

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16350

研究課題名(和文)非ウイルス性肝細胞癌の病態解明を目的としたトランスレーショナル・リサーチ

研究課題名(英文)Translational research for elucidating the clinicopathological characteristics of non-viral hepatocellular carcinoma

研究代表者

加藤 宏之(Kato, Hiroyuki)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50737004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：非ウイルス性肝細胞癌患者の予後と術前ヒアルロン酸値との相関関係を認めた。ヒアルロン酸は肝線維化マーカーであるが、背景肝が正常で肝線維化が起こりにくい非ウイルス性肝癌では腫瘍の繊維性間質の量を反映している可能性がある。本研究にて非ウイルス性肝癌における繊維性間質の量と予後、細胞外マトリックスであるMMP-2、MMP-9発現との関係性が示唆され、今後これらをターゲットとした治療や診断の進歩が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒアルロン酸は肝線維化マーカーであるが、背景肝が正常で肝線維化が起こりにくい非ウイルス性肝癌では腫瘍の繊維性間質の量を反映している可能性がある。本研究にて非ウイルス性肝癌における繊維性間質の量と予後、細胞外マトリックスであるMMP-2、MMP-9発現との関係性が示唆され、今後これらをターゲットとした治療や診断の進歩が期待される。

研究成果の概要(英文)：We newly showed the association between the preoperative serum hyaluronic acid level and prognosis of resected patients with non-viral HCC. Despite the fact that the level of serum hyaluronic acid level is well-known marker of hepatic fibrosis, its higher level might be associated with the tumor fibrosis and poor differentiation in the non-viral HCC since background of the liver is mostly normal in such patients. Based on the results obtained, we conjectured that there might be significant association between the prognosis of non-viral HCC patients and tumor fibrosis represented by the extracellular matrix including MMP-2 and MMP-9. Our data support the future development of new treatment targeting the key-extracellular matrix.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：肝細胞癌 細胞外マトリックス

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝臓は本邦において年間粗死亡数が3万人を超えており、有効な抗癌剤がないため治療が困難な癌の一つである。これまで肝細胞癌の発症原因はほとんどが肝炎ウイルス感染によるものであったが、近年、公衆衛生の向上や慢性肝炎の治療法の進歩により、ウイルス性の肝細胞癌は減少の一途をたどっている。代わって生活習慣病の流行と共に、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)をはじめとした非ウイルス性肝細胞癌が増加しており、こうした肝細胞癌の診断と治療は医学的に重要な課題の一つである。

我々は以前より非ウイルス性肝細胞癌患者は生活習慣病との関連および良好な術前肝予備能によって特徴付けられ、その予後はウイルス性肝細胞癌に比し良好であったことを報告している (Okuda Y et al. Biomed Res Int. 2014)。一方で、無再発生存期間には両群間に差が認められず、非ウイルス性肝細胞癌患者の予後が良好である理由は腫瘍因子よりも術前肝予備能によって裏付けられていることを証明した (つまりウイルス性肝細胞癌はほとんどの症例が背景肝に肝硬変を認めるため肝硬変の重症度が予後が規定する)。また非ウイルス性肝細胞癌は、しばしば短時間で10cmを超えるような巨大肝腫瘍を形成し根治切除が行われても、術後早期に残肝転移、縦隔転移、肺転移を来すことがあるが、このような転移進展形式は通常ウイルス性肝細胞癌では極めて稀である。研究代表者は、この進展形式の違いこそが、非ウイルス性肝細胞癌の予後を規定する重要な因子であると考えており、かかる腫瘍の転移進展形式を分子生物学的に解明し、腫瘍転移を制御することこそが、同疾患に苦しむ患者の無再発生存期間の延長に繋がるのではないかと考えている。

### 2. 研究の目的

非ウイルス性肝臓がなぜウイルス性通常型肝臓と違う性質を持つのか、また術後早期に再発してしまうような予後不良肝細胞癌をどのように術前に選別するかについてを細胞外マトリックスに焦点をあて分子生物学的に解明する。具体的には、肝臓患者において、虚血再灌流障害 (IRI) がどのように肝細胞癌転移様式に及ぼす影響を臨床検体を用いて研究し、肝細胞癌切除例で再発形式、予後、MMP活性をIRIの有無別に比較検討する。

