

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08008

研究課題名(和文) 肝細胞がんの発がんおよび進展に関わるPKR関連分子eIF2の標的治療の可能性

研究課題名(英文) Potential for targeted therapy of eIF2, a PKR-related molecule involved in carcinogenesis and progression of hepatocellular carcinoma.

研究代表者

日浅 陽一 (Hiasa, Yoichi)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70314961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：PKRは肝細胞がんで高発現し、がんの増殖促進に寄与する。本研究では、PKR関連分子eIF2に着目した。

肝細胞がん症例において、翻訳開始因子であるeIF2の高発現例は、低発現例と比較して予後不良であった。eIF2の発現低下が肝細胞がん増殖能を低下させ、eIF2を構成する3つのサブユニット間で影響に差がみられた。eIF2と比較して、未だその機能が明らかにされていないeIF2、eIF2の発現変化が、肝細胞がんの進展により強く影響した。

本研究の結果から、PKR-eIF2経路において、eIF2のサブユニットの中で、eIF2とeIF2が肝細胞がんの治療標的につながる可能性があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではPKR関連分子であるeIF2が肝細胞がんの予後に影響していることを明らかにした。

PKRをはじめとする上流シグナルによってeIF2がリン酸化されることは知られているが、肝細胞がんにおいてPKR-eIF2経路が発がんまたはがんの進展に及ぼす影響は明らかでない。本研究では、未だ作用について不明な点の多いeIF2とeIF2の発現抑制が腫瘍増殖能を抑制することを見出した。

翻訳開始因子であるeIF2の制御機序の解明は、肝細胞がんのみならず、様々な悪性腫瘍の分子標的治療に結びつく可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Protein kinase R (PKR) is known to be overexpressed and contribute to proliferation of hepatocellular carcinoma (HCC). In this study, I focused on eIF2, a translation initiation factor as a PKR-related molecule. In HCC patients with high expression of eIF2, had a poorer prognosis than those with low expression. In addition, the knockdown of eIF2 reduced the proliferative potential of HCC. The eIF2 is consisted by three subunits, and we revealed that the effect of each subunit on HCC was different. The eIF2 is well known to be associated with repression of RNA translation and apoptosis. However, the changes of eIF2 and eIF2, whose functions have not yet been clarified, had a greater impact on the progression of HCC compared to eIF2. This study suggests that regulation of eIF2 and eIF2 in the PKR-eIF2 pathway, would have some potentials as target therapies against HCC.

研究分野：消化器内科学

キーワード：Protein kinase R eIF2 eIF2-alpha eIF2-beta eIF2-gamma Hepatocellular carcinoma Tumor proliferation Apoptosis

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞がんは悪性腫瘍の死亡原因の5位と多く、予後不良のがんである。肝細胞がんはその背景に慢性肝疾患があり、C型肝炎ウイルス(HCV)の感染が主な原因であった。近年、ウイルス性肝炎の治療進歩によって、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、アルコール、肥満、糖尿病などの生活習慣病の比率が高くなり、これらの発がん機序として、炎症、肝線維化、肝細胞内の小胞体ストレスを含む様々な細胞内ストレスとの関連が注目されている。申請者は、肝細胞がんの発がんおよび進展のkey moleculeとして、Protein Kinase R(PKR)に注目して研究を進めてきた。これまでに、肝細胞がんにおいてPKRは過剰に発現していること(文献1)。また、c-FOSおよびc-JUN、その上流のJNKおよびERKの発現増加と活性化を介してMAPKシグナルを増強し、細胞増殖促進作用を有することを明らかにした(文献2)。またPKRはHCVの増殖の過程で活性化し、翻訳開始因子であるeukaryotic initiation factor 2(eIF2)をリン酸化してその機能を阻害することで、HCVに対する抗ウイルス作用を持つことが知られている(文献3)。そのことはがんの増殖に必要な不可欠な蛋白合成を阻害するため、腫瘍増殖にとって不利に働くことが予想される。つまり肝細胞がんにはPKRに依存せずにeIF2リン酸化の働きをコントロールしている固有の環境が存在していることが示唆される。

