

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K23908

研究課題名（和文）糖尿病・肥満関連肝癌発癌メカニズム解明のためのトランスレーショナルリサーチ

研究課題名（英文）Translational research to elucidate the mechanism of diabetes- and obesity-related hepatocarcinogenesis

研究代表者

赤星 径一（Akahoshi, Keiichi）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80749523

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病・肥満などメタボリック症候群を背景とした肝細胞癌の割合が増加している。これらの肝癌は比較的進行がんで見つかることが多かった。進行肝癌に対して新規治療薬であるレンバチニブ治療と手術の組み合わせ治療の効果を検証した。レンバチニブ治療は1-2か月で効果が見られ、腫瘍マーカーと治療効果が相関していた。手術に移行できた割合は約50%と高率であり、手術できた症例は有意に予後良好であり、レンバチニブと手術の組み合わせが進行肝癌に対して安全に施行できる有効な新規治療戦略として期待される。また、手術症例の網羅的遺伝子解析では薬物治療効果と相関する遺伝子8種が見いだされ、今後に関わる結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年肝癌薬物療法が急速に進歩して新時代を迎えている。従来は手術不能な症例が手術可能となることは非常にまれであったが、本研究で用いたレンバチニブは約50%と非常に高率で手術治療を加えることが可能であった。そして薬物療法後の手術であっても手術後の回復経過に違いはなく、薬物療法と手術の組み合わせ治療の安全性と有効性が示された。さらに薬物療法の効果とを予測するバイオマーカー候補となる遺伝子が見いだされ、肝癌治療の進歩に寄与できると考えられ、さらなる研究の継続が求められている。

研究成果の概要（英文）：The proportion of hepatocellular carcinoma related to metabolic syndrome, such as diabetes and obesity, is increasing. These hepatocellular carcinomas were often found in relatively advanced stages.

We analyzed the efficacy of a combination of lenvatinib, a novel therapeutic agent, and surgery for the treatment of advanced liver cancer. Lenvatinib treatment was effective within 1-2 months, and tumor markers correlated with treatment response. The proportion of patients who were successfully treated with lenvatinib and surgery was approximately 50%, and those who were operated on had a significantly better prognosis, suggesting that the combination of lenvatinib and surgery is an effective new treatment strategy that can be safely administered to patients with advanced liver cancer. In addition, a comprehensive genetic analysis of surgically resected cases revealed eight genes that correlate with the efficacy of drug therapy, which may lead to further research.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：肝細胞癌 チロシンキナーゼ阻害剤 進行肝癌

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌の発癌リスク因子が、近年急速に変化している。20年ほど前までは日本の肝細胞癌患者の90%以上がC型またはB型肝炎ウイルスを背景としていたが、肝炎治療の進歩に伴いウイルス性肝炎による肝細胞癌が減少し、近年は30%以上を非ウイルス性肝癌(NBNC肝癌)が占めるようになってきた。中でも、近年増加の一途を辿っている糖尿病・肥満などメタボリック症候群を背景とした非アルコール性脂肪肝疾患/脂肪肝炎(NAFLD/NASH)は、肝細胞癌の発癌リスク因子として注目が高まっている。

NBNC肝癌をウイルス性肝癌と比較すると進行癌で見つかることが多く、また背景肝が正常肝から発がんする割合が高かった。これは定期スクリーニング体制が確立しているウイルス性肝癌に比べてNBNC肝癌の早期発見体制が未確立であることを示唆している。

## 2. 研究の目的

早期発見が難しいNBNC肝癌の割合の増加に伴い、今後、進行肝癌の割合が増加する可能性が危惧される。従来は手術不能な症例が手術可能となることは非常にまれであったが、2018年以降肝癌薬物療法の新規承認が続いており、肝癌薬物療法が新時代を迎えている。これに伴い薬物療法と手術の組み合わせ治療が現実味を帯びてきた。当研究グループでは進行肝癌に対する薬物療法と手術の組み合わせ治療にいち早く注目し、この有効性と安全性検証を目的とした研究を行った。

