

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07945

研究課題名(和文) 進行肝細胞癌に対する薬物治療効果予測法の確立

研究課題名(英文) Investigation on prediction for medical treatment response to advanced hepatocellular carcinoma

研究代表者

田中 基彦 (Tanaka, Motohiko)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特定研究員

研究者番号：20346985

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)： 進行肝細胞癌の標準的治療薬の1つであるソラフェニブ(SFN)については、治療効果や予後を予測しうる有効なマーカーがない。我々は患者血清を用いた網羅的プロテオミクスおよび臨床データの解析によりSFN投与開始3ヶ月後の治療効果を早期に予測する因子として、Clusterin(CLU)およびCLUに関連した予後予測式であるNR-indexを開発した。また、SFN治療開始時のmodified ALBI (mALBI) gradeとChild-Pugh scoreの組み合わせによる肝機能評価が、SFN治療増悪時に別の分子標的治療薬を用いた治療に適格となるかを予測する際に有用であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期に渡り進行肝細胞癌の薬物治療における第一選択薬であったSFNは依然として最もエビデンスが蓄積された治療薬であるが、治療効果予測式やSFNの次治療への移行時における治療適格の予測については明確な見解がなかった。本研究で得た知見はSFNの治療抵抗群を予測し次治療移行のタイミングを示唆するものであり、適切な治療薬の選択を補佐し予後およびQOLの改善に貢献することで、進行肝癌患者の実臨床に寄与し得るものと考えられる。

研究成果の概要(英文)： Sorafenib (SFN), one of the standard treatments for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), does not have effective markers that can predict therapeutic efficacy and prognosis. We developed Clusterin (CLU) and NR-index, a prognostic equation related to CLU, as early predictors of therapeutic efficacy of SFN treatment by comprehensive proteomics using patient serum and analysis of clinical data. We also found that liver function assessment by a combination of modified ALBI (mALBI) grade and Child-Pugh score at the start of SFN treatment was useful in predicting whether patients would be eligible for treatment with another molecularly targeted agent at the time of SFN treatment progression.

研究分野：肝細胞癌

キーワード：肝細胞癌 ソラフェニブ バイオマーカー Clusterin NR-index 分子標的治療 治療抵抗性

1. 研究開始当初の背景

ソラフェニブ (SFN) をはじめとするチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は Raf, VEGFR, PDGFR などのシグナル伝達分子を標的とするマルチキナーゼ阻害剤であり、進行肝臓癌に対する現在の標準治療薬となった。一方で奏効割合は低く、我々の先行研究においても進行肝臓癌に対する SFN、肝動注化学療法 (HAIC) 両治療とも生存期間中央値は約 1 年と生存期間に対する効果は十分ではなかった (Cancer Medicine 2015)。

SFN 以外の TKI の利用が可能となり、進行肝臓癌の治療選択肢は多くなった。しかし未だ奏効率は十分ではなく、治療が奏効しない場合は、予後不良であるのみならず、治療に伴う副反応のために生活の質の低下につながることが多い。そのため、患者 QOL に最大限に貢献するためには、進行肝臓癌の薬物療法に対して治療前の感受性検査および効果予測法の確立は急務である。しかし、未だ有用なマーカーは見出されていない

2. 研究の目的

本研究は、癌細胞側と宿主側の両面から薬物療法の感受性を統合的に解析して、肝臓癌に対する薬物療法の治療効果予測を可能とすることを目的とするものであり、将来的な肝臓癌の個別化治療へ発展されるものとして期待される。そのために、基礎・臨床両面からのトランスレーショナルな解析を行う。

臨床検体を用いた治療効果予測因子の評価解析、治療効果予測法の確立

臨床検体を用いて SFN 治療効果ならびに治療抵抗性に関する予測因子を同定し、バイオマーカー、判別式の開発を試みる。同定した因子について、分子生物学的に検討する。