## 2. 研究の目的

PKR関連分子であるeIF2は、eIF2 $\alpha$ 、eIF2 $\beta$ 、eIF2 $\gamma$ の3つのサブユニットならなる翻訳開始因子である。これまでの検討では、PKR高発現によりeIF2 $\beta$ のリン酸化が増強することを示したが(文献1,3)肝細胞がんへの直接作用は明らかでない。またeIF2 $\alpha$ およびeIF2 $\gamma$ と肝細胞がんとの関連も不明である。そこで本研究では、PKR-eIF2をつなぐ固有の環境が肝細胞がんには存在すると想定し、肝細胞がん増殖に関わるPKRとeIF2の相互作用を明らかにすることを研究の目的とした。

まず、公共のデータベースを用いて、eIF2の発現と肝細胞がんの関連性を検討する。そして、肝がん細胞株を用いて上流シグナルであるPKRの発現を変化させ、その際のeIF2サブユニットの発現変化をトランスフェクションによる実験によって確認する。また反対に、eIF2の各サブユニットの発現を変化させ、PKRへのフィードバックがないか確認することで、既報のPKR-eIF2経路に関わる細胞内分子の解明を進める。さらに、proliferation assayやapoptosis assayを施行して、eIF2の発現変化が肝細胞がんの腫瘍増殖能に与える影響を評価する。

## 3. 研究の方法

(1) 肝細胞がん症例におけるeIF2 $\alpha$ 、eIF2 $\beta$ 、eIF2 $\gamma$ の、非癌部に対する癌部での発現量を、UALCAN(<https://ualcan.path.uab.edu/>)を用いて検討した。

(2) Kaplan-Meier Plotter (<https://kmpplot.com/analysis/>)を用いて、肝細胞がん症

例における eIF2 の発現量と予後の関係を検討した。

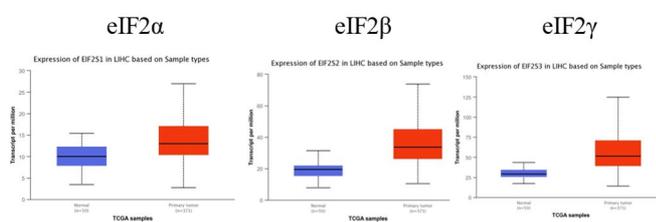
(3) 肝がん細胞株 HuH7 に、PKR の siRNA をトランスフェクションし、PKR をノックダウンした際の eIF2 サブユニットの発現量を real-time RT-PCR 法で確認した。また同様に、eIF2 の siRNA をトランスフェクションし、eIF2 の各サブユニットをノックダウンした際の PKR の発現量を real-time RT-PCR 法で確認した。

(4) 肝細胞がん株に eIF2 の各サブユニットを siRNA のトランスフェクションにより、それぞれノックダウンした際の肝細胞がんの表現型の変化を、cell proliferation assay および apoptosis assay を行い、確認した。

#### 4. 研究成果

(1) 肝細胞がん症例において、eIF2 の各サブユニットの発現は、非癌部と比較して癌部で有意に増加していた (図 1)。

図1. 肝細胞がん症例における癌部と非癌部のeIF2発現差



(2) 肝細胞がん症例において、eIF2 の各サブユニットの高発現群では、低発現群と比較して全生存期間が短く、生命予後が不良であった (図 2)。また、eIF2 または eIF2 の高発現群は無増悪生存期間も短く、さらに eIF2 の高発現群は無再発生存期間が短かった。これらのことから、eIF2 の高発現は肝細胞がんの予後不良と相関するが、予後に及ぼす影響はサブユニットによって差があることが臨床的に明らかになり、eIF2 と eIF2 が肝細胞がんに及ぼす影響の解明が必要と考えた。

