

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの
解明に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小俣 政男

平成 20(2008)年 3 月

「ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究」にあたって

肝細胞癌の増加は著しく、殊に新規発癌もさることながら、再発の症例が増えてきている現状であります。肝細胞癌の原因はウイルス性、特にその8割がC型肝炎ウイルスによる事例においては、既に多くの症例において発癌時に肝硬変の結節が存在し、その結節から新たな且つ、とめどもない再発が起こってきております。この要因の研究は極めて直接的に肝癌患者さんの予後を規定し、また臨床上、最も大きな問題であります。

本研究班においては、この再発の基礎的及び臨床的特長を明らかにし、再発抑制対策に取り組んでいきます。その成果を、今後の医療の現場及び国民の健康福祉の増進に寄与する事ができればと考えております。

平成20年3月

肝炎等克服緊急対策研究事業

「ウイルス肝炎による肝がんの再発防止
メカニズムの解明に関する研究」

主任研究者 小俣政男

目 次

I. 総括研究報告	1
	主任研究者 小俣政男
II. 分担研究報告	
1.	3
	東京大学医学部附属病院 吉田晴彦、椎名秀一郎、金井文彦、建石良介、田中康雄
2.	7
	国立病院機構長崎医療センター 石橋大海
3.	11
	国立国際医療センター 正木尚彦
4.	14
	国立がんセンター東病院 古瀬純司
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	18
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
総括研究報告書

ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究

主任研究者 小俣政男 東京大学医学部附属病院消化器内科 教授

研究要旨：肝癌細胞株における検討から、肝癌に多い遺伝子異常（増幅、LOH）を調べ、ヒト肝癌結節におけるこれらの遺伝子異常と再発等予後との関連を検討した。GRHL2 の増幅は肝癌再発と有意に関連していた。これの、肝癌再発機序における位置については、今後、異時性発癌におけるクロナリティーの検討と、新規・再発肝癌に関連する SNP の検討が重要であり、これらの準備研究も行った。

分担研究者：

石橋大海：国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター長

正木尚彦：国立国際医療センター
第二消化器科医長

古瀬純司：国立がんセンター東病院肝胆膵内科
病棟部 7A病棟医長

吉田晴彦：東京大学医学部附属病院消化器内科
講師

椎名秀一郎：東京大学医学部附属病院消化器内科
講師

金井文彦：東京大学医学部附属病院 22 世紀医療
センター臨床薬効評価学講座 准教授

建石良介：東京大学医学部附属病院消化器内科
助教

田中康雄：東京大学医学部附属病院 22 世紀医療
センター臨床薬効評価学講座 寄付講座教員

A. 研究目的

診断法・治療法の発達により肝癌の予後は 5 年生存率 40%前後にまで改善された。しかしながら、年率 15~20%に及ぶ肝癌の治療後再発が予後の更なる改善を阻んでいる。本研究では、再発をもたらす遺伝的素因および癌結節遺伝子異常を解析し、肝癌再発機序の解明を目指し、患者個別の再発防止システムを構築する。本研究は SNP 解析と癌結節遺伝子異常の解析からなり、臨床データとあわせて肝癌再発機序を解明する。

B. 研究方法

1. 癌結節の遺伝子異常の解明

大腸癌をはじめ多くの癌では発癌に関連する特徴的な遺伝子異常が報告されているが、肝癌に特異的な遺伝子異常に関する報告は少ない。しかし、癌結節における somatic な遺伝子変異が肝内・肝外転移などのリスクに関連することにより、再発等の予後を規定する可能性が考えられ、また genomic な SNP と相関して肝発癌および再発の機序となっている可能性も検討する必要がある。

分担研究者田中・建石・金井・椎名・吉田らは高密度オリゴヌクレオチドアレイである Affimetrix GeneChip Human Mapping 50K を用いて、先ず 17 のヒト肝癌細胞株において遺伝子コピー数の増幅や欠失等の遺伝子異常を網羅的に解析した。次に、その成績に基づいて、ヒト肝癌腫瘍生検 70 検体について遺伝子異常を調べた。この際、マイクロダイセクション法を用いて癌部および非癌部を分離し別個に解析した。さらに、検出された遺伝子異常と肝癌再発等の臨床情報との関連を検討した。

なお、異時性肝内再発症例から得た腫瘍生検検体が約 800 検体存在する。これらを用いて遺伝子異常について同様の解析を行えば、そのプロフィールの系統的解析から異時性肝癌のクロナリティーの有無を検討することが可能であると考えられる。このための理論的および技術的予備検討を進めた。

2. 一塩基多型 (SNP) 解析

主任研究者らは肝発癌あるいは肝硬変への進展と関連するいくつかの SNP を報告してきた。今回、共同研究者石橋らはプロスタグランジン E2 生合成の最末端酵素である mPGES-1 の切除肝癌非癌部における発現強度を免疫組織化学染色によって調べ、低発現群と高発現群との間に肝癌再発率に差があるかどうかを検討した。

SNP については、今後、90 万の SNP 座を同時に解析する Affymetrix Human SNP array 6.0 を用いて、再発を含めて、肝癌と関連する SNP の網羅的解析を行う予定である。既に遺伝子解析への同意書を得た肝癌患者 1000 症例について末梢白血球から DNA 検体を採取した。東京大学医学部人類遺伝学教室の協力を得て、網羅的 SNP 解析を準備中である。

3. 肝がんの Access データベース構築

肝疾患 7700 症例 (内肝癌 3000 症例) のデータベースを構築した。肝癌症例にはプロスペクティブに発癌を観察した症例約 600 を含み、また肝癌症例については初回治療後の再発を含めた予後に関する情報が蓄積されている。このデータベースを利用することにより、肝癌結節遺伝子異常および SNP 解析の結果と臨床情報を結合した解析が可能となる。

本年度は、SNP 検体選択のため、本データベースを用いて若年発癌症例、高齢非発癌症例および長期無再発症例の検索を行い、臨床的特徴について解析した。

C. 研究結果

1. 癌結節の遺伝子異常の検討

肝癌細胞株において高頻度に異常のみられた 10 種の遺伝子について、腫瘍生検標本からマイクロダイセクションで分離した癌結節 DNA について解析したところ、TAX1BP1 および CCND1 は腫瘍径の大きな結節で有意にコピー数増加がみられた。また GRHL2 のコピー数が増幅されている肝癌では、多変量解析で調整しても再発時間が有意に短縮していた。

2. 肝癌再発に関与する SNP の検討

mPGES-1 については非癌部で高発現されている症例において肝癌再発が有意に多いことが確認され、mPGES-1 高発現に関する遺伝的背景を含む機序の検討を行うとともに、薬剤開発の可能性を