実臨床データを用いた解析による予後予測因子の評価

SFN 治療症例の臨床データの解析を詳細に解析し、治療効果予測因子、予後因子、予備力残存に関わる因子等々を評価する。

3. 研究の方法

患者血清をもちいた SFN の治療効果を治療開始後早期に予測する血清バイオマーカーの探索を行った。まず、投与開始 3 ヶ月後の治療効果を、造影 CT の結果により奏効群 (Responder 群: R 群)、治療抵抗群 (Non-Responder 群: NR 群) に分類した。次に両群の治療前後の血清を用いた differential proteome 解析 (抗体アレイ) 及び ELISA を施行し、SFN 治療前後での血清中の蛋白の変化を網羅的に解析した。治療抵抗群予測の候補蛋白を同定した後、別コホートをを用いて検証を行った。また、治療抵抗群には新規マーカーとなり得る分子が含まれており、同分子について分子生物学的解析を行った。

SFN 治療開始時の臨床データを統計学的に詳細に解析した。特に、SFN 治療の次治療に移行可能、適格となりうるかについての指標は存在していなかったため、同事項を中心に解析を行った。

4. 研究成果

投与開始 3 ヶ月後の治療効果を、造影 CT の結果により奏効群 (Responder 群: R 群)、治療抵抗群 (Non-Responder 群: NR 群) に分類し、両群の血清を用いた differential proteome 解析 (抗体アレイ、n=5 vs 5) 及び ELISA (n=18 vs 18) を施行し、SFN 治療前後での血清中の蛋白の変化を網羅的に解析した。多量解析の結果、NR 群の寄与因子、すなわち治療抵抗性

に関する寄与因子として、CLU, VCAM1, AFP が一定の割合以上で増加することが抽出された。この三者で線形回帰分析を行い、NR 群属に関する予測式として、NR-index を作成した。NR-index の値により患者集を低リスク群、高リスク群に分類すると、NR 群にするオッズ比は 40.0 ($P < 0.001$) であり、NR-index は SFN 治療効果の予測に有用であることがわかった。また、NR-index の外的妥当性を評価するため別コホート ($n=22$; R/NR=11/11) での検証を行った。NR-index を算出し、高 index 群の NR 移行のオッズ比は 45.0 と高く ($P=0.001$)、高 index 群の無増悪生存期間は有意に短かった ($HR=3.784$, $P=0.006$)。NR-index は SFN 治療効果を早期に予測し得ることが示唆された。

CLU は HCC 治療における SFN 効果の予測因子となる報告はなく、追加で解析を行った。まず代表的な肝癌培養細胞株である HepG2 細胞を用いて、SFN 耐性 HepG2 細胞株 (HepG2R 細胞) を樹立した。樹立した SFN 耐性 HepG2 細胞株 (HepG2SR 細胞) に SFN 投与すると、NR 群患者と同様に CLU 発現が上昇することを確認した。次に、HepG2R 細胞と親株である HepG2 細胞を用いて SFN 刺激前後で遺伝子発現の網羅的差分解析 (differential cDNA microarray) を行い、GeneSet Enrichment Analysis (GSEA) を用いて両者の SFN にする遺伝子発現の反応性を網羅的に比較した。その結果、同定した因子の阻害薬で CLU 発現抑制効果と腫瘍の増殖抑制効果とが生じることを見出した。さらに CLU 発現変化の原因となっている転写因子を同定した。(論文投稿中)

SFN 治療開始時の臨床検査値や患者・腫瘍プロファイルが治療経過を予測し得るかを検討した。その結果、modified ALBI (mALBI) grade と Child-Pugh score の組み合わせによる肝機能評価が、SFN 治療増悪時にその次治療のレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボサンチニブ等別の分子標的治療薬を用いた治療に適格となりうるか、を予測する際に有用であることを見出した。本知見は論文として公開した (ref, International Journal of Clinical Oncology, 2020)。

まとめ

肝細胞癌 (肝癌) は世界的に 2 番目に死亡数の多い癌腫で、特に進行癌は予後不良である。また、同時性異時性多中心性発生の特徴を有しており、根治治療後に年率 15-20% の再発を認める治療抵抗性の癌種の一つである。診断時に進行癌である場合に限らず、治療後の経過においても進行例に対する有効な抗癌治療が切望されている。