図2. 肝細胞がん症例におけるeIF2の発現と予後

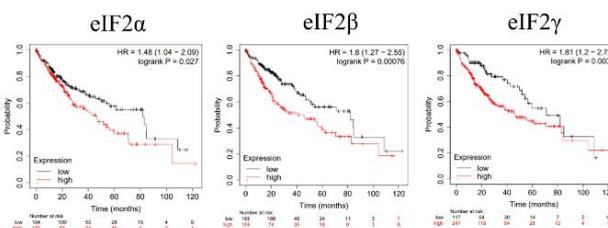
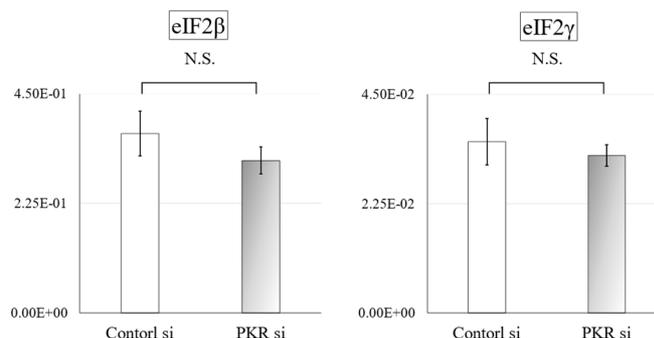


図3. Real-time PCR法を用いた、PKRノックダウンとeIF2β, eIF2γの発現量

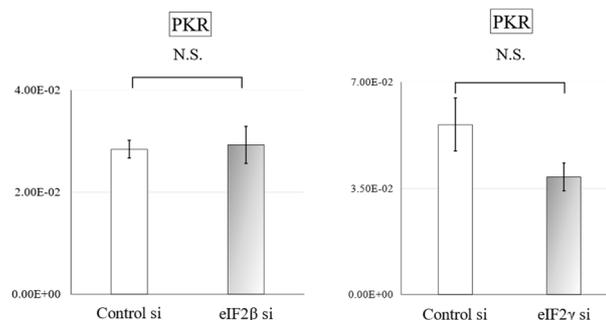


(3) 肝がん細胞株 HuH7 に siRNA を用いて PKR をノックダウンし、eIF2 サブユニットの発現変化を real-time RT-PCR 法で確認した。結果、PKR の抑制に対して、eIF2 および

eIF2 の転写自体には有意な影響はみられなかった (図 3)。また同様に、Huh7 に siRNA を用いて eIF2 サブユニットをノックダウンし、その際の PKR の発現変化を real-time

RT-PCR 法で確認した。結果、PKR の発現に変化はみられず、eIF2 から PKR へのフィードバック機構の存在は、少なくとも転写レベルでは確認されなかった(図4)。このことから、eIF2 および eIF2 の作用は、既知の上流シグナルとは別の機序で制御されている可能性が考えられた。

図4. Real-time PCR法を用いた、eIF2β, eIF2γ各ノックダウンとPKRの発現量



(4)肝がん細胞株 HuH7 において、eIF2

の各サブユニットを siRNA のトランスフェクションによりそれぞれノックダウンし、細胞増殖能を cell proliferation assay で確認した。その結果、コントロール群と比較して、eIF2 各サブユニットのノック

図5. eIF2各サブユニットのノックダウンと肝細胞がんの増殖能の変化

ダウン群で細胞増殖能の有意な低下がみられた。低下の程度は eIF2 サブユニット毎に差があり、eIF2 のノックダウン群と比較して、eIF2 あるいは eIF2 のノックダウン群において細胞増殖能は有意に低下していた(図5)。一方で、HuH7 において、eIF2 あるいは eIF2 のノックダウンは、アポトーシスには影響を及ぼさないことを確認した(図6)。

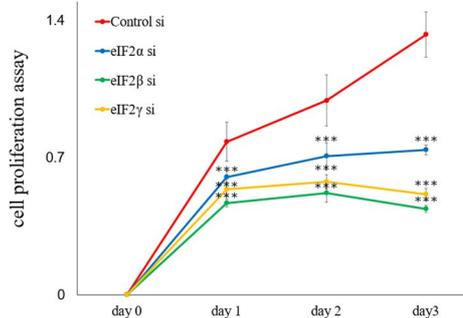
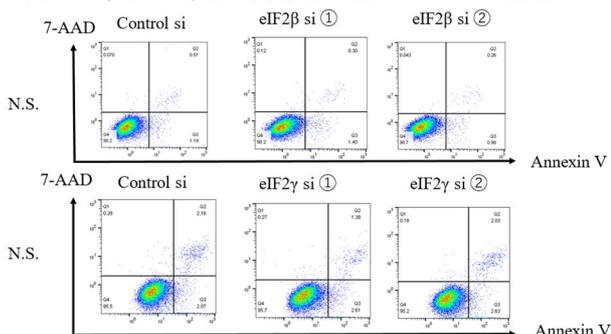