検討した。

網羅的な Genomic な一塩基多型と肝癌再発との関連については、測定検体の選択について検討を行い、HCV 感染者の内の若年発癌症例および高齢非発癌症例について対比的に解析を行い、新規肝発癌に関連する SNP を検出するとともに、それらが肝癌再発に及ぼす影響について解析する。

D. 考察

肝癌再発の機序としては、多中心性の新規発癌と微小肝内転移肝癌の二つがあると考えられる。癌結節において GRHL2 のコピー数増幅が見られた場合に肝癌再発が生じやすかったことから、そのような遺伝子異常を有する肝癌では肝内転移が生じやすいと考えることができる。しかし、癌結節における特定の遺伝子異常が生じやすい遺伝的体質の存在も否定できず、その場合は多中心性発癌であり、genomic な SNP が関連する可能性もある。結局、一方では異時性肝癌のクロナリティーの解明、他方では肝癌再発と関連する SNP の解析が肝癌再発機序の解明に必須である。

E. 結論

本年度の研究においては、肝癌結節遺伝子異常 (増幅、LOH) と再発等予後との関連を検討し、GRHL2 の増幅が肝癌再発と有意に関連していることを見出した。肝癌再発機序においてこれをどのように位置づけるかについては、今後、異時性発癌におけるクロナリティーの検討と、新規ならびに再発肝癌に関連する genomic SNP の検討が重要である。

F. 健康危険情報

分担研究報告書参照

G. 研究発表

論文発表 : 巻末に掲載

学会発表 : 分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 : 分担研究報告書参照

実用新案登録 : 分担研究報告書参照

その他 : 分担研究報告書参照

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究

Taqman PCR 法を用いた肝癌のクローナリティ解析

分担研究者	吉田晴彦	東京大学医学部附属病院消化器内科	講師
	椎名秀一朗	東京大学医学部附属病院消化器内科	講師
	金井文彦	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター臨床薬効評価学講座	准教授
	建石良介	東京大学医学部附属病院消化器内科	助教
	田中康雄	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター臨床薬効評価学講座	寄付講座教員

研究要旨：肝癌の再発形態には肝内転移及び多中心性発癌の二種類が存在する。この両者を区別する方法として、マイクロサテライトマーカーを用いた LOH 解析、Taqman PCR 法を用いた SNP 解析を利用し、肝癌のクローナリティを検討した。当科の肝癌患者の剖検検体、及び肝癌の針生検検体を用いた解析では LOH 解析でもクローナリティの解析は可能であったが、Taqman PCR 法は LOH 解析以上に感度・特異度ともに高く、肝癌針生検検体からの DNA のような微量検体でも正確な判定が可能であった。今後多数検体で多数の SNP を検討し、肝癌のクローナリティを明らかとしたい。

A. 研究目的

肝癌の再発形態には肝内転移及び多中心性発癌の二種類が存在する。臨床病理学的情報からある程度再発の形態は推測できるが必ずしも十分ではなく、再発そして再発防止のメカニズムの解明のためには分子生物学的な手法を用いた検定を行なうことが重要である。例えば複数の腫瘍が肝内に同時に存在した場合、それらの腫瘍が異なった遺伝子異常を示す場合には異なったクローンであり、一方同様の遺伝子異常を示す場合は性質の近いクローンである可能性が高く、多中心性発癌か肝内転移かを区別することが可能である。

最終的には肝内に複数の腫瘍がある場合にそれが同じクローンか（同時性の解析）、また同じ患者で治療後に再発した場合にそれが同じクローンか（異時性の解析）区別が行なえることを目標としている。そのためのゲノム上のマーカーとして癌部の LOH (Loss of heterozygosity; ヘテロ接合性の消失)、または SNP (Single Nucleotide Polymorphism; 一塩基多型) の異常を検討した。LOH は父系・母系の染色体のうち片方が欠失している状態で、癌ではゲノムワイドに認められ癌抑制遺伝子の存在が示唆されている。解析はゲノム上の繰り返し配列であるマイクロサテライトマーカーを用いて行なう。

SNP は最も頻度が高い遺伝情報の個人差で、生殖細胞系列での異常と様々な疾患との関連が報告されている。SNP が非癌部でヘテロ（たとえば AC）、かつ癌部でホモ（たとえば AA または CC）の場合には癌部で片方の染色体が欠失している状態と考えられる。解析は、従来法のシーケンシングのみならず、近年 Taqman PCR を用いた方法が開発されている。Taqman PCR とは 5' 末端を蛍光物質 (FAM など) で、3' 末端をクエンチャー物質 (TAMRA など) で修飾したオリゴヌクレオチド (TaqMan プローブ) を PCR 反応系に加える方法である。伸長反応ステップに、Taq DNA ポリメラーゼのもつエキソヌクレアーゼ活性により、鋳型にハイブリダイズした TaqManTM プローブが分解されると、蛍光色素がプローブから遊離し、クエンチャーによる抑制が解除されて蛍光が発せられ検出できる方法で、特異度が極めて高い。

この両者をゲノム上のマーカーとして利用することにより、肝癌のクローナリティを検討することを試みた。

B. 研究方法

LOH 解析は蛍光プライマーによるマイクロサテライトマーカーを用いて行なった。非癌部と癌部を比較して、蛍光強度の比を癌部、非癌部で比べ

ることにより LOH の有無を判断した。また今後微量検体を用いて解析を行なうために LOH 解析を行なう前に Nested PCR を組み合わせた方法 (Nested LOH) の検討も行なった。SNP 解析は MGB (Minor Groove Binder) プローブを用いた Taqman PCR により行なった。

臨床検体は、当科の肝癌の患者の剖検検体、及び肝癌の針生検検体を用いた。ホルマリン固定パラフィン包埋した肝癌針生検検体から癌部、非癌部をレーザーキャプチャーマイクロダイセクションにて切り出して DNA を抽出した。

(倫理面への配慮)

ヒト遺伝子解析については三省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、平成 13 年 8 月承認の「肝臓病における炎症・繊維化・発癌に関与する遺伝子の探索に関する研究」に基づいて行なった。

C. 研究結果

以前我々が肝癌細胞株 17 種のゲノムをアフィメトリクス社の高密度オリゴヌクレオチドアレイ (GeneChip 100K) で解析した結果では LOH の頻度が特に高い領域は 8p、9p、13q、17p で既報の標的分子である DLC1, Rb1, CDKN2A, TP53 が含まれていた。このデータを参考に、比較的 LOH の頻度の高い領域からプライマーを計 8 種 [8p21 (D8S1820, D8S1839), 13q14 (D13S1245, D13S1305), 14q22 (D14S978, D14S1047), 21q22 (D21S1919, D21S1270)] 選んで LOH 解析を行なった。その結果 8 つのマーカーの LOH パターンを比較することにより、腫瘍の遺伝子的な異同、すなわちクローナリティを推定することが可能であった。

