

研究課題名: 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

研究代表者: 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学  
門田守人

#### 1. 本年度の研究成果

臨床的検討として、昨年度より開始した遠隔転移巣をともなう進行肝細胞癌に対する 5-FU 系の経口抗ガン剤(S-1)投与を基本治療とした IFN の有無による臨床試験(Randomized Controlled Trial: RCT)の症例登録は順調に増加している。2008年11月末現在、主任研究施設、分担研究施設、主任研究者協力施設をあわせて全国40施設より、すでに66症例が登録された。また、基礎的検討においては、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、Fas/FasL を介した免疫学的機序による apoptosis の誘導にくわえて、VitK の添加的抗腫瘍効果の有無についても明らかにし、誌上報告した。

#### 2. 前年までの研究成果

上記 RCT に関するプロトコル作成、倫理委員会申請などを経て、昨年度より、多施設共同研究を開始している。年齢は20歳以上、80歳未満で、肝内病巣がコントロールされた肝外病変症例(脳、骨転移は除く)を対象としている。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ていた(昨年度、倫理委員会承認施設:30施設、昨年度登録症例:17例)。

#### 3. 研究成果の意義および今後の発展

本邦のウイルス肝炎(HBV、HCV)はその罹患者数は数百万人とも予測され、新たな国民病としても過言ではない。肝細胞癌はこのウイルス肝炎より発生する終末像であり、本邦における年間死亡者数は約5万人で、癌死亡の第3位である。また、就労男性に好発するため、社会に与える影響も少なくない。ウイルス肝炎罹患者は全世界的に認められ、増加傾向にある。従って、近い将来において急増するであろう、肝細胞癌の克服は重要な課題と言える。肝細胞癌に対する治療は肝切除の他、肝動脈塞栓療法やアルコール注入、熱凝固療法など数多く開発されてきたが、その多くは比較的早期の癌のみが対象となる治療法であった。このような初期段階に対する治療では、仮に肝切除が可能であった症例でも5年生存率は約50%、無再発生存率ともなれば25%前後と、その根治性に関しては不十分である。さらなる予後の向上には、既存の治療が効果を示さない、いわゆる「治療抵抗性」の進行肝癌に対して、十分な注意が払われなければならない。このような状況下で、申請者らは、予後が数ヶ月と思われる門脈腫内瘍栓合併肝癌に対する IFN 併用化学療法の有効性について、すでに報告してきた。さらに本研究においては、肝細胞癌治療の経験豊富な施設を中心に、遠隔転移巣をともなう進行肝癌に対する 5-FU 系の経口抗ガン剤(S-1)投与を基本治療として、IFNの有無によるRCTを全国規模で展開しその有効性について検証する。と同時に、本療法の作用機序に関する基礎的研究に基づき、分子標的治療、免疫治療、遺伝子治療を視野に入れた進行肝細胞癌に対する集学的治療法を確立する。このことによる、肝癌治療の新機軸・開発の可能性と意義は十分に高い。

#### 4. 倫理面への配慮

- (1) 臨床研究については予後、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倫理委員会の承認(大阪大学病院・承認 No.07059)のもと本研究を施行する。また、分担研究施設、主任研究者協

- 力施設においては、各施設毎の倫理委員会の承認後、本研究に参加している。
- (2) 基礎研究については、大阪大学の動物実験に関する学内規約(動物実験施設利用・承認 No.1503)に従って施行する。