図6. eIF2β, eIF2γ各ノックダウンとアポトーシスの変化

## 結論

肝細胞がんにおいて、PKR-eIF2 経路はこれまで報告された機序とは異なる修飾を受けて、その作用が修飾され、制御されていることが示唆された。その制御機構に、サブユニットで



ある eIF2 および eIF2 の発現変化が関与していると考えられる。本研究の結果から、PKR-eIF2 経路において肝細胞がんの治療標的として、eIF2 のサブユニットの中で、eIF2 と eIF2 の制御が新規治療につながる可能性があると考えられる。また今後は、eIF2 サブユニットと関連する分子を同定するとともに、腫瘍増殖能の変化を引き起こす PKR-eIF2 経路のさらなる解析、解明が必要と考えられた。

## 引用文献

1. Hiasa Y, Kamegaya Y, Nuriya H, et al. Protein Kinase Protein kinase R is increased and is functional in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 98 卷 2528-2534, 2003.
2. Watanabe T, Hiasa Y, Tokumoto Y, et al. Protein kinase R modulates c-Fos and c-Jun signaling to promote proliferation of hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection. *PLoS One* 8 卷 e67750, 2013.
3. Hiasa Y, Blackard JT, Lin W, Kamegaya Y, Horiike N, Onji M, Schmidt EV, Chung RT. Cell-based models of sustained, interferon-sensitive hepatitis C virus genotype 1 replication. *J Virol Methods*. 132 卷 195-203, 2006.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Hashimoto Yu, Tokumoto Yoshio, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 C16, a PKR inhibitor, suppresses cell proliferation by regulating the cell cycle via p21 in colorectal cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-59671-7	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 Hiraoka Atsushi, Tada Fujimasa, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 102
2. 論文標題 Simple Scoring System for Esophagogastric Varices Prediction in Hepatocellular Carcinoma Patients without Liver Stiffness Evaluation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 291 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000533672	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 Nakamura Yoshiko, Hirooka Masashi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Survival Improvements in Advanced Hepatocellular Carcinoma with Sequential Therapy by Era	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5298 ~ 5298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15215298	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 Ohama Hideko, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 101
2. 論文標題 Usefulness of aMAP Risk Score for Predicting Recurrence after Curative Treatment for Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 575 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000530987	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 101
2. 論文標題 Lenvatinib as Second-Line Treatment after Atezolizumab plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Clinical Results Show Importance of Hepatic Reserve Function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 624 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000531316	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 53
2. 論文標題 Geriatric nutritional risk index as an easy to use assessment tool for nutritional status in hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13934	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 Watanabe Takao, Tokumoto Yoshio, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Simple new clinical score to predict hepatocellular carcinoma after sustained viral response with direct-acting antivirals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-36052-0	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 Rimini Margherita, Persano Mara, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 149
2. 論文標題 Survival outcomes from atezolizumab plus bevacizumab versus Lenvatinib in Child Pugh B unresectable hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 7565 ~ 7577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-023-04678-2	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 該当する