しかし、LOH 解析に Nested PCR を組み合わせる Nested LOH の検討では、肝癌針生検検体を Nested PCR の後、蛍光プライマーによる PCR 増幅を行なうと、波形が変化してしまい、結果の再現性が得られないことも明らかとなった。

一方 MGB プローブを用いた Taqman PCR を用いて癌部・非癌部の SNP を調べた。TLR3 のプローブ (rs6822014) を用いて、癌組織及び非癌組織の SNP の状態を検討したところ検体によっては両者が異なるものが存在し、この SNP の領域にゲノム異常が起きていることが推測された。本法では、肝癌針生検検体からの DNA でも正確な判定が可能であった。

D. 考察

従来一般的に用いられてきたマイクロサテライトマーカーを用いた LOH 解析は、十分量の検体では判定が容易であるものの、微量検体での感度

が不十分である可能性がある。一方 Taqman PCR は感度・特異度ともに高く、微量検体での解析に適しているものと考えられる。

今後 TP53, RB1, CDKN2A, DLC1 など LOH の頻度が高い領域の SNP の状態を検討し、肝癌のクローナリティを明らかとしたい。

E. 結論

肝癌針生検検体のような微量検体でも正確な判定が可能な Taqman PCR 法を応用したクローナリティ解析法を確立した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Sato T, Masuzaki R, Yoshida H, Kanai F, Obi S, Yoshida H, Omata M. Obesity did not diminish the efficacy of percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007;27:360-367.
2. Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Yoshida H, Kondo Y, Oki T, Kawabe T, Omata M. Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2155-2160.
3. Koike Y, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Akamatsu M, Tateishi R, Fujishima T, Hoshida Y, Kanda M, Ishikawa T, Shiratori Y, Omata M. Changes in hepatic functional reserve after percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma: long-term follow up for 227 consecutive patients with a single lesion. *Hepatol Int* 2007;1:295-301.
4. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int* 2008;2:17-30.
5. Yoshida H, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2008;2: 89-94.
6. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Risk assessment

of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. J Clin Gastroenterol 2008 ; In press.

学会発表

1. 小尾俊太郎、今村潤、小俣政男 Stage IV-A, B 肝細胞癌の予後は改善できる 第 93 回日本消化器病学会総会 平成 19 年 4 月 20 日 (青森)
2. 吉田英雄、椎名秀一朗、小俣政男 肝細胞癌治療後に投与されたラミブジンの安全性と有用性 第 93 回日本消化器病学会総会 平成 19 年 4 月 21 日 (青森)
3. 大木隆正、建石良介、佐藤隆久、増崎亮太、五藤忠、金井文彦、吉田英雄、加藤直也、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、小俣政男 肝癌の経皮的局所療法の効果は肥満に影響されない 第 93 回日本消化器病学会総会 平成 19 年 4 月 21 日 (青森)
4. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Nakagawa H, Masuzaki R, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma detected by surveillance program. Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 5 月 20 日 (ワシントン)
5. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Masuzaki R, Sato T, Ohki T, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Kawabe T, Omata M. Changing characteristic of hepatitis C related hepatocellular carcinoma in Japan. Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 5 月 20 日 (ワシントン)
6. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Masuzaki R, Ohki T, Sato T, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Obi S, Kanai F, Kawabe T, Omata M. Changing characteristics of hepatitis C related hepatocellular carcinoma in Japan. Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 5 月 20 日 (ワシントン)
7. 多田素久、金井文彦、田中康雄、立石敬介、大田幹、浅岡良成、瀬戸元子、今関文夫、川邊隆夫、横須賀収、小俣政男 肝発癌における Hedgehog-interacting protein (HHIP) の関与 第 43 回日本肝臓学会総会 平成 19 年 6 月 1 日 (東京)
8. 佐藤隆久、建石良介、吉田晴彦、大木隆正、中川勇人、増崎亮太、今村潤、山敷宣代、五藤忠、吉田英雄、金井文彦、椎名秀一朗、川邊隆夫、小俣政男 スクリーニングで発見された肝細胞癌の予後 第 43 回日本肝臓学会総会 平成 19 年 6 月 1 日 (東京)
9. 椎名秀一朗、建石良介、小俣政男 肝細胞癌 (HCC) に対するラジオ波焼灼術 (RFA) の成績 第 43 回日本肝癌研究会 平成 19 年 6 月 21 日 (東京)
10. Omata M. Management of Hep-C after HCC resection. 1st China-Indonesia Joint International Symposium on Hepatobiliary Medicine and Surgery 平成 19 年 8 月 26 日 (バリ)
11. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Goto T, Yoshida H, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Omata M. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis patients by transient elastography. 2007 Seoul International Liver Symposium 平成 19 年 9 月 7 日 (ソウル)
12. 建石良介、椎名秀一朗、小俣政男 経皮的ラジオ波焼灼療法後の再発患者に対する治療 Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 18 日 (神戸)
13. 椎名秀一朗、建石良介、小俣政男 肝癌 (HCC) に対するラジオ波焼灼術 (RFA) Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 19 日 (神戸)
14. 佐藤隆久、建石良介、小俣政男 肝癌サーベイランスの至適間隔と予後 Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 20 日 (神戸)
15. 田中康雄、金井文彦、多田素久、建石良介、浅岡良成、瀬戸元子、大田幹、立石敬介、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、横須賀収、小俣政男 高密度オリゴヌクレオチドアレイから抽出した遺伝子を用いた肝癌臨床検体のコピー数 Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 19 日 (神戸)
16. 五藤忠、建石良介、吉田英雄、佐藤隆久、大木隆正、増崎亮太、金井文彦、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、小俣政男 経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌根治的治療後の

再発における HBV DNA 量の影響 Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 19 日 (神戸)

patients in Japan. HEP DART 2007 平成 19 年 12 月 11 日 (ハワイ)

17. Tada M, Kanai F, Tanaka Y, Tateishi R, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Sanada M, Nannya Y, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Genome-wide analysis of allelic imbalance by using high-density SNP array in colorectal cancer. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 平成 19 年 10 月 4 日 (横浜)

18. Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Shiina S, Kobashi H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Copy number analysis of hepatocellular carcinoma using ten genes derived from genechip data set of hepatoma cell lines. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成 19 年 11 月 3 日 (ボストン)

