜分類
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Naoshi Nishida
2 . 発表標題 HCC Immunotherapy and Immuno-Phenotype
3 . 学会等名 CHA International Gastrointestinal Disease Forum (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Masatoshi Kudo, Kazuomi Ueshima, Naoshi Nishida
2 . 発表標題 OBJECTIVE RESPONSE BY MRECIST IS A PROGNOSTIC FACTOR FOR OVERALL SURVIVAL IN UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED WITH SYSTEMIC THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
3 . 学会等名 American Society for the Study of Liver Disease (AASLD) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Masatoshi Kudo, Kazuomi Ueshima, Naoshi Nishida, Satoru Hagiwara, Tomoko Aoki, Tomohiro Minami, Hirokazu Chishina, Masahiro Takita, Yasunori Minami, Hiroshi Ida, Mamoru Takenaka, Toshiharu Sakurai, Tomohiro Watanabe, Masahiro Morita, Chikara Ogawa, Atsushi Hiraoka
2 . 発表標題 IMPACT OF BASELINE ALBI GRADE ON THE OUTCOMES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH LENVATINIB: A MULTICENTER STUDY
3 . 学会等名 American Society for the Study of Liver Disease (AASLD) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kazuomi Ueshima, Stephen L. Chan, Tomohiro Minami, Hirokazu Chishina, Tomoko Aoki, Masahiro Takita, Satoru Hagiwara, Yasunori Minami, Hiroshi Ida, Mamoru Takenaka, Toshiharu Sakurai, Tomohiro Watanabe, Masahiro Morita, Chikara Ogawa, Yoshiyuki Wada, Masafumi Ikeda, Hiroshi Ishii, Namiki Izumi, Naoshi Nishida
2 . 発表標題 LENVATINIB AS AN INITIAL TREATMENT IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE-STAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA BEYOND UP-TO-SEVEN CRITERIA AND CHILD-PUGH A LIVER FUNCTION: A MULTICENTER PROPENSITY-SCORE MATCHED STUDY
3 . 学会等名 American Society for the Study of Liver Disease (AASLD) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 直生志
2. 発表標題 肝細胞癌における薬物療法の展開
3. 学会等名 Kansai Liver Forum (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 直生志
2. 発表標題 肝細胞癌の薬物治療
3. 学会等名 日本肝臓学会教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoshi Nishida
2. 発表標題 Recent advancement of molecular targeted therapy in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver APASL Single Topic Conference "Liver Immunology and Genetics" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤正俊
2. 発表標題 Evolving roles of targeted therapy in HCC
3. 学会等名 the 3rd Symposium of the Singapore Liver Cancer Consortium (SLCC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo Masatoshi
2. 発表標題 Lenvatinib (lenva) plus pembrolizumab (pembro) for the first-line treatment of patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 LEAP-002 study
3. 学会等名 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo Masatoshi
2. 発表標題 A phase 1b trial of Lenvatinib (LEN) plus Pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): updated results.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo Masatoshi
2. 発表標題 Practice patterns and outcomes of transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma who were ineligible and eligible for transarterial chemoembolization at inclusion: Global OPTIMIS exploratory analysis
3. 学会等名 The International liver Congress (EASL 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo Masatoshi
2. 発表標題 Ramucirumab (RAM) as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline -fetoprotein (AFP): an analysis of AFP kinetics in the phase 3 REACH-2 study.
3. 学会等名 American Society of Clinical Oncology, Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計5件

1. 著者名 西田 直生志, 工藤 正俊	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株)アークメディア	5. 総ページ数 8
3. 書名 肝・胆・膵-肝細胞癌治療のパラダイムチェンジ-進化する薬物療法2020 Update Part 1-(免疫療法)	

1. 著者名 盛田 真弘, 西田 直生志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株)アークメディア	5. 総ページ数 11
3. 書名 肝・胆・膵【肝細胞性腫瘍の分類・亜分類の最前線】肝細胞癌 肝癌の治療からみた亜型分類	

1. 著者名 西田 直生志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (有)科学評論社	5. 総ページ数 8
3. 書名 腫瘍内科【肝・胆・膵がんの薬物療法】肝細胞がん 肝細胞がんの全身薬物療法開発の動向	

1. 著者名 Naoshi Nishida, Ryuichi Kita, Kenichi Miyoshi, Masahiko Koda, Masaki Iwai, Arief. A. Suriawinata	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 34
3. 書名 Diagnosis of Liver Disease, Liver Tumors II: Malignant Tumors of the Liver	

1. 著者名 Kudo Masatoshi	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ESMO Press	5. 総ページ数 3
3. 書名 ESMO Handbook of IMMUNO-ONCOLOGY	

〔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	西田 直生志  (NISHIDA Naoshi)  (60281755)	近畿大学・医学部・准教授   (34419)	

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