SFN は長期に渡り進行肝細胞癌の薬物治療における第一選択薬であった。近年は複数の治療薬が選択薬となり、一次治療・二次治療といった逐次治療が可能となった。しかし、一次治療が増悪した際に、二次治療の治療薬選択、治療適格の判断については明確な見解がない。

SFN は依然として最もエビデンスが蓄積された治療薬であり、治療過程の中で、どのタイミングで用いるか、如何に肝機能を落とさず次治療につなげるかの見極めがポイントとなる。我々の得た知見は SFN の治療抵抗群を予測し次治療移行のタイミングを示唆するものであり、進行肝癌患者の実臨床に寄与し得るものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Muto Narumi, Oniki Kentaro, Kudo Miku, Obata Yui, Sakamoto Yuki, Tokumaru Naoto, Izuka Tomoko, Watanabe Takehisa, Otake Koji, Ogata Yasuhiro, Saruwatari Junji	4. 巻 13
2. 論文標題 <p>A Pilot Study Assessing the Possible Combined Effect of Physical Activity and</p>PNPLA3 rs738409 Polymorphism on the Risk for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Japanese Elderly General Population</p>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy	6. 最初と最後の頁 333-341
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/DMSO.S217597	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 Oniki K, Kawakami T, Nakashima A, Miyata K, Watanabe T, Fujikawa H, Nakashima R, Nasu A, Eto Y, Takahashi N, Nohara H, Suico MA, Kotani S, Obata Y, Sakamoto Y, Seguchi Y, Saruwatari J, Imafuku T, Watanabe H, Maruyama T, Kai H, Shuto T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61148-2	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 -
1. 著者名 Inazumi Tomoaki, Yamada Kiyotaka, Shirata Naritoshi, Sato Hiroyasu, Taketomi Yoshitaka, Morita Kazunori, Hohjoh Hirofumi, Tsuchiya Soken, Oniki Kentaro, Watanabe Takehisa, Sasaki Yutaka, Oike Yuichi, Ogata Yasuhiro, Saruwatari Junji, Murakami Makoto, Sugimoto Yukihiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Prostaglandin E2-EP4 Axis Promotes Lipolysis and Fibrosis in Adipose Tissue Leading to Ectopic Fat Deposition and Insulin Resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108265 ~ 108265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2020.108265	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 Tateyama M, Naoe H, Tanaka M, Tanaka K, Narahara S, Tokunaga T, Kawasaki T, Yoshimaru Y, Nagaoka K, Watanabe T, Setoyama H, Sasaki Y and Tanaka Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: a case control study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12876-020-01501-x	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 Tokunaga Takayuki, Tanaka Motohiko, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Yoko, NagaokaKatsuya, Watanabe Takehisa, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Sasaki Yutaka, Tanaka Yasuhito	4. 巻 26
2. 論文標題 Modified albumin?bilirubin grade to predict eligibility for second-line therapies at progression on sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 922 ~ 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01835-2	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 Arima Yuichiro, Nakagawa Yoshiko, Watanabe Takehisa, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	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 Minayoshi Y, Maeda H, Yanagisawa H, Hamasaki K, Mizuta Y, Nishida K, Kinoshita R, Enoki Y, Imafuku T, Chuang VTG, Koga T, Fujiwara Y, Takeya M, Sonoda K, Wakayama T, Taguchi K, Ishima Y, Ishida T, Iwakiri Y, Tanaka M, Sasaki Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of Kupffer cell targeting type-I interferon for the treatment of hepatitis via inducing anti-inflammatory and immunomodulatory actions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Deliv.	6. 最初と最後の頁 1067-1077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2018.1464083	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 長岡克弥、徳永堯之、田中基彦	4. 巻 35
2. 論文標題 薬剤性消化器疾患の治療 薬剤性消化器疾患の治療(3)肝臓	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 3,3
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 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 Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, Simakami T, Oza N, Korenaga M, Tanaka M, Torimura T, Sakamoto N, Enomoto N, Ueno Y, Kawada N, Kaneko S, Nishiguchi S, Chayama K, Tanaka J, Izumi N, Kanto T.	4. 巻 56
2. 論文標題 Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 470-478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01782-3	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 Tokunaga Takayuki, Tanaka Motohiko, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Modified albumin?bilirubin grade to predict eligibility for second-line therapies at progression on sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 922-932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01835-2	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 Yamasaki A, Shimizu T, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Tsuchida T, Sasaki Y and Fujisaki J.	4. 巻 35
2. 論文標題 Endoscopic features of esophageal adenocarcinoma derived from short-segment versus long-segment Barrett's esophagus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastro Hepatol	6. 最初と最後の頁 211-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/lgh.14827	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 Okadome K, Baba Y, Nomoto D, Yagi T, Kalikawe R, Harada K, Hiyoshi Y, Nagai Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Miyamoyo Y, Yoshida N, Watanabe M, Komohara Y, Shono T, Sasaki Y and Baba H.	4. 巻 122
2. 論文標題 Prognostic and clinical impact of PD-L2 and PD-L1 expression in a cohort of 437 esophageal cancers.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brit J Cancer	6. 最初と最後の頁 1535-4233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0811-0	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 Matsuno K, Miyamoto H, Tanaka M	4. 巻 32,
2. 論文標題 Novel traction method for pharyngeal endoscopic submucosal dissection using ring-shaped thread and grasping forceps.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dig Endosc.	6. 最初と最後の頁 e120-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13718	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 Tateyama M, Naoe H, Tanaka M, Tanaka K, Narahara S, Tokunaga T, Kawasaki T, Yoshimaru Y, Nagaoka K, Watanabe T, Setoyama H, Sasaki Y and Tanaka Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: A case control study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-01501-x	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 Masakuni Tateyama, Motohiko Tanaka, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: A case control study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 371
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsushashi H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K.	4. 巻 54
2. 論文標題 A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 367-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1532-5	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 -