19. Tateishi R, Shiina S, Ohki T, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Obi S, Yoshida H, Omata M. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成 19 年 11 月 3 日 (ボストン)

20. Goto T, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Kanai F, Shiina S, Kobashi H, Kawabe T, Omata M. Influence of serum HBV DNA level on a recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment with radiofrequency ablation. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成 19 年 11 月 5 日 (ボストン)

21. 田中康雄、金井文彦、多田素久、建石良介、浅岡良成、瀬戸元子、大田幹、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、横須賀収、小俣政男 抽出した遺伝子を用いた肝癌臨床検体のコピー数解析 第 18 回日本消化器癌発生学会 平成 19 年 11 月 8 日 (札幌)

22. Omata M. Treatment and prevention of hepatocellular carcinoma. Asia-Pacific Congress on Malignancies of Digestive Tract in Conjunction with 11th Annual Meeting of Taiwan Cooperative Oncology Group 平成 19 年 12 月 1 日 (台北)

23. Omata M. Treatment of HCC over the past decade; the experience of over four thousand

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書
ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究

肝細胞癌再発における非癌部 mPGES-1 の臨床的意義

分担研究者：石橋大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：目的：Microsomal Prostaglandin E synthase -1 (mPGES-1)の肝細胞癌切除後再発予測因子としての有用性およびmPGES-1 阻害による肝細胞癌治療の可能性を探ることを目的とし、非癌部肝組織におけるmPGES-1 発現の臨床的意義を検討した。対象：肝細胞癌治療切除術後64例を対象とし、摘出肝組織の非癌部分を用いた。mPGES-1の免疫化学染色を行い、高発現群、低発現群の2群に分け、無再発生存率の検討を行った。また、術後再発の独立危険因子を検討した。結果：非癌部mPGES-1発現は、肝障害の進行とともに亢進していた（肝硬変 vs. 慢性肝炎、正常肝； $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）。非癌部mPGES-1高発現群は低発現群に比し、早期再発危険群であった（ $p < 0.01$ ）。多変量解析の結果、非癌部mPGES-1高発現、脈管浸潤陽性、肝硬変が独立した治療切除術後の予後因子として認められた。結語：非癌部mPGES-1高発現群は肝細胞癌治療切除術後の早期再発危険群であり、抗癌剤療法、抗炎症療法が術後早期より必要である。また、mPGES-1を阻害することにより、肝細胞癌再発を抑制できる可能性が示唆された。

共同研究者：

野中 孝一 長崎医療センター・長崎大学医歯薬学
総合研究科肝臓病講座

藤岡ひかる 長崎医療センター・臨床研究センター

右田 清志 長崎医療センター・臨床研究センター

伊東 正博 長崎医療センター・臨床研究センター

阿比留正剛 長崎医療センター・臨床研究センター

八橋 弘 長崎医療センター・臨床研究センター

A. 研究目的

肝細胞癌は手術療法、局所焼灼療法、肝動脈塞栓療法など、種々の治療法があるにもかかわらず、治療後再発を高率に來たす。

Prostaglandin E2 (PGE2)は発熱、炎症といった生理活性の他に、種々の癌組織中に高発現が報告されている^{1,2}。また、その誘導酵素であるCOX-2の阻害剤による癌抑制効果が報告されているが³、心血管系合併症などの副作用も無視できない問題となっている⁴。そこで、PEG2のCOX2より末梢の誘導酵素であるmicrosomal Prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)に着眼し、肝細胞癌治療切除後の再発予測因子として

の有用性、さらにはmPGES-1 阻害による肝細胞癌治療の可能性を探るため、mPGES-1 発現の臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

<対象>独立行政法人国立病院機構長崎医療センター外科にて肝細胞癌手術症例に対し、文書にてインフォームドコンセントを行い、同意を取得できた治療切除64症例を対象とし、mPGES-1の癌部、非癌部肝組織における発現と非癌部肝障害度、術後転帰との関連を検討した。また正常肝コントロールとして大腸癌肝転移症例7例を検討した。男性：女性=43：21、平均年齢64歳、HBsAg陽性21例、HCVAb陽性32例、NBNC症例14例。平均観察期間28.1ヶ月であった。背景肝は正常肝2例、慢性肝炎31例、肝硬変31例であった。

<免疫染色>mPGES-1発現を客観的に評価するためI：Maximum intensity of staining (0-3点)、II：Most extensive intensity level (0-3点)、III：Extent of distribution of positive

cells (0-4 点) と定義した⁵。I+II+III の合計が 5 点以下を低発現群、6 点以上を高発現群とし、術後転帰との関連を検討した。

＜統計処理＞単変量解析と有意差検定には Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定を用い、多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。全ての統計学的検討は危険率 5%未満を有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理指針に則り行い、当院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。検体の採取および診療情報の利用に関しては、患者からインフォームド・コンセントを得た。検体の処理にあたっては、匿名化し、患者が特定できないようにした。

C. 研究結果

肝細胞癌部 mPGES-1 発現は高分化・中分化腺癌に比し、低分化腺癌で低下していた ($p < 0.01$)。癌部 mPGES-1 発現と術後再発との関連は認めなかった。非癌部 mPGES-1 発現は、肝障害の進行とともに亢進していた (肝硬変 vs. 慢性肝炎、正常肝; $p < 0.05$, $p < 0.01$)。非癌部 mPGES-1 高発現群は低発現群に比し、早期再発の危険が高かった ($p < 0.01$)。さらにこれらの症例における術後再発に関する他の臨床的因子 (宿主側因子、腫瘍側因子、治療因子) の検討では単変量解析の結果、脈管浸潤陽性、腫瘍径 5cm 以上、DCP500mAU/ml 以上、非癌部 mPGES-1 高発現、HCVAb 陽性、肝硬変、アルブミン 3.5g/dl 未満、PT80%未満および非解剖学的切除で治癒切除術後の無再発生存率はそれぞれ有意に不良であった。

単変量解析にて有意差を認めた因子に対して多変量解析を行った結果、非癌部 mPGES-1 高発現、脈管浸潤陽性、肝硬変の 3 因子が独立した治癒切除術後再発の予後因子として有用であった。

D. 考察

肝細胞癌は未だ難治癌の一つであり、治癒切

除を施行できたとしても高率に再発を来す。肝細胞癌全体の予後向上には高率に生じる再発を如何に抑えるかが、肝細胞癌治療戦略を考える上で重要と考えられる。

近年、PGE2 は発熱、炎症といった生理活性の他に、大腸癌、肺癌などとの関連性が報告されており、肝細胞癌においても、増殖、遊走、浸潤などにおいて関連性が報告されている^{1,2}。また、その誘導酵素である COX-2 も肝細胞癌において関連性が報告されており⁶、特に、非癌部 COX-2 高発現群は術後再発危険群であったとの報告がある⁷。