1. 著者名 Tada Toshifumi, Kumada Takashi, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3796 ~ 3808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4763	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Tada Toshifumi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Does first line treatment have prognostic impact for unresectable HCC? -Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 325 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4854	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 Casadei-Gardini Andrea, Rimini Margherita, Tada Toshifumi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 180
2. 論文標題 Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real-life worldwide population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 9 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2022.11.017	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 Tanaka Takaaki, Hiraoka Atsushi, Tada Toshifumi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Therapeutic efficacy of atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with Child Pugh class A or B liver function in real world clinical practice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 773 ~ 783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13797	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 Tada Toshifumi, Kumada Takashi, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 C-reactive protein to albumin ratio predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12058-y	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 Ohama Hideko, Hiraoka Atsushi, Tada Fujimasa, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinical Usefulness of Surgical Resection Including the Complementary Use of Radiofrequency Ablation for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 236 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15010236	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 Tada Toshifumi, Kumada Takashi, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 34
2. 論文標題 Glasgow prognostic score predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: a multicenter analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 857 ~ 864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MEG.0000000000002398	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Tada Toshifumi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 100
2. 論文標題 Clinical Predictor of Urinary Protein as Adverse Event Associated with Atezolizumab plus Bevacizumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 645 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000526521	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 Hatanaka Takeshi、Hiraoka Atsushi、Tada Toshifumi、Hiasa Yoichi、et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Association of early bevacizumab interruption with efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for advanced hepatocellular carcinoma: A landmark analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 462 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13748	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 Tada Toshifumi、Kumada Takashi、Hiraoka Atsushi、Hiasa Yoichi、et al.	4. 巻 34
2. 論文標題 Neutrophil-lymphocyte ratio predicts early outcomes in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab: a multicenter analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 698 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MEG.0000000000002356	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 Liu Chuan、Cao Zhujun、Yan Huadong、Hiasa Yoichi、et al.	4. 巻 117
2. 論文標題 A Novel SAVE Score to Stratify Decompensation Risk in Compensated Advanced Chronic Liver Disease (CHESS2102): An International Multicenter Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1605 ~ 1613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ajg.0000000000001873	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 Ohama Hideko、Hiraoka Atsushi、Tada Fujimasa、Hiasa Yoichi、et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison of Surgical Resection and Percutaneous Ultrasonographic Guided Radiofrequency Ablation for Initial Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Early Stage following Curative Treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5524 ~ 5524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14225524	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 Hatanaka Takeshi, Kakizaki Satoru, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 16
2. 論文標題 Prognostic impact of C-reactive protein and alpha-fetoprotein in immunotherapy score in hepatocellular carcinoma patients treated with atezolizumab plus bevacizumab: a multicenter retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 1150 ~ 1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-022-10358-z	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 Tada Toshifumi, Kumada Takashi, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 101
2. 論文標題 Nutritional Status Is Associated with Prognosis in Patients with Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 270 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000527676	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 Tada Toshifumi, Kumada Takashi, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 New prognostic system based on inflammation and liver function predicts prognosis in patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab: A validation study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6980 ~ 6993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5495	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 Hatanaka Takeshi, Kakizaki Satoru, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparative efficacy and safety of atezolizumab and bevacizumab between hepatocellular carcinoma patients with viral and non viral infection: A Japanese multicenter observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 5293 ~ 5303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5337	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 Hatanaka Takeshi, Kakizaki Satoru, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Development and validation of a modified albumin?bilirubin grade and -fetoprotein score (mALF score) for hepatocellular carcinoma patients receiving atezolizumab and bevacizumab	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 86 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-022-10406-8	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 Hatanaka Takeshi, Naganuma Atsushi, Hiraoka Atsushi, Hiasa Yoichi, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 The hepatocellular carcinoma modified Gustave Roussy Immune score (HCC-GRIm score) as a novel prognostic score for patients treated with atezolizumab and bevacizumab: A multicenter retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 4259 ~ 4269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5294	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 Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Ohama H, Nouso K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hiasa Y, Kudo M, et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: Early clinical experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Reports	6. 