

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07894

研究課題名(和文) ドライバー遺伝子異常に基づいた肝がん個別化薬物療法の構築

研究課題名(英文) Building personalised pharmacotherapy for liver cancer based on driver gene abnormalities.

研究代表者

巽 智秀 (Tatsumi, Tomohide)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20397699

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)：肝癌患者に対する薬物療法は様々存在するが、そのいずれも効果は限定的であり、またどの薬剤がどの患者に適しているかは不明である。そこで、現在標準治療として用いられる抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用療法において、治療効果や予後を予測する非侵襲的なバイオマーカーの探索を行った。その結果、血液中のcell free DNA濃度や特定のcirculating tumor DNAの存在、並びにIL-6濃度が複合免疫療法の治療効果の予測に有用であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これらの研究成果は、進行肝癌治療における個別化医療の実現に向けた重要な進展と考えられる。血液中のcfDNA/ctDNAやIL-6濃度を測定し、これらをバイオマーカーとして使用することで、複合免疫療法を受ける肝癌患者の治療効果や生存期間をより正確に予測できる可能性が示された。これにより、患者が最適な治療法を選択し、治療効果が最大化されることが期待される。また、個別化医療の進展は医療費の削減につながる可能性がある。学術的にも、複合免疫療法の治療効果の解明につながる研究成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A variety of drug therapies exist for patients with hepatocellular carcinoma, all of which have limited efficacy, and it is unclear which drugs are suitable for which patients. We therefore searched for non-invasive biomarkers to predict treatment efficacy and prognosis in combination therapy with anti-PD-L1 and anti-VEGF antibodies, which is currently the standard of care. We found that blood cell free DNA levels, the presence of specific circulating tumour DNA and IL-6 levels are useful for predicting the therapeutic efficacy of combined immunotherapy.

研究分野：肝癌に関するがん生物学

キーワード：肝癌 複合免疫療法 IL-6 cfDNA ctDNA アテゾリズマブ ベバシズマブ

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

GLOBOCAN 2020 の統計によると、肝細胞がんは世界で新規患者が 6 番目に多く、死因としては 3 番目に多い。肝細胞癌は再発率が高く、多くの患者は最終的に全身療法を必要とする。最近の複数の臨床試験の大きな成功により、切除不能 HCC (u-HCC) の治療には現在 6 つの全身療法レジメンが利用可能である。これらには、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血管内皮増殖因子受容体 2 (VEGFR2) 抗体、免疫療法の併用が含まれる。特に、IMbrave150 試験に基づき、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブと抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体であるベバシズマブの併用免疫療法 (Atez/Bev) が承認され、標準治療として用いられている。Atez/Bev 療法は、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)、生活の質 (QoL) の点でソラフェニブより優れている。追跡期間中央値 15.6 ヶ月の IMbrave 150 試験のアップデート解析によると、Atez/Bev 療法による OS 中央値は、ソラフェニブ療法による OS 中央値よりも 5.8 ヶ月長かった。しかしながら、30% の患者で客観的奏効が観察されたものの、治療患者の 19% は非奏効であったと報告されている。われわれは最近、実臨床において u-HCC 症例の約 30% が Atez/Bev 療法に初期不応性であったことも報告している。一方未だ奏効率は 3 割以下と低く、また肝予備能の限界から様々な薬剤をシーケンシャルに使い切れる症例は僅かであり、肝がん患者の予後改善には、各薬剤の治療効果予測バイオマーカーを用いて個々の症例毎に最適な治療法を選択する“個別化医療”が極めて重要と考えられる。

近年、癌におけるゲノム変異の包括的なカタログを作成すべく、500 例を超える肝癌のゲノムシーケンシングが行われた。これにより、TERT, TP53, CTNNB1 の高頻度の変異に加えて、約 30 程度の遺伝子が低頻度なドライバー遺伝子として同定された。また申請者らは、トランスポゾン挿入変異法を用いたスクリーニングにより、肝癌においてより低頻度で変異が認められる約 1 万もの遺伝子の中にも、ドライバーとして働く遺伝子が多数存在することを報告した (Kodama T et al., Gastroenterology 2016, PNAS 2016, PNAS 2018)。以上から、肝癌は数多くの遺伝子とその発症に関与し、症例間で様々な異なるドライバー遺伝子を有する腫瘍間不均一性の非常に高い癌であることが明らかとなってきた。このドライバーの腫瘍間不均一性が各種分子標的薬の低い奏効率の一因であると想定されるが、個々のドライバー遺伝子変異が薬剤治療効果に及ぼす影響についての詳細な検討は少ない。