大腸癌においては特異的 COX-2 阻害薬 (COXIBs) による Chemoprevention の試みも行われてきたが、血小板由来のトロンボキサン A2 の抑制や血管内皮細胞由来の PGI2 などの抑制により、血栓傾向、血管トーンの変化によって血管系副作用が 1.4 倍、特に心筋梗塞は 2 倍の危険性が増加するとの報告がある⁴。このことは临床上、無視できない問題となっている。

そこで COX-2 の下流で PGE2 の生合成の最末端の酵素である mPGES-1 に着眼した。mPGES-1 は分子量約 16 kDa であり、ヒトの胎盤、精巣、乳腺、膀胱および前立腺に恒常的に mRNA が高いレベルで発現しており、小腸、結腸および肝臓等の臓器にも発現が検出されている⁸。

今回の検討の結果、肝細胞癌非癌部組織において mPGES-1 高発現群は早期再発の高危険群であった。また更に多変量解析において非癌部 mPGES-1 高発現は治癒切除後再発の独立危険因子として認められた。肝細胞癌の再発を考える上で肝内転移と多中心性発癌の 2 つのプロセスが重要である。仮に治癒切除が施行できたとしても、術前の微小転移や術中操作による癌細胞の肝内散布などの可能性も否定できない。mPGES-1 により生合成された PGE2 は 7 回膜貫通型の G 蛋白共役受容体である EP1-4 受容体を介し、MEK/ERK、p38 MAPK、PKA および PKC 等の細胞内信号伝達によって、細胞増殖、免疫抑制、血管新生の促進にはたらき、抗アポトーシ

ス作用を有する²。また PGE2 を介した MMP、インテグリンの発現増強も報告されており³、非癌部 mPGES-1 高発現は肝内転移の危険性が高まった状態もしくは既に微小肝内転移が存在している結果を示していると考えられる。

mPGES-1 と癌化に関しては、Kamei ら⁹によると、COX-2 と mPGES-1 を強制発現させた HEK239 細胞は COX-2 のみを発現させた細胞と比較して、癌遺伝子の発現が増強したと報告されている。このことは非癌部 mPGES-1 高発現であることが多中心性発癌の危険性が高まった状態であると推測される。したがって、mPGES-1 発現を検索することにより、治癒切除後の再発危険群をスクリーニングできると考えられる。また、特異的阻害薬の開発により肝内転移あるいは多中心性発癌を抑制することができる可能性があると考えられる。

今後、症例の更なる集積に加え、mPGES-1 発現と肝細胞癌発癌、再発のメカニズムの解明を目指したい。

E. 結論

肝細胞癌症例において、非癌部肝組織 mPGES-1 高発現群は術後再発の危険群であり、たとえ治癒切除であっても、術後早期より抗癌剤療法、抗肝炎療法の必要性がある。さらに、mPGES-1 阻害による肝細胞癌発癌抑制あるいは再発抑制の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

・ 論文発表

- 1) Takii Y, Abiru S, Fujioka H, et al. Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27(7):989-96.

・ 学会発表

- 1) 「肝細胞癌の再発防止へ向けて-非癌部 mPGES-1 の臨床的意義-」、パネルディスカッション

ョン、第 37 回日本肝臓学会西部会、平成 19 年 12 月 8 日 (長崎市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

参考文献

- 1) Han C, et al. Prostaglandin E2 receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Physiol* 2006; 207(1):261-70.
- 2) Mayoral R, et al. Prostaglandin E2 promotes migration and adhesion in hepatocellular carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2005; 26(4):753-61.
- 3) Davies G, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2), aromatase and breast cancer: a possible role for COX-2 inhibitors in breast cancer chemoprevention. *Ann Oncol* 2002; 13(5):669-78.
- 4) Kearney PM, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553):1302-8.
- 5) Koga H, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* 1999; 29(3):688-96.
- 6) Cervello M, et al. Correlation between expression of cyclooxygenase-2 and the presence of inflammatory cells in human primary hepatocellular carcinoma: possible role in tumor promotion and angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(30):4638-43.
- 7) Kondo M, et al. Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated

with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5(12):4005-12.

- 8) Takii Y, et al. Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27(7):989-96.
- 9) Kamei D, et al. Potential role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in tumorigenesis. *J Biol Chem* 2003; 278(21):19396-405.

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
平成19年度分担研究報告書
ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究

当センターにおける肝癌治療成績の推移とその解析

分担研究者：正木 尚彦 国立国際医療センター 第二消化器科医長

研究要旨：肝癌に対するラジオ波焼灼療法（RFA）の導入により、肝癌治療は2000年以降大きく様変わりした。局所根治性の高さや肝機能への影響の低さから、現在では局所治療の中心的役割を果たしている。本法の導入によって肝硬変症例の予後が改善されているかを明らかにするために、当科に入院した肝硬変患者を対象としたレトロスペクティブスタディな臨床研究を行った。前回調査（1990～1997年：402例；第2回日本肝臓学会大会で報告）と今回調査（2001～2006年：518例）を対比したところ、1）肝硬変患者の予後は有意に改善していたが、特にC型肝炎関連において顕著であった。2）肝細胞癌合併については、特にアルコール性肝硬変における肝発癌率の急増が明らかとなった。いずれの成因においても肝発癌後の予後は有意に改善されており、2001年以降導入されたラジオ波焼灼療法（RFA）の寄与が想定された。肝硬変患者の死因の首位が癌死から肝不全死へ逆転していることから、今後、肝不全対策の見直しを図る必要があるものと考えられた。

研究協力者

国立国際医療センター十五階病棟医長

今村 雅俊

A. 研究目的

肝硬変診断後の生存日数を規定する因子は、「性別」「腹水」「診断時年齢」そして「肝発癌」などである。これらの要因に対する対策として、慢性肝疾患に対する各種抗ウイルス療法や栄養療法などが導入され効果をあげている。また、肝癌に対しては1999年からラジオ波焼灼療法が臨床応用され、現在では局所治療の中心的役割を担っている。これらの治療法の介入により肝硬変の予後がどのように改善されたかを検証するとともに、あらたな治療法の肝癌再発防止に対する可能性について検討した。

B. 研究方法

本研究に際しては、ヘルシンキ条約を遵守し、十分なインフォームド Consentのもと患者のプライバシーに配慮した。

1) 2001年～2006年に当科へ入院した肝硬変患者518例（男性327例、女性191例）を対象とし、予後規定因子を検討するために、成因、合併症頻度、肝硬変・肝癌診断時年齢、2006年4月末における転帰、死因等をレトロスペクティブに調査し、前回調査（1990年～1997年402例；第2回日本肝臓学会大会）における結果と比較した。

