

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17442

研究課題名（和文）血液凝固因子であるVWFを用いた肝細胞癌新規治療法と新規バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）The association between VWF and HCC

研究代表者

高谷 広章（Takaya, Hiroaki）

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：40745460

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：凝固因子であるVWFと凝固制御因子であるADAMTS13はHCCの早期診断マーカーや薬物療法の効果予測マーカーおよび予後予測マーカーとして有用である可能性を明らかとした（Takaya et al. BMC Gastroenterol. 2019, Takaya et al. World J Gastrointest Oncol. 2019, Takaya et al. World J Gastroenterol. 2020）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の肝細胞癌の死亡者数は全癌中第5位（2016年）であり、その予後向上は克服すべき課題の一つである。本研究により肝細胞癌の新規バイオマーカーとしてVWFとADAMTS13が有用である可能性が明らかとなったことは、肝細胞癌の予後向上に寄与する可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：VWF and ADAMTS13 may be useful biomarkers for HCC to diagnose hepatocellular carcinoma (HCC) and predict to response to therapeutic agents for HCC.

研究分野：消化器内科

キーワード：ADAMTS13 VWF 肝細胞癌 バイオマーカー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦の肝細胞癌(HCC)の死亡者数は全癌中第5位、5年生存率は約30%と予後不良であり、予後向上が急務である。von Willebrand factor(VWF)は内因性凝固反応に関与している血液凝固因子である。過剰なVWFはVWF切断酵素(ADAMTS13)により切断され、バランスが保たれている。しかし血栓性血小板減少性紫斑病では両因子のバランス破綻が生じ、全身に病的血栓が形成される。VWFは肝類洞内皮細胞から産生され、ADAMTS13は我々により肝非実質細胞から産生される(Uemura, et al. 2005)ことが解明された。両因子のバランス破綻は肝硬変、急性・慢性肝不全、重症急性胆管炎、重症急性膵炎などにおいても認められ、重症度や予後に関連しており、両因子のバランス改善により、その病態が改善することを我々は本研究開始以前に報告していた(Takaya, et al. Hepatol Res.2018, Takaya, et al. Biomed Rep. 2017, Takaya, et al. Hepatol Res. 2012, Takaya, et al. In Tech.)。

### 2. 研究の目的

VWFとADAMTS13のバランス破綻は悪性腫瘍においても認められており、腫瘍内微小血栓が悪性腫瘍の進展を促進(Pépin et al. 2016)させるとの報告がある。血管新生はHCCの発症や進展に深く関与しているが、VWFとADAMTS13はVEGFの制御を介して血管新生と関連しており、各々血管新生阻害作用と血管新生促進作用(Randi et al. 2013)を有する。VWFは血管新生を阻害し、抗腫瘍効果を発揮(Franchini, et al. 2013)するが、悪性腫瘍患者においては生体内のVWFの機能低下(Koo et al. 2002)を認めるため、VWFの血管新生阻害作用の減弱が生じている可能性がある。従って血管新生阻害作用増強を目的としたVWF補充療法がHCC新規治療法となる可能性が考えられる。またHCCの予後向上にはより鋭敏なバイオマーカーが必要である。以上より、HCC患者の治療効果向上、副作用軽減および医療費削減を可能とする薬物療法と新規バイオマーカーの開発を行う。

### 3. 研究の方法

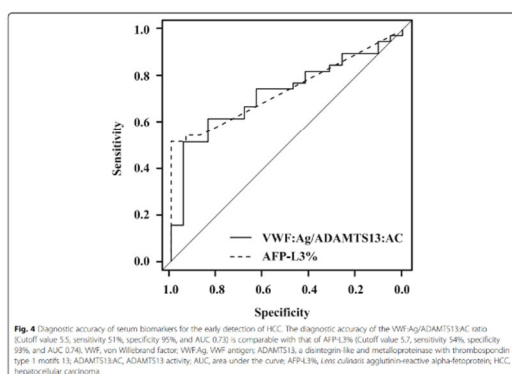
HCC薬物療法の治療効果、副作用の指標となる簡便に測定可能な新規バイオマーカーの開発血液検査を用いて簡便に測定可能なHCC薬物療法に対するバイオマーカーの確立を行う。