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 療法の有効性を評価するバイオマーカーは、多くのがん種で活発に研究されており、腫瘍浸潤リンパ球数 (TIL)、PD-1/PD-L1 発現、腫瘍変異量などがある。HCC に関しては、カテニン (CTNNB1) 活性化変異が頻繁に観察され、CCL5 のダウンレギュレーションを介して免疫のない腫瘍微小環境が形成されることが報告されている。Wnt/カテニンが活性化し、腫瘍組織内の CD8+ TIL の程度が低い u-HCC 患者は、ICI 単剤療法を受けると生存期間が短くなることが報告されている。しかし、この関連が Atez/Bev 療法を受けた u-HCC 患者に観察されるかどうかは不明である。さらに、免疫療法が推奨される u-HCC は、腫瘍生検を行わずに画像検査に基づいて診断されることが多いため、これらの治療に関連する患者の転帰を予測するための非侵襲的なバイオマーカーが望まれている。

Cell free DNA (cfDNA) は、死んだ細胞あるいは生きた細胞から活発に分泌されることによって、血液循環系に放出される。cfDNA はアクセスが容易で非侵襲的であり、疾患バイオマーカーとして有用である可能性があるため、末梢血 cfDNA はいくつかの疾患患者において研究されている。特に、cfDNA の微小な構成要素である ctDNA は、次世代シーケンシング (NGS) 技術によって検出することができ、腫瘍生検を行うことなく、がんゲノムの異常に関する情報を得ることができる。このリキッドバイオプシーに基づくがんゲノム・プロファイリング戦略は、現在、個別化がん治療のために日常診療で使用されているが、医療費が高いため、標準化学療法に抵抗性のがん患者にのみ適用されている。ctDNA もまた、腫瘍負担や免疫療法への反応を含む治療反応を予測することが報告されている。しかし、肝細胞癌における免疫療法併用療法の有効性および/または予後のバイオマーカーとしての cfDNA/ctDNA の可能性は、これまで評価されることがない。

2. 研究の目的

肝癌のドライバー遺伝子異常に着目して、複合免疫療法の非侵襲的な治療効果予測バイオマーカーを同定する

3. 研究の方法

1) 進行肝がん患者の cfDNA/ctDNA を用いた、肝がん複合免疫療法におけるドライバー遺伝子異常の治療効果予測バイオマーカーとしての有用性の検討

当施設を含んだ約 10 施設の進行肝がん患者計 85 人において、Atez/Bev 療法による治療導入前に Streck 採血管により血液を採取し、血漿分離した後に、磁気ビーズを用いて cell free DNA の抽出を行った。そして、Atez/Bev 療法を受けた肝癌患者の治療成績を予測するバイオマーカーとしての cfDNA/ctDNA の可能性を検討した。25 の HCC 関連がん遺伝子の変異を検出するためのカスタムプローブを用いたキャプチャー法により cfDNA を濃縮し、Novaseq 次世代シーケンサ

ーを用いたターゲットシーケンスにより ctDNA を検出した。また血液中の ctDNA 頻度は低いため、分子バーコード (UMI) を用いたプローブを設計し、x25000 のカバレッジでシーケンスを行うことで VAF : 0.5% 以上の変異を検出した。これらの分子異常の有無と複合免疫療法の奏効率や無再発生存期間との相関について検討を行い、治療効果予測バイオマーカーとしての有用性を検討した。

2) 進行肝がん患者の血清蛋白プロファイルによる、肝がん複合免疫療法の治療効果予測バイオマーカー探索

Atezo/Bev 療法を受けた患者 34 人の治療前血漿を用い、multiplex bead-based immunoassay を用いて 34 蛋白 (CCL2, CCL3, CCL4, CCL7, CCL19, CX3CL1, CXCL1, CXCL2, CXCL10, DKK1, Fas リガンド, Fas レセプター, GDF15, グランザイム B, HGF, IFN, IL1, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL10, IL12, IL18, MICA, PD-L1, TIE2, TNF, TSP2, VEGF, VEGF-C) の同時測定を行った。これらの蛋白発現値と複合免疫療法の奏効率や無再発生存期間との相関について検討を行い、薬剤治療効果予測バイオマーカーとしての有用性を検討した。