2) 2000年～2006年の間に初回治療としてラジオ波焼灼療法（RFA）が施行された229例（男性137例、女性92例）を対象に、Kaplan-Meier法を用いて治療後の累積生存率を算出した。症例をJISスコア別に層別化して比較検討することで生存に寄与する因子を検討した。また、一般的に「3cm・3個以内」とするRFAの適応基準を超えた症例に関しても検討を行った。

C. 研究結果

1) 肝硬変各種合併症の頻度 (図 1) : 食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症、肝細胞癌の合併頻度について前回調査、今回調査の順に示すと、食道胃静脈瘤 (80.6%、70.8%)、腹水 (58.5%、53.2%)、肝性脳症 (25.6%、27.0%)、肝細胞癌 (55.8%、73.3%) となり、特に、肝細胞癌の合併頻度が著明に上昇していた。

2) 成因別肝細胞癌合併率 (図 2) : 前回調査に比べて今回調査では HBV、HCV、Alc いずれにおいても肝細胞癌の合併率が上昇していたが、特に Alc において 14.3% から 53.1% へと急増していた。

3) 次に、肝細胞癌について検討した。図 3 に示すように、今回調査において、肝細胞癌合併自体は肝硬変診断後の予後にさほど影響していないことが判明した。これは、肝細胞癌患者の予後が著明に改善されているためと考えられる。成因毎に層別化しても全く同様で、HBV、HCV、Alc いずれにおいても肝細胞癌診断後の予後は改善していた (図 4)。

この改善をもたらした治療介入として、RFA の導入が挙げられる。当科では 2001 年 10 月以降 RFA を積極的に行ってきたが、初回治療として RFA を施行した患者の 5 年生存率は 62% ときわめて良好で、JIS スコアで層別化してもスコア 0 で 72% (N=66)、1 で 60% (N=96)、2 で 52% (N=54; スコア 0 と 2 の間に有意差あり : $P < 0.05$) と他施設の報告を凌駕する成績と考えられた (図 5)。また、一般的に腫瘍の最大径が 3cm 以内で 3 個までが RFA の適応とされているが、図に示す通りこの基準を超えた症例においても累積生存率に有意差はなく、同等の治療効果がえられるものと考えられた (図 6)。

4) 肝硬変死因の比較 (図 7) : 肝硬変の死因は癌死、肝不全、消化管出血、感染症、その他であるが、前回調査 (187 例死亡)、今回調査 (220 例死亡) における頻度をこの順に列挙すると、前回調査では 37.4% (70 例)、31.6% (59 例)、13.4% (25 例)、1.1% (2 例)、16.6% (31 例)、今回調査では 29.0% (64 例)、39.0% (86

例)、7.6% (17 例)、2.4% (5 例)、21.9% (48 例) であった。癌死の代わりに肝不全死が首位になったことが判明した。

D. 考察

2 つのデータベースを比較することにより、以下のような知見が得られた。

1) 肝硬変患者の予後は HCV 患者を初めとして改善傾向にある。肝細胞癌発症後の予後も著明に改善されており、肝硬変患者の予後規定因子から外れる可能性も示唆された。これは RFA の局所根治性の高さ と肝機能に与える影響の低さにあると考えられ、肝細胞癌の初回治療として積極的な RFA を施行し、今後適応の拡大を検討すべきである。

2) 肝癌再発の要因のひとつは、ウイルス肝炎の持続感染による慢性炎症を母体とした異時性多中心性の発癌にあり、抗ウイルス療法を中心とした背景肝病変の治療が積極的におこなわれるべきである。一方、発癌をきたした患者のもう一つの発癌様式には肝内転移や局所再発があげられる。これらを防止する方策としては、局所根治性の高いラジオ波焼灼療法を主体とした局所治療を積極的に導入して局所再発を極力減らすことと、既に癌化している小さな病変を検出するモダリティの開発が急務と考えられる。

E. 結論

ラジオ波焼灼療法の導入によって肝癌症例の予後が改善されていることが示唆された。肝癌再発防止の観点からも本法の導入と適応の拡大を検討すべきである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 学会発表

1) 今村雅俊、正木尚彦ほか. ラジオ波焼灼療法の治療成績. 第 11 回日本肝臓学会大会、神戸、2007 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

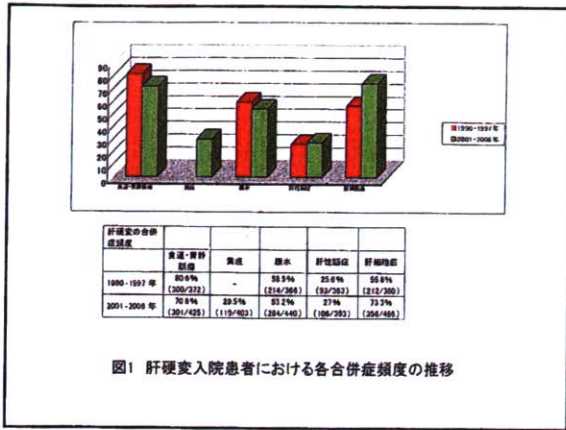


図1 肝硬変入院患者における各合併症頻度の推移

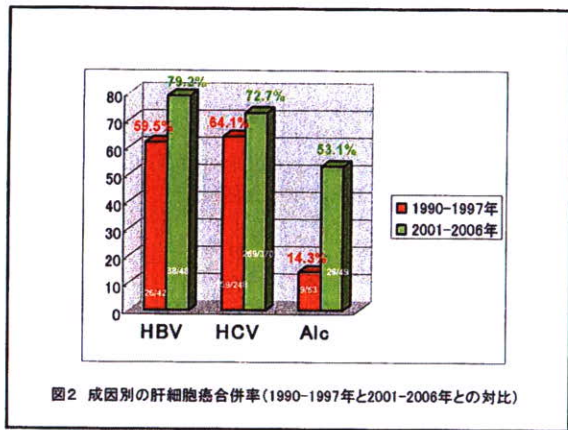


図2 成因別の肝細胞癌合併率 (1990-1997年と2001-2006年との対比)