1. 著者名 Nakano M, Koga H, Ide T, Kuromatsu R, Hashimoto S, Yatsunami H, Seike M, Higuchi N, Nakamuta M, Shakado S, Sakisaka S, Miuma 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, Ueshima K, Chiba Y, 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 and Arai Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Objective response by mRECIST is an independent prognostic factor for overall survival in hepatocellular carcinoma treated with sorafenib in the SILIUS trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 505-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503032	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 Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsunami H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K and Koike K.	4. 巻 54
2. 論文標題 A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 367-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1532-5	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 -

1. 著者名 Ide T, Koga H, Nakano M, Hashimoto S, Yatsunami H, Higuchi N, Nakamuta M, Oeda S, Eguchi Y, Shakado 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, Sohma 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, 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 The lancet. Gastroenterology & hepatology	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) 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 該当する

1. 著者名 Takeyama H, Bepu T, Higashi T, Kaida T, Arima K, Taki K, Nitta H, Hayashi H, Nakagawa S, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Ishiko T, Takana M, Sasaki Y and Baba H.	4. 巻 48
2. 論文標題 Impact of surgical treatment after sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 431-438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-017-1603-x	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 Oniki K, Watanabe T, Kudo M, Izuka T, Ono T, Matsuda K, Sakamoto Y, Nagaoka K, Imafuku T, Ishima Y, Watanabe H, Maruyama T, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J.	4. 巻 7
2. 論文標題 3. Modeling of the Weight Status and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Elderly Individuals: The Potential Impact of the Disulfide Bond-Forming Oxidoreductase A-Like Protein (DsbA-L) Polymorphism on the Weight Status.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	6. 最初と最後の頁 384-393
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 Ohuchi M, Sakamoto Y, Tokunaga R, Kiyozumi Y, Nakamura K, Izumi D, Kosumi K, Harada K, Kurashige J, Iwatsuki M, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Shono T, Naoe H, Sasaki Y, Baba H.*	4. 巻 16
2. 論文標題 Increased EZH2 expression during the adenoma-carcinoma sequence in colorectal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.	6. 最初と最後の頁 5275-5281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9240	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37件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 14件）