4. 研究成果

1) 進行肝がん患者の cfDNA/ctDNA を用いた、肝がん複合免疫療法におけるドライバー遺伝子異常の治療効果予測バイオマーカーとしての有用性の検討

本研究に登録された 85 人の HCC 患者の年齢中央値は 74 歳で、77.6% が男性であった。ウイルス性肝炎患者の割合は 62.4% であった。さらに、患者の 95.3% が Child-PughA であった。BCLC ステージ A、B、C と診断された患者数はそれぞれ 6 人、31 人、48 人であった。AFP と DCP の中央値はそれぞれ 11ng/mL と 333mAU/mL であった。Atezo/Bev 療法は、48 例で第一選択療法として、37 例で後期治療として開始された。Atez/Bev 療法開始後の観察期間の中央値は 286 日であった。mRECIST バージョン 1.1 に基づいて評価した全奏効率 (ORR) と病勢コントロール率 (DCR) は、それぞれ 33% と 65% であった。累積 PFS 率は 90 日で 62.5%、180 日で 44.9%、270 日で 36.1% であった。PFS 中央値は 126 日であった。OS 中央値は未到達で、21 例が HCC で死亡した。治療前の血漿中 cfDNA 値は、AFP 値および最大腫瘍径と弱い相関を示した。次に、cfDNA 値の中央値に基づいて患者を 2 群に分けた (cfDNA 高値群と cfDNA 低値群)。Atezo/Bev 療法に対する治療効果については、ORR と DCR はそれぞれ、cfDNA 高値群で 22.5%、57.5%、cfDNA 低値群で 45.2%、76.2% であった。cfDNA 量が多い患者は少ない患者より ORR が有意に低かった。PFS と OS も cfDNA 高値群では cfDNA 低値群より有意に短かった。

Atezo/Bev で治療した u-HCC 患者の ctDNA を評価するために、HCC で頻繁に変異することが知られている 25 遺伝子の変異を検出するカスタムパネルを作成した。カスタムパネルを用いた cfDNA のウルトラディープシーケンスでは、患者の 55.3% で ctDNA が検出された。パネルに含まれる 25 遺伝子のうち 19 遺伝子に変異が認められ、最も頻度の高い変異は TERT プロモーター (これらの患者の 31%) に同定され、次いで TP53 (22%)、CTNNB1 (15%)、PTEN (7%) であった。ctDNA における変異頻度の順序は、以前に HCC 腫瘍部位で報告されたものとはほぼ一致しており、ctDNA が HCC 腫瘍組織の遺伝子異常を反映している可能性を示唆していた。さらに、TP53 変異と CTNNB1 変異の相互排他性も ctDNA で観察され、これは HCC 腫瘍組織で一般的な変異パターンとも一致した。検出可能な ctDNA を有する患者は、検出可能な ctDNA を有しない患者に比べ、好中球数比 (NLR) および最大腫瘍径が有意に高く、大血管浸潤 (MVI) の頻度が高かった。ORR と DCR は両者に差を認めなかった。ctDNA が検出された患者は検出されなかった患者より PFS と OS が短かったが、これらの差は有意ではなかった。次に、cfDNA 中の変異頻度の高い遺伝子と臨床結果との関連を評価した。TERT プロモーター変異を有する 26 人の患者は、TERT プロモーター変異を有しない患者に比べ、有意に年齢が高く、ALBI スコアが高く、Child-Pugh スコアが高く、cfDNA レベルが高く、プロトロンビン時間 (PT) およびアルブミンレベルが低く、肝外転移の頻度が低かった。TP53 遺伝子変異を有する 19 人の患者は、そうでない患者に比べて血小板値が有意に高く、CTNNB1 遺伝子変異を有する 13 人の患者は、そうでない患者に比べて MVI の頻度が高く、全身療法の前治療の頻度が高かった。特定の遺伝子における変異の有無は、治療効果や PFS などの臨床転帰には影響しなかった。一方、TERT 遺伝子変異を有する患者は、TERT 遺伝子変異を有しない患者よりも OS が有意に短かった。最後に、PFS と OS の短縮に関連する因子を評価した。単変量 Cox 比例ハザード解析の結果、AFP 高値、NLR 高値、肝内腫瘍数高値、MVI および全身療法の前歴の有無、cfDNA 高値が PFS 短縮と有意に関連していた。多変量 Cox 比例ハザード解析の結果、MVI および肝内腫瘍数が Atez/Bev 治療 HCC 患者における疾患進行の独立した危険因子であった。OS に関しては、単変量 Cox 比例ハザード解析により、AFP および DCP 高値、NLR 高値、MVI、cfDNA 高値および TERT ctDNA が OS 短縮と有意に関連していることが示された。多変量 Cox 比例ハザード解析では、TERT ctDNA と AFP 高値が Atez/Bev 治療肝細胞癌患者の予後不良の独立した危険因子であった。最後に、患者を AFP 値 (AFP400 または 400 未満) と TERT ctDNA 突然変異の有無に基づいて 3 群に分けた結果、予後は層別化された。AFP 値が高く、TERT ctDNA 突然変異を有する患者は、OS が最も短かった。以上から、cfDNA/ctDNA モニタリングは u-HCC 患者の複合免疫療法における臨床転帰の予測に有用であることが示唆された。以上の結果を論文化した。