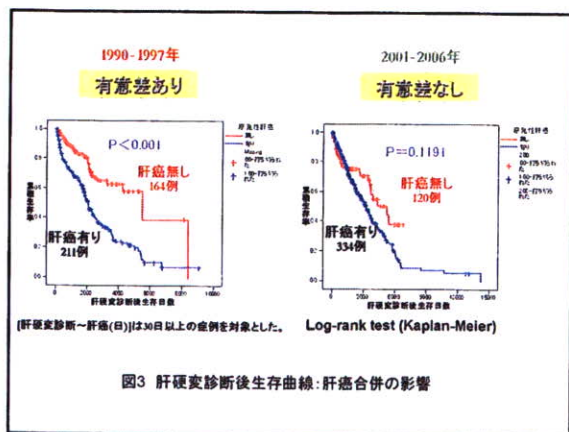


図3 肝硬変診断後生存曲線: 肝癌合併の影響

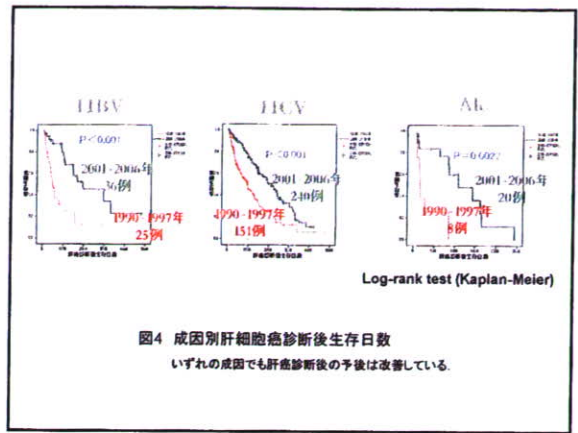


図4 成因別肝細胞癌診断後生存日数
いずれの成因でも肝癌診断後の予後は改善している。

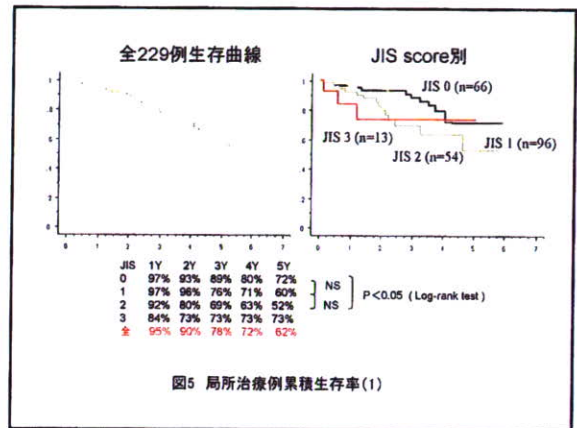


図5 局所治療例累積生存率(1)

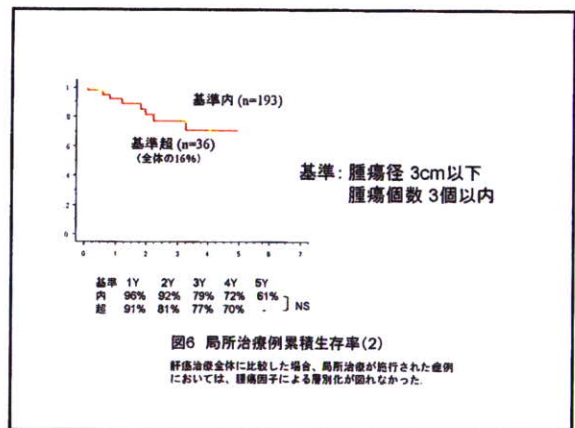


図6 局所治療例累積生存率(2)
肝癌治療全体に比較した場合、局所治療が施行された症例においては、腫瘍因子による層別化が認めなかった。

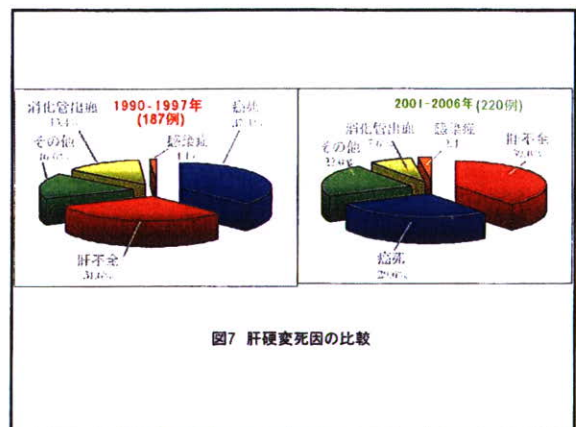


図7 肝硬変死因の比較

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書
ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究

肝細胞がんに対する局所壊死療法後の再発および予後に関する研究

分担研究者：古瀬純司 国立がんセンター東病院肝胆膵内科 病棟部 7A 病棟医長

研究要旨：エタノール注入(PEI)あるいはラジオ波焼灼(RFA)による経皮的局所壊死療法は肝細胞癌における標準治療として広く普及している。しかし、治療後高率に再発を認めることから、再発予防が重要な課題となっている。局所壊死療法施行例における局所制御、再発率、再発様式を検討した。対象は初回治療として実施された局所壊死療法 142 例であり、肝切除 94 例を対照として検討した。累積再発率は 1 年 38%、3 年 72%、5 年 97%、再発様式は新病変の出現 89 例(63%)、局所再発 22 例(15%)であった。局所再発例は追加治療により 13 例が局所制御され、9 例(6%)はコントロール不能であった。肝切除でも 5 年累積再発率は 80.2%と高率であり、局所壊死療法と切除を含めた包括的な術後補助療法の開発が必要である。

A. 研究目的

エタノール注入(PEI)あるいはラジオ波焼灼(RFA)による経皮的局所壊死療法は良好な局所壊死効果が得られることから肝細胞がんにおける標準治療として位置づけられ、広く普及している。しかし一方では高率な再発などの解決すべき課題もみられる。本研究では、当院において局所壊死療法および肝切除が行われた肝細胞癌例における再発、再発様式および生存期間を検討し、補助療法の必要性を検証した。

B. 研究方法

対象は 1992 年 7 月から 2005 年 12 月までに PEI または RFA を施行した初回治療例 142 例である。経皮的壊死療法の主な適応基準は、1) 原則として 3cm、3 個以内の腫瘍、2) 治療する腫瘍が超音波で十分描出される、3) PS 0-2、4) 肝機能などから切除不能、5) 切除可能例でも十分な safety margin が確保でき、安全に施行が可能、6) 腹水はないかコントロールが可能、7) T-Bil 3mg/dl 以下、8) 出血傾向がない、9) 肝性脳症がない、10) 文書による本人の同意がある、などである。RFA を第一選択として、RFA が困難な場合は PEI を行った。1 セッショ