#### VWFを用いたHCC新規治療法の開発

HCCに対する低用量抗PD-1抗体と血管新生阻害作用を有するVWF補充併用療法の治療効果を明らかにする。

### 4. 研究成果

#### VWFとADAMTS13はHCC早期診断マーカーと成り得る可能性

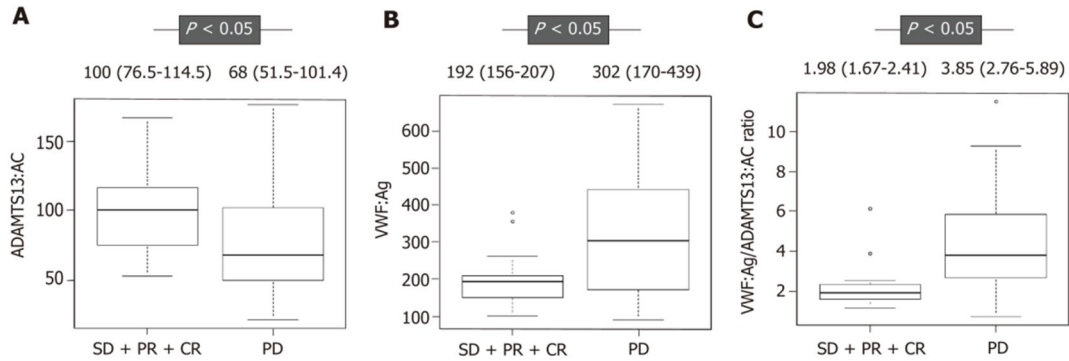


**Table 2** The diagnostic accuracy of biomarkers for early detection of HCC

Variable	OR (95% CI)	P value
Univariable analysis		
AFP > 10 ng/mL	1.01 (0.98–1.05)	0.49
DCP > 40mAU/mL	5.48 (1.10–27.3)	0.038
AFP-L3% > 5%	15.9 (1.89–134.0)	0.011
VEGF > 100 pg/mL	7.06 (1.39–35.9)	0.019
VEGFR2 > 6500 pg/mL	2.46 (0.796–7.63)	0.12
ADAMTS13:AC > 60%	0.31 (0.0874–1.10)	0.082
VWF:Ag > 300%	4.31 (1.30–14.3)	0.017
VWF:Ag/ADAMTS13:AC > 5	8.95 (1.82–44.0)	0.007
Multivariable analysis		
AFP-L3% > 5%	19.5 (1.78–214.0)	0.015
VWF:Ag/ADAMTS13:AC > 5	18.5 (1.64–209.0)	0.018

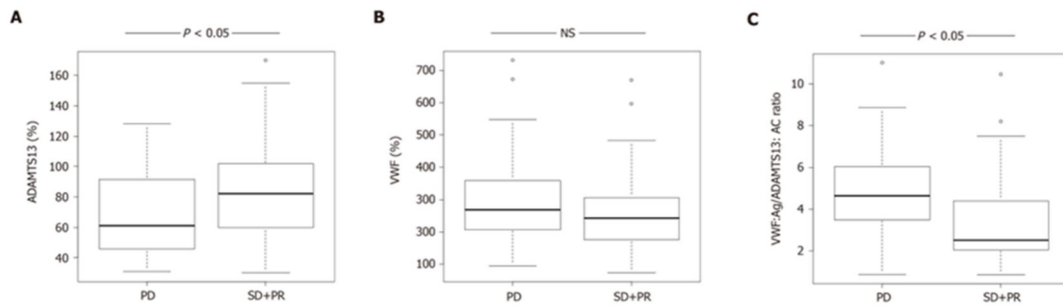
早期HCC合併肝硬変患者とHCC非合併肝硬変患者のVWFとADAMTS13を比較検討することで、両因子がHCCの早期診断マーカーとして既存の腫瘍マーカーと同等もしくはそれ以上の診断能を有し、VWFとADAMTS13は腫瘍体積や進展度とも関連することを明らかとした(Takaya et al. BMC Gastroenterol. 2019.)

#### VWFとADAMTS13はソラフェニブの効果予測マーカーや予後予測マーカーと成り得る可能性



ソラフェニブ治療を行った進行 HCC 患者において治療効果予測および予後予測マーカーとして VWF と ADAMTS13 が有用であることを明らかとした(Takaya et al. World J Gastrointest Oncol. 2019)。

### VWF と ADAMTS13 は肝動注化学療法の効果予測マーカーと成り得る可能性



肝動注化学療法を行った進行 HCC 患者において治療効果予測マーカーとして VWF と ADAMTS13 が有用であることを明らかとした(Takaya et al. World J Gastroenterol. 2020)。