## 3. 研究の方法

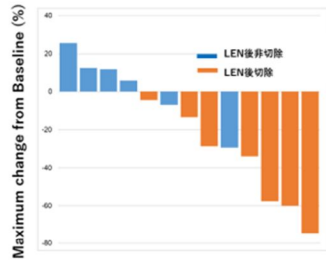
手術治療を第一選択として推奨されない進行肝癌症例に対して新規薬物であるレンパチニブ治療を導入した。腫瘍マーカー、画像検査を定期的に行い、効果に応じて手術治療を加えるタイミングを模索した。また、切除に至った症例からは凍結サンプルを採取して遺伝子解析を行った。

## 4. 研究成果

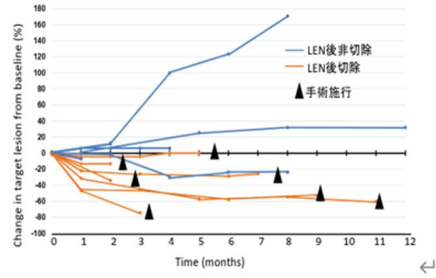
本研究期間に進行肝癌13例に対してレンパチニブ治療を導入した(図1)。レンパチニブ奏効症例は1-2か月で効果がみられ(図2)、治療効果と肝癌腫瘍マーカーであるAFPの減少率に強い相関がみられた(図3, 4)。また13例中7例は手術に移行した。手術は大きな合併症なく安全に施行することができ、外科的切除症例7例は非切除症例6例と比較して有意に予後が良好であった(図5)。この結果から進行肝癌に対する薬物療法と外科的切除の組み合わせ治療は安全に施行できる有効な新規治療戦略である可能性が示唆された。

薬物療法後外科的切除を実施した症例の遺伝子解析では、切除検体から抽出したRNAを次世代シーケンシングにかけて遺伝子発現量を解析した。その後薬物療法開始時からの腫瘍サイズの変化率より縮小群と非縮小群に分類して発現量の差がみられた遺伝子を解析した。その結果8遺伝子が抽出された。これらの遺伝子は進行肝癌に対する薬物療法の効果予測バイオマーカー候補となりえる重要な遺伝子の可能性を秘めている。

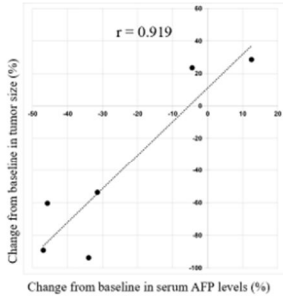
今後のさらなる研究継続が期待される成果が得られた。



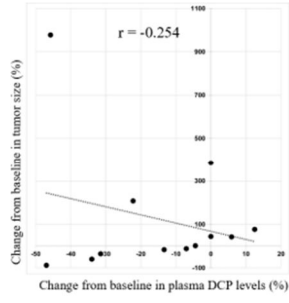
(図 1 .waterfall plot)



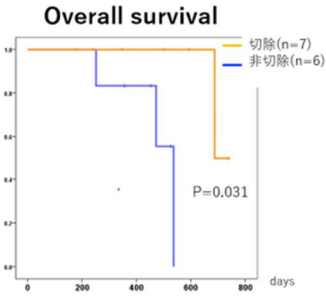
(図 2 .spider plot)



(図 3 .腫瘍縮小効果と AFP の相関グラフ)



(図 4 .腫瘍縮小効果と PIVKA- II の相関グラフ)



(図 5 .薬物療法後切除症例と非切除症例の予後比較グラフ)

←

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 前川 彩(東京医科歯科大学 医歯学総合研究科肝胆膵外科), 渡辺 秀一, 木脇 祐子, 赤星 径一	4. 巻 26巻
2. 論文標題 brivanibの術前治療後に切除した肝細胞癌の1症例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 Page21-26
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計2件

1. 著者名 赤星径一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 肝臓クリニカルアップデート	

1. 著者名 赤星径一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 消化器外科 2020年11月号 最新の肝臓外科診療	

〔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
研究協力者	高見澤 駿斗  (Takamizawa Hayato)		

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