2) 進行肝がん患者の血清蛋白プロファイルによる、肝がん複合免疫療法の治療効果予測バイオ

マーカ探索

進行 HCC 患者に対する Atez/Bev 療法を受けた患者 34 人と健常対照 5 人の血漿について測定を行った。mRECIST バージョン 1.1 で評価した ORR と DCR は、それぞれ 26.5% と 64.7% (CR/PR/SD/PD : 3/6/13/12) であった。PFS 中央値は 187 日、観察期間中に HCC で死亡した患者は 4 人であった。血漿中サイトカイン濃度に基づく階層的クラスタリングでは、肝細胞癌患者を健常対照群と明確に区別できたが、Atez/Bev 療法に対する初期反応に基づいて肝細胞癌患者を分類することはできなかった。GDF15、CCL19、およびグランザイム B は、血清 AFP 値と強い正の相関を示した ($r^2 > 0.6$) ことから、肝細胞癌患者における悪性度のバイオマーカー候補となる可能性があると考えられた。次に、Atez/Bev 療法施行時の初回評価において、PD に関連する血漿タンパク質を検索した。34 のタンパク質のうち、血漿 IL-6 と IFN 値が初回 PD の有意な予測因子であることがロジスティック回帰分析で示された。IL-6 高値患者の PFS と OS は IL-6 低値患者より有意に短縮した。一方、IFN 高値患者の PFS と OS は IFN 低値患者より短かったが、PFS の差は統計学的に有意ではなかった。

個別検証を行うため、Atez/Bev 療法を受けた HCC 患者 64 人の治療前血漿中 IL-6 濃度を ELISA で定量的に測定した。年齢中央値は 75 歳で、男性の割合は 78.1% であった。36 例が一次治療として 28 例がそれ以降の治療として Atez/Bev 療法を受けた。4 人を除くすべての患者が Child-Pugh A であり、AFP 値と DCP 値の中央値はそれぞれ 11ng/mL と 276mAU/mL であった。BCLC ステージ A、B、C と診断された患者数はそれぞれ 1、29、34 人であった。mRECIST で評価した ORR と DCR はそれぞれ 42.2% と 68.8% であった (CR/PR/SD/PD : 3/24/17/20)。90 日、180 日、270 日の累積 PFS 率はそれぞれ 62.7%、44.4%、32.8% で、PFS 中央値は 161 日であった。観察期間中に HCC で死亡した患者は 8 人であった。

ELISA による血漿中 IL-6 値と Luminex アッセイにおける IL-6 値との間に直線的相関があることを確認した。次に、ELISA 法で測定した血漿中 IL-6 濃度の中央値に基づいて、患者を 2 群に分けた (IL-6 高値群対 IL-6 低値群)。IL-6 高値群は女性比、AST、AFP、DCP 値、Child-Pugh スコア、脈管侵襲比が高かった。ORR と DCR は、IL-6 低値群 (CR/PR/SD/PD : 2/11/13/6) でそれぞれ 40.6% と 81.3%、IL-6 高値群 (CR/PR/SD/PD : 1/6/11/14) でそれぞれ 21.9% と 56.3% であった。初回評価時の PD 比は IL-6 高群で IL-6 低群と比較して有意に高かった。IL-6 高値群の PFS と OS は IL-6 低値群より有意に短かった。単変量 Cox 比例ハザード解析の結果、後期治療 Line、若年年齢、AST および IL-6 高値が PFS 不良と有意に関連していた。これら 4 つの変数のうち、多変量 Cox 比例ハザード解析によると、Atez/Bev 療法を受けた肝細胞癌患者では、年齢と IL-6 値が病勢進行の独立した危険因子であった。同様の結果は、因子を連続値として解析した場合にも観察された。以上から、血漿 IL-6 値は免疫複合療法を受けた進行 HCC 患者の新規予後バイオマーカーとなる可能性が示唆された。以上の結果を論文化した。