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Youko Yoshimaru, Katsuya Nagaoka, Takeshi Kawasaki, Hiroko Setoyama, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 Treatment Strategy Based on Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Premising Subsequent Treatment with Regorafenib.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Takehisa Watanabe, Nahoko Fujimoto, Katsuya Nagaoka, Satoshi Narahara, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka, and Yutaka Sasaki.
2. 発表標題 Altered microRNA expression profiles in serum exosome links to clinical phenotypes induced by direct-acting antiviral therapy.
3. 学会等名 THE LIVER MEETING AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Takehisa Watanabe, Nahoko Fujimoto, Katsuya Nagaoka, Satoshi Narahara, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Youko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki.
2. 発表標題 Analysis of the Changes of the Profiles of Exosomal miRNA in Serum of the Patients Induced By DAA Treatment.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 C型慢性肝疾患、初発肝癌における高齢者に対する治療後の現状
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀬戸山博子、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝炎ウイルス陽性患者の受診勧奨を目的とした肝臓非専門医療機関との診療連携システムの構築
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊丈久、田中基彦
2. 発表標題 DAAs治療後の血清Exosome中miRNAの変化はSVR後の生体反応を反映する
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榎原哲史、渡邊丈久、田中基彦
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 直江秀昭、渡邊丈久、田中基彦
2. 発表標題 翻訳後修飾の網羅的解析による肝癌の治療抵抗性の解明
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Satoshi Narahara, Motohiko Tanaka, et al .
2 . 発表標題 A NOVEL SERUM BIOMARKER, CLUSTERIN, AND RELATED PREDICTIVE INDEX SCORING COULD BE AN EARLY PREDICTOR OF RESPONSE TO SORAFENIB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA .
3 . 学会等名 Liver Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, et al .
2 . 発表標題 PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS PROGRESSED ON LENVATINIB THERAPY, PREMISING SUBSEQUENT CHEMOTHERAPY
3 . 学会等名 Liver Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Hideaki Naoe, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Norie Araki, Jiro Fujimoto, Motohiko Tanaka, Yutaka Sasaki
2 . 発表標題 Multi-omics analyses identify nucleophosmin as a key regulator of apoptosis resistance in human hepatocellular carcinoma .
3 . 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takehisa Watanabe, Nahoko Fujimoto, Katsuya, Satoshi Narahara, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka, Yutaka Sasaki
2 . 発表標題 Altered microrna expression profiles in serum exosome links to clinical phenotypes induced by direct-acting antiviral therapy .
3 . 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Yoko Yoshimaru, Tekeshi Kawasaki, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama, Yutaka Sasaki
2. 発表標題 Optimal strategy of switching from transarterial chemoembolization to molecular targeted therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka, Yutaka Sasaki
2. 発表標題 Upregulation of secretory clusterin in response to sorafenib links to acquired treatment resistance of hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛、長岡克弥、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する集学的なソラフェニブ治療戦略
3. 学会等名 第27回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛 長岡克弥 渡邊丈久 立山雅邦 佐々木裕
2. 発表標題 切除不能進行肝細胞癌に対するソラフェニブを基軸とした集学的治療戦略
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中健太郎、徳永堯之、榎原哲史、川崎剛、長岡克弥、吉丸洋子、
2. 発表標題 当科における切除不能肝細胞癌に対するレンパチニブ治療の初期経験
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 C型慢性肝疾患,初発肝癌における高齢者に対する治療後の現状
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎原哲史、渡邊丈久、長岡克弥、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、瀬戸山博子、立山雅邦、直江秀昭、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する新規血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛、長岡克弥、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術から分子標的治療への適切な切り替えタイミングの検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法から分子標的治療への適切な切り替えタイミング
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、長岡克弥、吉丸洋子、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝内腫瘍量の多い切除不能進行肝細胞癌に対する lenvatinib の使用経験