### 3. 研究の方法

#### Study 1

2007年1月から2018年12月までに初回肝切除をした肝細胞癌患者214例中、105例が非ウイルス性肝臓と術前に診断された。これらの症例に対して、無再発生存期間を元に、Cox重回帰分析を用いて予後因子解析を行った。

#### Study 2

上記の214例中、後方視的に手術記録から肝切離時間の解析が可能であった53例とプリングル法による肝臓阻血時間の解析が可能であった40例を対象とし、それぞれの時間と無再発生存期間について関係性を検討した。

### 4. 研究成果

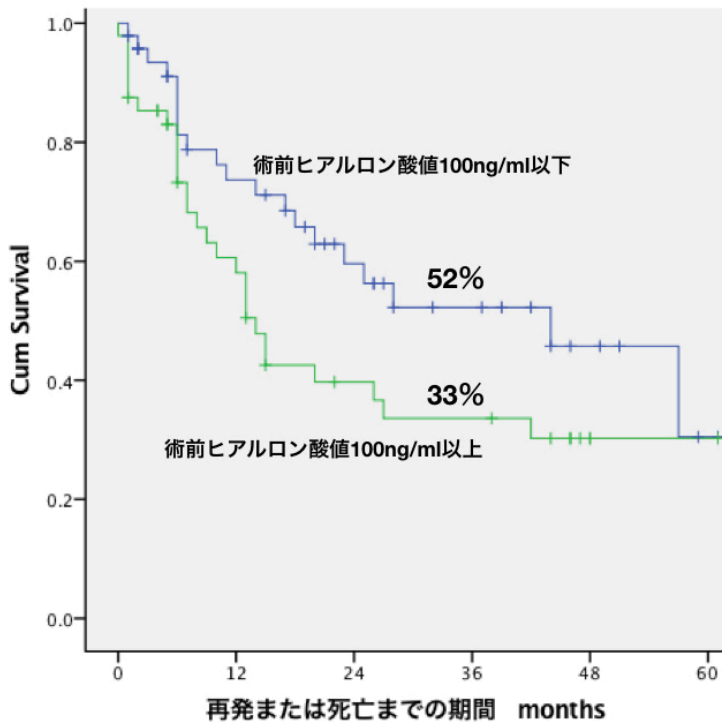
#### Study 1

術前因子の中で術前高ヒアルロン酸 ( $p=0.012$ )、AFP高値 ( $p=0.035$ )、最大腫瘍径 ( $p=0.033$ )、出血量 ( $0.002$ ) が有意な予後不良因子として選択された。(Table1)