これらの研究成果は、進行肝癌治療における個別化医療の実現に向けた重要な進展と考えられる。血液中の cfDNA/ctDNA や IL-6 濃度を測定し、これらをバイオマーカーとして使用することで、複合免疫療法を受ける肝癌患者の治療効果や生存期間をより正確に予測できる可能性が示された。これにより、患者が最適な治療法を選択し、治療効果が最大化されることが期待される。また、個別化医療の進展は医療費の削減につながる可能性がある。学術的にも、複合免疫療法の治療効果の解明につながる研究成果であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12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 Murai Kazuhiro, Hikita Hayato, Kodama Takahiro, Kaibori Masaki, Nishimura Yuki, Tatsumi Tomohide, Yamada Tomomi, Kanto Tatsuya, Mochida Satoshi, Takehara Tetsuo	4. 巻 54
2. 論文標題 The impact of the COVID 19 pandemic on hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment in Japan: A multicenter collaborative observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 439 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13990	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 Kai Machiko, Hikita Hayato, Kazuki Maesaka, Kodama Takahiro, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinical factors associated with the therapeutic efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A multicenter prospective observational study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0294590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0294590	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 Murai Hiroki, Kodama Takahiro, Maesaka Kazuki, Tanaka Satoshi, Mita Eiji, Ohkawa Kazuyoshi, Hikita Hayato, Sakamori Ryotaro, Tatsumi Tomohide, Eguchi Hidetoshi, Morii Eiichi, Takehara Tetsuo	4. 巻 77
2. 論文標題 Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 77 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.32573	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 Matsumae Takayuki, Kodama Takahiro, Myojin Yuta, Maesaka Kazuki, Nakabori Tasuku, Ohkawa Kazuyoshi, Miyazaki Masanori, Tanaka Satoshi, Mita Eiji, Tawara Seiichi, Yakushijin Takayuki, Nozaki Yasutoshi, Hagiwara Hideki, Tahata Yuki, Yamada Ryoko, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo	4. 巻 14
2. 論文標題 Circulating Cell-Free DNA Profiling Predicts the Therapeutic Outcome in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Combination Immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3367 ~ 3367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14143367	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 MAESAKA KAZUKI, SAKAMORI RYOTARO, YAMADA RYOKO, TAHATA YUKI, OHKAWA KAZUYOSHI, OSHITA MASAHIDE, TAMURA SHINJI, HAGIWARA HIDEKI, MITA EIJI, YAKUSHIJIN TAKAYUKI, INADA MASAMI, KODAMA TAKAHIRO, HIKITA HAYATO, TATSUMI TOMOHIDE, TAKEHARA TETSUO	4. 巻 41
2. 論文標題 Efficacy of Ramucirumab Versus Sorafenib as Subsequent Treatment for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2187 ~ 2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14993	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 Tahata Yuki, Sakamori Ryotaro, Yamada Ryoko, Kodama Takahiro, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo, the Osaka Liver Forum	4. 巻 54
2. 論文標題 Prediction model for hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C in the era of direct acting anti virals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1340 ~ 1349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16632	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 Myojin Yuta, Hikita Hayato, Tahata Yuki, Doi Akira, Kodama Takahiro, Hagiwara Hideki, Imai Yasuharu, Hiramatsu Naoki, Tamura Shinji, Yamamoto Keiji, Ohkawa Kazuyoshi, Hijioka Taizo, Fukui Hiroyuki, Doi Yoshinori, Yamada Yukinori, Yakushijin Takayuki, Mita Eiji, Sakamori Ryotaro, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo	4. 巻 55
2. 論文標題 Serum growth differentiation factor 15 predicts hepatocellular carcinoma occurrence after hepatitis C virus elimination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology Therapeutics	6. 最初と最後の頁 422 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16691	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 Maesaka Kazuki, Sakamori Ryotaro, Yamada Ryoko, Tahata Yuki, Imai Yasuharu, Ohkawa Kazuyoshi, Miyazaki Masanori, Mita Eiji, Ito Toshifumi, Hagiwara Hideki, Yakushijin Takayuki, Kodama Takahiro, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Hyperprogressive disease in patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving atezolizumab plus bevacizumab therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 298 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13741	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 Tahata Yuki, Hikita Hayato, Mochida Satoshi, Yamashita Taro, Kanto Tatsuya, Akuta Norio, Terai Shuji, Shimizu Masahito, Sobue Satoshi, Miyaki Tomokatsu, Moriuchi Akihiro, Yamada Ryoko, Kodama Takahiro, Tatsumi Tomohide, Yamada Tomomi, Takehara Tetsuo	4. 巻 57