最初と最後の頁 e1464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cnr2.1464	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 Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Naganuma A, Tanaka T, Ohama H, Nouso K, Morishita A, Hiasa Y, Kudo M, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Early experience of atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma BCLC B stage patients classified as beyond up to seven criteria ? Multicenter analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 308-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13734	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 Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Fukunishi S, Ohama H, Kawata K, Tani J, Nakamura S, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Takaaki T, Hiasa Y, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of modified albumin?bilirubin grade on survival in patients with HCC who received lenvatinib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93794-5	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 Rimini M, Shimose S, Lonardi S, Tada T, Masi G, Iwamoto H, Lai E, Burgio V, Hiraoka A, Ishikawa T, Solda C, Shirono T, Vivaldi C, Takaguchi K, Shimada N, Astara G, Koga H, Nouse K, Joko K, Torimura T, Hiasa Y, Salani F, Scartozzi M, Cascinu S, Casadei GA.	4. 巻 51
2. 論文標題 Lenvatinib versus Sorafenib as first line treatment in hepatocellular carcinoma: A multi institutional matched case control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1229-1241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.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 Hirooka M, Koizumi Y, Tanaka T, Sunago K, Nakamura Y, Watanabe T, Yoshida O, Tokumoto Y, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 Radiofrequency Ablation Covering the Entire Tumor Blood Drainage Area Improves Survival in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1300-1309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1703	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 Hiraoka A, Kumada T, Hatanaka T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Tamai T, Kakizaki S, Tojima H, Hiasa Y, Kudo M, et al.	4. 巻 51
2. 論文標題 Therapeutic efficacy of lenvatinib as third line treatment after regorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 880-889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13644	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 Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Horiike N, Tanaka Y, Tada F, Kisaka Y, Nakanishi S, Yamauchi K, Ochi H, Hiraoka A, Yagi S, Yukimoto A, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 AFP and eGFR are related to early and late recurrence of HCC following antiviral therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08401-7	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 Yukimoto A, Watanabe T, Sunago K, Nakamura Y, Tanaka T, Koizumi Y, Yoshida O, Tokumoto Y, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 The long noncoding RNA of RMRP is downregulated by PERK, which induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86592-6	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 Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Tani J, Kariyama K, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Aoki T, Tanaka T, Ohama H, Hiasa Y, Kudo M, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma based on background liver disease etiology: multi-center retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96089-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 Rapposelli IG, Tada T, Shimose S, Burgio V, Kumada T, Iwamoto H, Hiraoka A, Niizeki T, Atsukawa M, Koga H, Hirooka M, Torimura T, Iavarone M, Tortora R, Campani C, Lonardi S, Tamburini E, Piscaglia F, Masi G, Cabibbo G, Giuseppe FF, Silletta M, Tsuji K, Ishikawa T, Hiasa Y, Casadei GA, et al.	4. 巻 41
2. 論文標題 Adverse events as potential predictive factors of activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 2997-3008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.15014	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 Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Michitaka K, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Fukunishi S, Ohama H, Kawata K, Nakamura S, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Hiasa Y, et al.	4. 巻 99
2. 論文標題 Impact of Early Lenvatinib Administration on Survival in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter, Inverse Probability Weighting Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 518-527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000515896	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 Matsui T, Hamada TS, Naito Y, Nojima M, Iio E, Tamori A, Kubo S, Ide T, Kondo Y, Eguchi Y, Komori A, Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, Shirabe K, Kimura K, Hiasa Y, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Naiki IA, Takahashi S, Ochiya T, Tanaka Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Identification of microRNA 96 5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in nonviral hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 93-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13674	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5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 渡辺崇夫、徳本良雄一、日浅陽一
2. 発表標題 C型肝硬変におけるSVR後の肝予備能と肝発癌の予測
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 多田藤政、多田俊史、日浅陽一 他
2. 発表標題 門脈圧亢進症を伴った切除不能肝細胞癌患者におけるAtezolizumab+Bevacizumabの治療成績
3. 学会等名 第28回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田藤政、中谷康輔、日浅陽一 他
2. 発表標題 初回治療として根治術を施行した肝細胞癌患者におけるSVR時期と予後の検討
3. 学会等名 第45回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Hiraoka, Takashi Kumada, Yoichi Hiasa, et al.
2. 発表標題 Clinical usefulness of lenvatinib as second-line treatment for hepatocellular carcinoma following atezolizumab plus bevacizumab failure.
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Hiraoka, Takashi Kumada, Yoichi Hiasa, et al.
2. 発表標題 Atezolizumab plus bevacizumab therapy for hepatocellular carcinoma: The Geriatric Nutritional Risk Index as a convenient prognostic evaluation tool.
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 廣岡昌史、日浅陽一 (編)竹原徹郎	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 406
3. 書名 消化器内科診療Controversy	

1. 著者名 日浅陽一 (編)福井次矢、高木 誠、小室一成	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2224
3. 書名 今日の治療指針 202年版: 私はこう治療している	

1. 著者名 廣岡昌史、日浅陽一 (編)李 相雄	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 256
3. 書名 解剖生理からみちびく消化器ケア Q&A108: イラスト×写真で機能・検査・疾患・治療・ケアのギモンが解決!	

〔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
---------	---------