

研究課題：進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究

課題番号：H18-がん臨床-一般-012

主任研究者：(所属施設) 大阪大学

：(氏名) 門田守人

### 1. 本年度の研究成果

本年度は、治療抵抗性進行肝細胞癌に対する TS-1・IFN 併用化学療法の有効性の確認を目的として、肝細胞癌治療後遠隔転移症例を対象とし、5-FU 系の経口抗ガン剤 (TS-1) 投与を基本治療とした IFN の有無による RCT を開始した。

対象は、年齢は 20 歳以上、80 歳未満で、骨髄、肝、腎、心肺機能が十分に保たれ、全身状態 (Performance Status: PS) が 0、1 の症例で、肝内病巣は十分にコントロールされた肝外病変症例 (脳、骨転移は除く) について、TS-1・IFN 併用群と TS-1 単独群に振り分け、主要評価項目を生存率、副次評価項目を抗腫瘍効果と安全性として、2007 年 6 月 1 日より症例登録を始めた。現在 (2007 年 11 月 30 日) までに、倫理委員会の承認を得た施設は、主任研究者施設、分担研究者施設を含めて 30 施設で、17 症例がすでに登録された。

### 2. 前年までの研究成果

現在までに肝細胞癌の発癌、増殖、転移などについて、細胞周期、炎症性酵素関連、遺伝子マーカーによる検討などについて、分子生物学的に、特に切除標本を用いた臨床病理学的因子との比較について研究を続けてきた。さらに、既存の治療が奏効しない“終末像”との認識のもとに、研究・治療の対象とはなっていない治療抵抗性の肝細胞癌についても、「高度進行肝細胞癌を真摯に受け止め、精力的に新しい治療法を開発する」を基本姿勢としてきた。最近、高度進行肝細胞癌、中でも極めて予後不良 (数ヶ月) な門脈内腫瘍栓 (VP3 以上) 合併肝細胞癌に対して IFN 併用化学療法を施行し、約 50% の奏効率を認め、報告した。さらにはその作用機序についても、基礎的検討を重ねてきた。その結果、現在までにこの治療法の作用機序として、IFN- $\alpha$  レセプターを介した細胞周期関連蛋白と細胞内シグナル伝達による apoptosis の誘導、血管新生抑制効果、NK 細胞による細胞内 TRAIL/TRAIL-R を介した免疫学的機序による apoptosis の誘導、等が関与しているのではないかとの知見を得ている。また、肝癌組織における IFN- $\alpha$  レセプター蛋白の高発現群では、抗腫瘍効果 (CR、PR) があるが、低発現群では効果がないこと (NC、PD) より、同レセプターの発現と臨床効果との間の有意な相関関係についても報告した。これらの基礎検討をふまえて、前述の臨床試験を遂行すべく準備してきた。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

国内外を問わず、肝癌治療は進展しているものの、そのほとんどは早期肝癌に対するもので、進行肝細胞癌に対する精力的な取り組みはほとんどない。このような現状は、進行肝細胞癌が一般的に癌の“終末像”としてとらえられ、既存の治療法が全く効を奏さないため、治療の対象とはされておらず、それに加えて新治療の開発もなされていない。化学療法についても、いくつかの施設に置いては散発的には行われてはいるものの、一般的には肝癌細胞の抗癌剤感受性が低いこと、肝炎・肝硬変などを合併していることから肝機能に対する悪影響が懸念され、敬遠される傾向にある。したがって進行肝細胞癌については、いくら既存の治療法を組み合わせ

せたところで治療成績の向上に決してつながらず、標準的治療もない。このような状況下では、進行肝細胞癌に対する集学的治療を展開するためには、既存の治療法とは異なる、新機軸としての肝細胞癌治療法の確立が必要である。本研究においては、この進行肝癌に対する集学的治療に関して、IFN併用化学療法の臨床的意義をRCTにて確認するとともに、本治療法を新機軸にすえた集学的治療の確立を目的とした臨床的・基礎的研究を展開する。このことより、現時点まで全く治療法のなかった進行肝癌に対する集学的治療の新機軸を確立し発展させるという意味において、意義と発展性がある。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究における臨床研究（RCT）については、主任研究施設を含め各研究参加施設の倫理委員会の承認が得られた場合にのみ参加可能である。予後、他の治療法とその成績、危険性並びに副作用、患者さんの自由意志に基づき治療が行われるもので他の治療法でも不利益を受けないことなど、十分なインフォームドコンセントを行って本研究を施行する。