2. 論文標題 Liver-related events after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 120 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01845-5	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 Sakamori Ryotaro, Yamada Ryoko, Tahata Yuki, Kodama Takahiro, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Yamada Tomomi, Takehara Tetsuo	4. 巻 57
2. 論文標題 The absence of warfarin treatment and situs inversus are associated with the occurrence of hepatocellular carcinoma after Fontan surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 111 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01842-8	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 Myojin Yuta, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Maesaka Kazuki, Matsumae Takayuki, Hikita Hayato, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo	4. 巻 14
2. 論文標題 Interleukin-6 Is a Circulating Prognostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Combined Immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 883 ~ 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14040883	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 Takigawa Atsuo, Sakamori Ryotaro, Tahata Yuki, Yoshioka Teppei, Yamada Ryoko, Kodama Takahiro, Hikita Hayato, Yakushijin Takayuki, Ohkawa Kazuyoshi, Hiramatsu Naoki, Mita Eiji, Hagiwara Hideki, Ito Toshifmi, Imai Yasuharu, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo	4. 巻 67
2. 論文標題 Prediction Model for Intrahepatic Distant Recurrence After Radiofrequency Ablation for Primary Hepatocellular Carcinoma 2?cm or Smaller	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 5704 ~ 5711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-022-07455-2	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小玉尚宏、西尾 啓、竹原 徹郎
2. 発表標題 肝細胞癌に対する複合免疫療法効果予測バイオマーカー探索
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本修平、小玉尚宏、竹原徹郎
2. 発表標題 癌免疫微小環境解析による進行肝細胞癌の複合免疫療法効果予測
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahiro Kodama, Shuhei Yamamoto, Akira Nishio, Kazuki Maesaka, Akira Doi, Yuki Tahata, Hayato Hikita, Tomohide Tatsumi, Tetsuro Takehara
2. 発表標題 Immunokinetic Analysis Predicts Efficacy of Combination Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 APASL Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小玉 尚宏、巽 智秀、竹原 徹郎
2. 発表標題 肝細胞癌に対するアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法における、リキッドバイオプシーを用いた治療効果予測
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松前高幸、小玉尚宏、阪森亮太郎、前阪和城、野崎泰俊、依誠一、田中聡司、宮崎昌典、澤井良之、薬師神崇行、大川和良、三田英治、萩原秀紀、今井康陽、田畑優貴、山田涼子、疋田隼人、巽智秀、竹原徹郎
2. 発表標題 肝細胞癌に対するアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の治療効果予測バイオマーカーとしてのIL-6の有用性
3. 学会等名 第26回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuta Myojin, Takahiro Kodama, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 Serum ST6GAL1 is a novel biomarker for predicting efficacy of tyrosine kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma by detecting FGF19 expressing tumor
3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小玉 尚宏、巽 智秀、竹原 徹郎
2. 発表標題 肝細胞癌薬物療法効果予測バイオマーカーとしての血清ST6GAL1の有用性
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前阪 和城、阪森 亮太郎、山田 涼子、田畑 優貴、小玉 尚宏、疋田 隼人、大川 和良、尾下 正秀、田村 信司、萩原 秀紀、三田 英治、薬師神 崇行、稲田 正己、巽 智秀、竹原 徹郎
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対するラムシルマブとソラフェニブの比較検討：多施設共同研究
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前阪 和城、阪森 亮太郎、山田 涼子、田畑 優貴、小玉 尚宏、疋田 隼人、今井 康陽、尾下 正秀、大川 和良、三田 英治、伊藤 敏文、萩原 秀紀、薬師神 崇行、巽 智秀、竹原 徹郎
2. 発表標題 切除不能肝細胞癌に対するアテゾリズマブ/ペバシズマブ併用療法の初期治療成績
3. 学会等名 第24回日本肝癌分子標的治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Kodama, Yuta Myojin, Hayato Hikita, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 Biomarker-driven precision medicine for hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究分担者	小玉 尚宏 (Kodama Takahiro) (10623275)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	

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