5. 発表論文集

1. Nakamura M, Nagano H, Sakon M, Yamamoto T, Ota H, Wada H, Damdinsuren B, Noda T, Miyamoto A, Takeda Y, Monden M.: Role of the Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma in vitro. *J Hepatol.* 2007; 46(1): 77-88.
2. Damdinsuren B, Nagano H, Wada H, Kondo M, Ota H, Nakamura M, Noda T, Natsag J, Yamamoto H, Doki Y, Umeshita K, Dono K, Nakamori S, Sakon M, Monden M.: Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN)-beta compared to IFN-alpha is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol.* 2007; 30(1): 201-208.
3. Yang Y, Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M.: Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery.* 2007; 141(2): 196-202.
4. 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. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54(73): 172-179.
5. 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 Clin Oncol.* 2007; 12(2): 150-154.
6. 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. *Hepatol Res.* 2007 ;37(1): 77-83.
7. Marubashi S, Dono K, Nagano H, Sugita Y, Asaoka T, Hama N, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Monden M.: Detection of AFP mRNA-expressing cells in the peripheral blood for prediction of HCC recurrence after living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20(7): 576-582.
8. Wada H, Nagano H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, 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. *J Gastroenterol.* 2007; 42(6): 501-506.
9. Wada H, Nagano H, Yamamoto H, Arai I, Ota H, Nakamura M, Damdinsuren B, Noda T, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Doki Y, Dono K, Nakamori S, Sakon M, Monden M.: Combination therapy of interferon-alpha and 5-fluorouracil inhibits tumor angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells by regulating vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Oncol Rep.* 2007; 18(4): 801-809.
10. Damdinsuren B, Nagano H, Monden M.: Combined intra-arterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2007; 37Suppl 2: S238-250.
11. Uyama H, Nagano H, Nakamura H, Murakami T, Nakamura H, Monden M., Hayashi N.: New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of beta-interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy. *Hepatol Res.* 2007; 37(12): 1018-1025.
12. 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 following palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk and multiple nodules. *Cancer.* 2007;110(11): 2493-2501.
13. Xu X, Yamamoto H, Liu G, Ito Y, Ngan CY, Kondo M, Nagano H, Dono K, Sekimoto M, Monden M.: CDC25A inhibition suppresses the growth and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Mol Med.* 2008; 21(2):145-52.
14. 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 novel oral DPD inhibitor, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer* 2008; 112(8): 1765-1771.
15. Kittaka N, Takemasa I, Takeda Y, Marubashi S, Nagano H, Umeshita K, Dono K, Matsubara K, Matsuura N, Monden M.: Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma provides deeper

biological insight from genomic data. EJ Cancer 2008; 44(6):885-897.

16. 永野浩昭、門田守人.: インターフェロン・5FU 併用動注化学療法. 肝癌診療マニュアル、2007、日本肝臓学会(編) 81-84、医学書院、東京
17. 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－. 日消病会誌、104(5); 654-659: 2007.
18. 永野浩昭、門田守人.: 特集:肝胆臓がん化学療法のすべて－5FU とインターフェロン. 肝胆臓、55(5); 823-829: 2007.
19. 和田浩志、永野浩昭、丸橋 繁、宮本敦史、野田剛広、小林省吾、武田 裕、梅下浩司、堂野恵三、門田守人.: 特集:肝細胞癌切除後の長期成績向上を目指して 術前治療 術前肝動脈塞栓術(TAE). 外科、69(5); 497-503: 2007
20. 永野浩昭、門田守人.: 特集:腫瘍栓のすべて 1. インターフェロンの併用動注化学療法. 外科治療、70(2); 192-196: 2008
21. 永野浩昭、丸橋 繁、野田剛広、和田浩志、村上昌裕、小林省吾、武田 裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 術前・術後の補助療法－肝癌－. 消化器外科、31(6); 999-1006: 2008
22. 永野浩昭、丸橋 繁、小林省吾、和田浩志、野田剛広、村上昌裕、武田 裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 化学療法・肝細胞癌. 総合臨床、57(6); 1773-1780: 2008
23. 小林省吾、永野浩昭、丸橋 繁、武田 裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 治療後再発予防に関する治験 特集 肝癌診療の最近の進歩と問題点. 外科治療、98(2); 175-177: 2008.

## 6. 研究組織

| ①研究者名 | ②分担する研究項目                    | ③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目                  | ④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)         | ⑤所属研究機関における職名 |
|-------|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------|
| 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                           | 副学長           |
| 平田公一  | 臨床研究<br>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            |
| 山本和秀  | 臨床研究<br>作用機序に関する研究           | 岡山大学医学部・昭和53年卒業・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            |
| 金子周一  | 臨床研究<br>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<br>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<br>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・肝胆臓移植外科学・外科感染症学 | 大阪市立大学大学院医学研究科・肝胆臓外科学          | 准教授           |
| 中村秀次  | 臨床研究<br>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・肝胆臓内科        | 兵庫医科大学内科学肝・胆・膵科                | 准教授           |
| 板本敏行  | 臨床研究<br>作用機序に関する研究           | 広島大学医学部・昭和58年卒・医学博士・消化器外科学            | 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・先進医療開発科学講座外科学 | 准教授           |
| 辻晃仁   | 臨床研究<br>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<br>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            |