#### 5. 発表論文(当該研究事業の研究成果に関するもの)

1. Nakamura M, Nagano H, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Kobayashi S, Wada H, Noda T, Dono K, Umeshita K, Monden M.: A pilot study of combination chemotherapy of S-1, a nobel oral DPD inhibitor, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer* (in press)
2. Nagano H, Miyamoto A, Wada H, Ota H, Marubashi S, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M. Interferon-alpha and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk, and multiple nodules. *Cancer*. 2007 Dec 1;110(11):2493-501.
3. Nagano H., Sakon M, Eguchi H, Kondo M, Yamamoto T, Ota H, Nakamura M, Wada H, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Monden M.: Hepatic resection followed by IFN-alpha and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepato-Gastroenterology* 54(73), 172-179, 2007.
4. Yamamoto T., Nagano H, Imai Y, Fukuda K, Matsumoto H, Kondo M, Ota H, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Sakon M, Wakasa K, Monden M.: Successful treatment of multiple hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches by intraarterial 5-fluorouracil perfusion chemotherapy combined with subcutaneous interferon-alpha and hepatectomy. *Int J Oncol* 12(2), 150-154, 2007.
5. Damdinsuren B., Nagano H, Wada H, Noda T, Natsag J, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Doki Y, Dono K, Monden M.: Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon-alpha against human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology Research* 37(1), 77-83, 2007.
6. Wada H., Nagano H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Dono K, Sakon M, Wakasa K, Monden M.: Complete remission of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus and lymph node metastases by arterial infusion of 5-fluorouracil and interferon- $\alpha$  combination therapy following hepatic resection. *Journal of Gastroenterology* 2007 42, 501-506, 2007.
7. Nakamura M., Nagano H, Sakon M, Yamamoto T, Ota H, Wada H, Damdinsuren B, Noda T, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Nakamori S, Dono K, Monden M.: Role of the Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma in vitro. *J Hepatol* 46(1), 77-88, 2006.
8. Damdinsuren B., Nagano H., Kondo M., Natsag J., Hanada H., Nakamura M., Wada H., Kato H., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Monden M.: TGF-beta1-induced cell growth arrest and partial differentiation is related to the suppression of Id1 in human hepatoma cells. *Oncol Rep* 15(2), 401-408, 2006.
9. Kurokawa Y., Honma K., Takemasa I., Nakamori S., Kita-Matsuo H., Motoori M, Nagano H, Dono K, Ochiya T., Monden M, Kato K.: Central genetic alterations common to all

- HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a new approach to identify novel tumor markers. Int J Oncol 28(2), 383-391, 2006.
10. Ota H, Nagano H, Doki Y, Sekimoto M, Kondo M, Wada H, Nakamura M, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M.: Expression of type I interferon receptor as a predictor of clinical response to interferon-alpha therapy of gastrointestinal cancers. Oncol Rep 16, 249-255, 2006.
  11. Nakamura M, Nagano H, Noda T, Wada H, Ota H, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Doki Y, Umeshita K, Dono K, Sakon M, Monden M.: Vitamin K2 has growth inhibition effect against hepatocellular carcinoma cell lines but does not enhance anti-tumor effect of combination treatment of interferon-alpha and fluorouracil in vitro. Hepatology Research 35, 289-295, 2006.
  12. Nakamura M., Nagano H., Wada H., Noda T., Ota H., Damdinsuren B., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita k., Dono K., Monden M.: A case of hepatocellular carcinoma with multiple lung, spleen , and remnant liver metastasis successfully treated by combination chemotherapy with the novel oral DPD- inhibiting chemotherapeutic drug S-1 and interferon- $\alpha$ . J Gastroenterol 10(1007), 1120-1125, 2006.
  13. Wada H., Nagano H., Yamamoto H., Yang Y., Kondo M., Ota H., Nakamura M., Yoshioka S., Kato H., Damdinsuren B., Tang D., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Nakamori S., Sakon M., Dono K., Wakasa K., Monden M.: Expression pattern of angiogenic factors and prognosis after hepatic resection in hepatocellular carcinoma: importance of angiopoietin-2 and hypoxia-induced factor-1 alpha. Liver International 26, 414-423, 2006.
  14. 永野浩昭、左近賢人、門田守人: 肝細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果-臨床的検討から-. 日本消化器病学会雑誌 104(5), 654-659, 2007.
  15. 永野浩昭、門田守人.:肝癌－FAIT(FU Arterial Infusion and Interferon Therapy)-. 日本臨床 64(7) : 1314-1318、2006.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
門田 守人	臨床・基礎研究全般の 総括	大阪大学医学部・昭和 45 年 卒・医学博士・消化器外科	大阪大学・消化器外科	副学長
浅原 利正	臨床研究 作用機序に関する研究	広島大学医学部・昭和 46 年 卒・医学博士・消化器外科	広島大学・消化器外科	学長
山本 和秀	臨床研究 作用機序に関する研究	岡山大学大学院・昭和 53 年 卒・医学博士・消化器内科	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科・消化器・肝 臓・感染症内科	教授
平田 公一	臨床研究 各種レセプターと作用 機序に関する研究	札幌医科大学医学部・昭和 53 年卒・医学博士・消化器 外科腫瘍外科学	札幌医科大学・分子器官 制御医学	教授
金子 周一	臨床研究 遺伝子発現と治療効果 に関する基礎研究	金沢大学医学部・昭和 57 年 卒・医学博士・消化器内科	金沢大学大学院医学系研 究科・がん制御学	教授
田中 正俊	臨床研究 薬剤投与に関する研究	久留米大学医学部・昭和 54 年卒・医学博士・消化器科	久留米大学医学部附属医 療センター・消化器科	准教授
久保 正二	臨床研究 薬剤投与に関する研究	大阪市立大学医学部・昭和 56 年卒・医学博士・肝胆膵 移植外科学・外科感染症学	大阪市立大学大学院医学 研究科・肝胆膵外科学	准教授
中村 秀次	臨床研究 薬剤投与に関する研究	和歌山県立医科大学医学部 ・昭和 54 年卒・医学博士・ 肝胆膵内科	兵庫医科大学内科学 肝 ・胆・膵科	准教授
辻 晃仁	臨床研究 薬剤投与に関する研究	岡山大学医学部・平成 2 年 卒・医学博士・化学療法科	高知医療センター・医療 局化学療法科	科長
小尾俊太郎	臨床研究 シグナル伝達からみた 作用機序に関する研究	帝京大学医学部・平成 3 年 卒・医学博士・消化器内科	財団法人 佐々木研究所 杏雲堂病院	部長