### HCC 新規治療法である VWF 補充療法について

マウスを用いて検討を行ったが、目立った成果を得ることができなかった。しかし、上記 - の臨床研究では十分以上の成果を得ることが出来たと考えており、全体としては当初予定していた程度の成果を得ることが出来たと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takaya Hiroaki, Namisaki Tadashi, Takeda Soichi, Kaji Kosuke, Ogawa Hiroyuki, Ishida Koji, Tsuji Yuki, Takagi Hirotsu, Ozutsumi Takahiro, Fujinaga Yukihisa, Furukawa Masanori, Kitagawa Koh, Nishimura Norihisa, Sawada Yasuhiko, Shimozato Naotaka, Kawaratani Hideto, Moriya Kei, Akahane Takemi, Mitoro Akira, et. al	4. 巻 10
2. 論文標題 The Combination of Albumin?Bilirubin Score and Prothrombin Time Is a Useful Tool for Predicting Liver Dysfunction after Transcatheter Arterial Chemoembolization in Child?Pugh Class A Patients with Hepatocellular Carcinoma within Up-to-Seven Criteria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4838 ~ 4838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10214838	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 Takaya Hiroaki, Namisaki Tadashi, Matsumoto Kazusuke, Suzuki Junya, Murata Koji, Tsuji Yuki, Nakanishi Keisuke, Kaji Kosuke, Kitade Mitsuteru, Noguchi Ryuichi, Yoshiji Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparison of Ablation Area and Change in Functional Liver Reserve after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma Using the arfa? and VIVA? Systems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 434 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11020434	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 Takaya Hiroaki, Namisaki Tadashi, Moriya Kei, Shimozato Naotaka, Kaji Kosuke, Ogawa Hiroyuki, Ishida Koji, Tsuji Yuki, Kaya Daisuke, Takagi Hirotsu, Fujinaga Yukihisa, Nishimura Norihisa, Sawada Yasuhiko, Kawaratani Hideto, Akahane Takemi, Matsumoto Masanori, Yoshiji Hitoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Association between ADAMTS13 activity?VWF antigen imbalance and the therapeutic effect of HAIC in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 7232 ~ 7241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v26.i45.7232	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 Takaya Hiroaki, Namisaki Tadashi, Kitade Mitsuteru, Shimozato Naotaka, Kaji Kosuke, Tsuji Yuki, Nakanishi Keisuke, Noguchi Ryuichi, Fujinaga Yukihisa, Sawada Yasuhiko, Saikawa Soichiro, Sato Shinya, Kawaratani Hideto, Moriya Kei, Akahane Takemi, Yoshiji Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Acylcarnitine: Useful biomarker for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-steatohepatitis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Oncology	6. 最初と最後の頁 887 ~ 897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4251/wjgo.v11.i10.887	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 Takaya Hiroaki, Namisaki Tadashi, Kitade Mitsuteru, Kaji Kosuke, Nakanishi Keisuke, Tsuji Yuki, Shimozato Naotaka, Moriya Kei, Seki Kenichiro, Sawada Yasuhiko, Saikawa Soichiro, Sato Shinya, Kawaratani Hideto, Akahane Takemi, Noguchi Ryuichi, Matsumoto Masanori, Yoshiji Hitoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 VWF/ADAMTS13 ratio as a potential biomarker for early detection of hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 167 : 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-019-1082-1	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 Takaya Hiroaki, Namisaki Tadashi, Shimozato Naotaka, Kaji Kosuke, Kitade Mitsuteru, Moriya Kei, Sato Shinya, Kawaratani Hideto, Akahane Takemi, Matsumoto Masanori, Yoshiji Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 ADAMTS13 and von Willebrand factor are useful biomarkers for sorafenib treatment efficiency in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Oncology	6. 最初と最後の頁 424 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4251/wjgo.v11.i5.424	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hiroaki Takaya, Tadashi Namisaki, Soichi Takeda, Kosuke Kaji, Hitoshi Yoshiji
2. 発表標題 The combination of ALBI and PT predict liver dysfunction after TACE for HCC within up-to-7 criteria
3. 学会等名 APASL Oncology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田惣一、高谷広章、浪崎正、吉治仁志
2. 発表標題 BCLC-B1の肝細胞癌患者における肝動脈化学塞栓術および分子標的薬治療前後での肝予備能の変化に寄与する因子の検討
3. 学会等名 日本消化器病学会近畿支部第114回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田惣一、高谷広章、浪崎正、吉治仁志
2. 発表標題 BCLC-B1の肝細胞癌における肝動脈化学塞栓術および分子標的薬治療前後での肝予備能の変化に寄与する因子の検討
3. 学会等名 日本消化器病学会近畿支部第114回例会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 藤本優樹、高谷広章、浪崎正、辻裕樹、下里直隆、鍛冶孝祐、吉治仁志
2. 発表標題 進行肝細胞癌においてvon Willebrand factorおよびADAMTS13はソラフェニブ治療効果および 予後予測因子に成り得る
3. 学会等名 第22回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Hiroaki Takaya
2. 発表標題 ADAMTS13 and von Willebrand factor are useful biomarkers for sorafenib treatment efficiency in patients with hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷広章
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対するネクサバル治療効果および予後予測因子としてのvon Willebrand factorおよびADAMTS13の有用性
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 高谷広章
2. 発表標題 非NASH症例における肝癌診断マーカーとしてのアシルカルニチンの有用性
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 高谷広章
2. 発表標題 von Willebrand factorおよびADAMTS13を用いた肝発癌、肝癌早期診断および治療効果予測の試み
3. 学会等名 第55回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷広章
2. 発表標題 非NASH症例におけるアシルカルニチンの肝細胞癌早期診断マーカーとしての有用性
3. 学会等名 第21回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高谷広章	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 89
3. 書名 Thrombosis Medicine 9/3 2019年9月号	

〔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
---------	---------