3. 学会等名 第20回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長岡克弥、榎原哲史、渡邊丈久、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝癌分子標的治療薬の治療効果予測と耐性獲得機序の解析
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中健太郎、徳永堯之、榎原哲史、川崎剛、長岡克弥、瀬戸山博子、吉丸洋子、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 当科における切除不能肝細胞癌に対するレンパチニブ治療の初期経験
3. 学会等名 第19回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiko Tanaka, Takayuki Tokunaga, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Yutaka Sasaki.
2. 発表標題 Prognostic Factors in Patients with Advanced HCC Receiving Sorafenib or Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy.
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takehisa Watanabe, Nahoko Fujimoto, Katsuya Nagaoka, Satoshi Narahara, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Youko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki.
2. 発表標題 Analysis of the Changes of the Profiles of Exosomal miRNA in Serum of the Patients Induced By DAA Treatment.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tokunaga Takayuki, Tanaka Motohiko Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Kawasaki Takeshi, Setoyama Hiroko, Watanabe Takehisa, Tateyama Masakuni, Sasaki Yutaka.
2. 発表標題 Treatment Strategy Based on Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Premising Subsequent Treatment with Regorafenib.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Narahara Satoshi, Watanabe Takehisa, Nagaoka Katsuya, Fujimoto Nahoko, Tanaka Kentaro, Tokunaga Takayuki, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Youko, Setoyama Hiroko, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Tanaka Motohiko, Sasaki Yutaka.
2. 発表標題 Early Prediction of Sorafenib Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma: The Possible Role of Secretory Clusterin in Acquired Sorafenib Resistance.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagaoka Katsuya, Huang Chiung-kuei, Ji Chengcheng, Bai Xuwei, Cao Kevin, Zhang Hongyu, Sasaki Yutaka, Wands Jack R.
2. 発表標題 The Combination Therapy of Targeting Asph and DNA Topoisomerase Inhibitor Suppresses Cholangiocarcinoma Progression.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳永堯之、田中基彦、佐々木裕.
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療と肝動注化学療法の効果解析から検討する治療戦略.
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 立山雅邦、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、渡邊丈久、佐々木裕.
2. 発表標題 当科における肝細胞癌根治例における抗ウイルス療法後の再発に関する検討
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 吉丸洋子、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 当科におけるSVR後肝癌の実態
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 田中健太郎、徳永堯之、榎原哲史、川崎剛、吉丸洋子、渡邊丈久、瀬戸山博子、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の効果解析から検討する治療戦略
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 徳永堯之、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、川崎剛、吉丸洋子、渡邊丈久、瀬戸山博子、立山雅邦、佐々木裕
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の効果解析から検討する後治療を見据えた治療戦略
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 榎原哲史、渡邊丈久、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕。
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する新規血清バイオマーカーの解析
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 徳永堯之、田中基彦、佐々木裕。
2. 発表標題 切除不能の門脈浸潤を伴う肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブ治療の効果解析から検討する治療戦略
3. 学会等名 第25回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、渡邊丈久、長岡克弥、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕。
2. 発表標題 11.TACE不応例に対する肝動注化学療法後に進行した肝細胞癌への後治療の検討
3. 学会等名 第112回日本消化器病学会九州支部例会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐々木 裕、木下芳一、下瀬川 徹、渡辺 守	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 480
3. 書名 最新ガイドライン準拠消化器疾患 診断・治療指針	

1. 著者名 吉丸洋子、田中基彦、佐々木 裕	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 165
3. 書名 肝硬変の成因別実態	

〔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	渡邊 丈久 (Watanabe Takehisa) (20634843)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教 (17401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	直江 秀昭 (Naoe Hideaki) (30599246)	熊本大学・病院・講師 (17401)	
研究分担者	佐々木 裕 (Sasaki Yutaka) (70235282)	熊本大学・病院・非常勤診療医師 (17401)	

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