ンの治療が終了した後 dynamic CT あるいは MRI で局所壊死効果を判定し、腫瘍の残存が認められたときは PEI または RFA を追加した。それでも残存を認める場合には、肝動脈塞栓化学療法(TACE)あるいは切除術により完全治療を目指した。完全治療が行われた後治療部位に接した部位あるいは近傍からの再発を局所再発とし、それ以外の再発を他部位再発と定義した。また肝切除が行われた 3cm 以下、3 個以内 94 例を対照として比較した。再発率、再発様式、生存期間を後ろ向きに調査した。累積再発率および累積生存率は Kaplan-Meier 法により算出した。

(倫理面への配慮)

本研究における治療に際しては、患者には文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得した。データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を遵守した。

C. 研究結果

1) 患者背景

初回治療として PEI は 83 例、RFA は 59 例に

施行された。Table 1 に患者背景を示す。

切除と局所壊死療法との患者背景では肝障害度が後者で有意に不良であった。その他の項目では有意差は認めなかった。

2) 局所コントロールと再発

局所および他部位を含めた再発は 120 例 (85%) に認められ、他部位新病変 89 例 (63%)、治療部位再発 22 例 (15%) であった。局所への追加治療により最終的な局所コントロール不能例は 9 例 (6%) であった。

局所壊死療法 142 例と肝切除 94 例における累積再発率はそれぞれ 1 年 38%、3 年 72%、5 年 97% と 1 年 22%、3 年 68%、5 年 80% であり、両治療法とも高率であった ($p=0.08$)。

3) 再発後の治療方法

局所壊死療法と肝切除後の再発に対する治療は原則として初回治療と同様の適応規準により治療法を選択している。局所壊死療法後再発 120 例中 TACE 49 例 (41%)、局所壊死療法 40 例 (33%)、肝切除 8 例 (7%)、放射線療法 1 例 (1%)、支持療法 22 例 (18%) であり、肝機能不良例や全身状態不良例では支持療法の身とせざるを得ない状況であった。一方、肝切除後再発 58 例では TACE 28 例 (48%)、局所壊死療法 11 例 (19%)、肝切除 16 例 (28%)、放射線療法 3 例 (5%) であり、両群を通じて TACE が重要な役割を果たしていた。

4) 生存期間

両群の累積生存率は局所壊死療法では 1 年 92%、3 年 63%、5 年 47%、肝切除術では 1 年 98%、3 年 73%、5 年 66% であり、Log-rank test による比較では肝切除で良好であった ($p=0.04$)。しかし背景に肝障害度の差があり、単純な比較は難しい。肝機能良好な Child-Pugh A の例で肝切除と RFA の生存期間を比較すると、3 年生存率は肝切除 97%、RFA 90%、5 年生存率は肝切除 92%、RFA 72% であり、両群に差はみられなかった ($p=0.15$)。

D. 考察

3cm、3 個以内の比較的早期例では PEI、RFA

による局所壊死療法により良好な局所コントロールが得られ、肝切除に匹敵する効果が期待されている。しかしながら背景に肝硬変など慢性肝疾患を有する例が多く、肝内他部位を中心とした再発が高率に認められている。肝細胞癌においては、B 型肝炎、C 型肝炎の有無、肝硬変の有無、肝機能の程度、治療法など再発や予後に対する多くの関連因子が認められている。今後肝細胞癌の長期成績の向上には再発における高危険群の解明や再発予防法の確立が必須と考えられる。

これまでインターフェロン、レチノイド、ビタミン K₂ など試みられているが、有効な再発予防治療は確立していない。一方、これまで進行肝細胞癌においては有効性の確認された標準的化学療法は確立していなかったが、2007 年、分子標的薬であるマルチキナーゼ阻害剤 sorafenib によるプラセボコントロール無作為化比較試験が報告され、sorafenib 群は奏効率が 2-4% と低いにもかかわらず、プラセボ群に比べ無増悪生存期間と全生存期間の延長が確認された。今後進行肝細胞癌における標準的治療法として確立していくものと考えられる。さらに肝切除や局所壊死療法など肝細胞癌の根治治療後の補助療法としての開発も期待されている。

肝細胞癌における治療法の開発には大規模なランダム化が必要となり、その実施においては適切な対象や試験デザインなどの設定が重要であり、本研究班による多数例での historical analysis が極めて有用と考えられる。

E. 結論

PEI および RFA による局所壊死療法および肝切除では、良好な長期予後が期待される一方で高率な再発が認められている。今後再発抑制に関する有効な治療法の確立を目的とした臨床研究が重要である。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表(本研究に関わるもの)
論文発表

1. Thomas MB, O'Beirne JP, Furuse J, et al. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy and Immunotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008 Jan 31; [Epub ahead of print]
2. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-165
3. Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, El-Kholy MR, Furuse J, et al. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:658-672
4. Kobayashi A, Takahashi S, Ishii H, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Satake M, Furuse J, et al. Factors predicting survival in advanced T-staged hepatocellular carcinoma patients treated with reduction hepatectomy followed by transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1019-1024
5. 古瀬純司. 進行肝細胞癌の化学療法－Sorafenib placebo-control randomized study (SHARP trial)を中心に. *腫瘍内科* 1:471-475, 2007

学会発表

1. Furuse J. Growth Factors as Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. Symposium: Systemic Therapy for HCC. 5th International Meeting on Hepatocellular Carcinoma: Eastern and Western Experience. 2007, Huston, USA.

2. Furuse J, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. the 17th Asian Pacific Association of the Study of the Liver Conference. 2007, Kyoto, Japan
3. Nakachi K, Furuse J, et al. Predictive Factors For Tumor Response to Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Cisplatin in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. the 17th APASL Conference. 2007, Kyoto, Japan
4. Ishii H, Furuse J, et al. Predictive factors of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. 2007 ASCO annual meeting. 2007, Chicago, USA
5. Furuse J, et al. Phase I/II study of S-1 in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of phase I part – Correlation between pharmacokinetics (PK) and hepatic dysfunction. ECCO 14. 2007, Barcelona, Spain.
6. Furuse J, et al. Time-to-progression as a parameter for evaluating the therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma. 1st ILCA Annual Conference. 2007, Barcelona, Spain.
7. Suzuki E, Furuse J, et al. Recurrence and outcomes after local therapy for the treatment of small hepatocellular carcinoma: experience at a single center. 1st ILCA Annual Conference. 2007, Barcelona, Spain.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1. Patients Characteristics

Factor	Ablation	Resection	P value
	N=142	N=94	
Age; median (range), year-old	68.3 (39-81)	65.2 (34-77)	0.28
Sex; M/F	104/38	70/24	0.83
Child-Pugh classification; A/B/C	79/54/9	77/17/0	<0.01
Tumor size; median (range), mm	20 (7-29)	23(9-29)	0.24
Number of tumor; 1/2/3	104/26/12	64/26/4	0.14