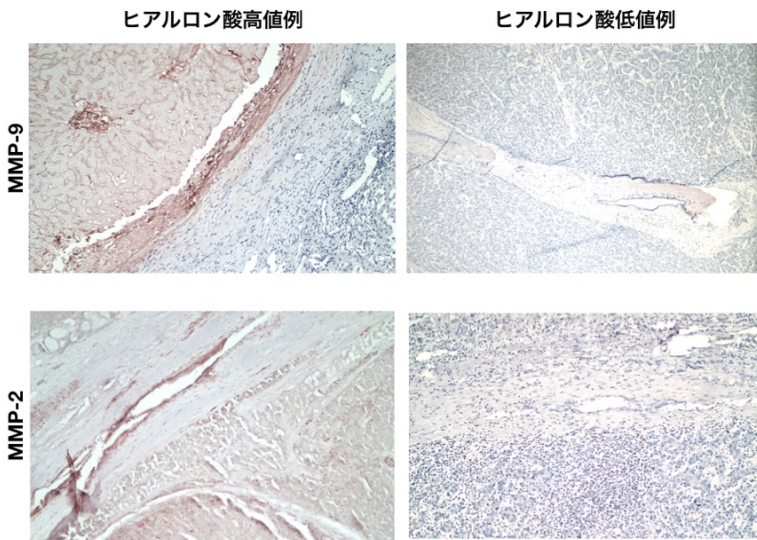
Table 1

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Age	-0.011	0.024	0.193	1	0.660	0.989	0.943	1.038
Sex	-0.188	0.544	0.120	1	0.730	0.829	0.285	2.406
BMI	-0.067	0.052	1.702	1	0.192	0.935	0.845	1.034
Pit.	0.008	0.005	2.294	1	0.130	1.008	0.998	1.018
Alb	-0.238	0.565	0.178	1	0.673	0.788	0.261	2.383
ヒアルロン酸	0.003	0.001	6.299	1	0.012	1.003	1.001	1.005
LHL15	-1.425	7.449	0.037	1	0.848	0.241	0.000	526926.350
AFP	0.000	0.000	4.442	1	0.035	1.000	1.000	1.000
PIVKA_II	0.000	0.000	0.119	1	0.730	1.000	1.000	1.000
最大腫瘍径_cm_	0.114	0.053	4.548	1	0.033	1.121	1.009	1.244
多発1 単発0	-0.587	0.476	1.519	1	0.218	0.556	0.219	1.414
リンパ球	0.000	0.000	0.580	1	0.446	1.000	1.000	1.001
好中球	0.000	0.000	1.767	1	0.184	1.000	1.000	1.000
手術時間(分)_min_	-0.001	0.002	0.437	1	0.508	0.999	0.995	1.002
出血量ml	0.000	0.000	9.699	1	0.002	1.000	1.000	1.000

特に術前血中ヒアルロン酸が 100ng/ml 以上の症例では 100ng/ml 以下の症例に比して無再発生存期間中央値が有意に不良であった。(14ヶ月 vs. 44ヶ月, p=0.034) (下図)



またヒアルロン酸高値症例と低値症例で腫瘍の MMP2、MMP-9 の発現を免疫染色で観察するとヒアルロン酸高値症例で MMP-2、MMP-9 が多く発現している傾向が見られた。

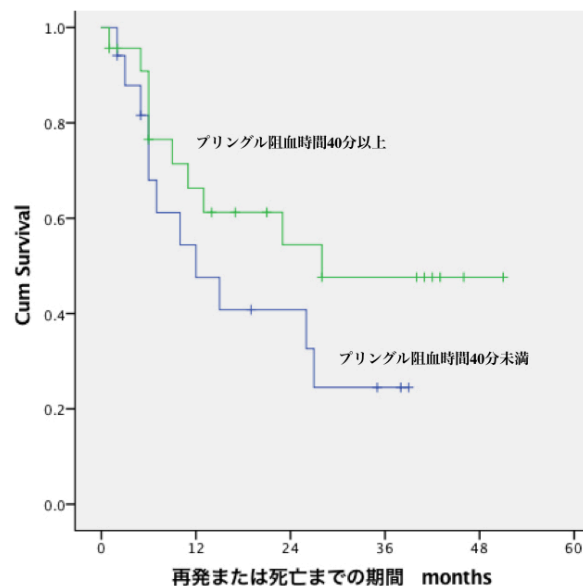


## Study2

【結果】53例の肝切除時間の中央値は100分、39例のプリングル阻血時間の中央値は40分だった。肝切除時間100分未満(n=27)の生存中央値は28ヶ月、無再発5年生存率44%、肝切除時間100分以上(n=26)の生存中央値は23ヶ月、無再発5年生存率43%と両群に有意差を認めなかった(p=0.963)。またプリングル阻血時間40分未満(n=17)の生存中央値は12ヶ月、無再発3年生存率25%、プリングル阻血時間40分以上(n=23)の生存中央値は28ヶ月、無再発3年生存率48%とプリングル阻血時間が長い群で予後が良好な傾向にあったが両群に有意差を認めなかった(p=0.178)。(下図)

## 結語

非ウイルス性肝細胞癌患者の予後と術前ヒアルロン酸値との相関関係を認めた。ヒアルロン酸は肝線維化マーカーであるが、背景肝が正常で肝線維化が起こりにくい非ウイルス性肝臓では腫瘍の繊維性間質の量を反映している可能性がある。本研究にて非ウイルス性肝臓における線維性間質の量と予後、細胞外マトリックスであるMMP-2、MMP-9発現との関係性が示唆され、今後これらをターゲットとした治療や診断の進歩が期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤宏之
2. 発表標題 予後不良肝癌、いわゆるfluminant hepatocellular carcinomaの臨床的特徴とその治療成績
3. 学会等名 日本消化器外科学会 JDDW2019
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
--	---------------------------	-----------------------	----