



平成 30 年 5 月 16 日

新 潟 大 学

ヒト肝がん臨床検体での DLK-1 を含む肝前駆細胞マーカーの発現解析と患者データとの照合の研究 成果が米国の論文誌に掲載されました

本学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野(寺井崇二教授, 土屋淳紀講師)、消化器・一般外科分野(若井俊文教授)は、平成 28 年 2 月より株式会社カイオム・バイオサイエンスとの共同研究において、肝がんのヒト臨床検体での DLK-1 を含む肝前駆細胞マーカーの発現と腫瘍マーカー、病態との関連性や治療標的分子としての可能性について検討し、その研究に関する研究成果が米国の論文誌「Oncotarget^{*}」に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 肝細胞がんは高度にヘテロ（性質の異なった細胞からなる）ながんであるが、今回がんの悪性度に関わる 4 種類の肝前駆細胞マーカーの発現とその重複の程度を明らかにした。
- 特に、肝前駆細胞マーカーが複数発現している肝細胞がんは予後不良であることがわかった。
- 肝前駆細胞マーカーが複数発現している肝細胞がんは臨床的には、従来から使用されている腫瘍マーカーである AFP や AFP-L3 を効果的に用いることで高率に予想できる。
- 今回の研究は肝細胞がんを層別化し悪性度を意識しながら効果的に治療を行うための一つの指標になりうる。
- DLK-1 陽性（前駆細胞マーカーの一つ）の肝細胞がん中での発現は、肝前駆細胞マーカーの中でも最も高率に認め今後これらをターゲットとした医薬候補抗体による治療で悪性度の高い肝細胞がんへの貢献が期待される。

I. 研究の背景

肝がんは、癌による死亡者数では世界で 2 番目に多い癌種で、その 90%は原発性の肝細胞がんからなり、C 型肝炎ウイルスや B 型肝炎ウイルスの感染、アルコールの過剰摂取、非アルコール性脂肪性肝炎など、様々な背景によって多段階に癌の発生と進行が進む難治性のがんです。肝細胞がんは組織学的に非常に不均一な癌細胞集団から構成されており、そのことが肝細胞がんの治療における患者の層別化を困難なものにしており、腫瘍細胞の挙動や予後因子など包括的な肝細胞がんのバイオマーカーの確立が必要とされています。



II. 研究の概要

本研究は、2008年から2014年の間に新潟大学医歯学総合病院(160症例)と新潟県立中央病院(91症例)において、肝細胞がんの患者から手術によって摘出された肝細胞がん病理検体251症例について、発現すると臨床予後不良になると考えられている4種類の肝幹・前駆細胞マーカー(EpCAM, NCAM, DLK-1, CK19)の発現プロファイルを免疫組織染色により解析し、患者の臨床病理学的な特徴、癌悪性度、および血清腫瘍マーカー(AFP^{*1}, AFP-L3^{*2}, DCP^{*3})、および手術後の患者予後との相関についてレトロスペクティブに解析し、肝前駆細胞マーカーの高度にヘテロな細胞集団からなる肝細胞がんにおいて、個別化医療にむけた診断、治療標的分子としての可能性を評価したものです。

本研究の結果、解析した4種類の肝前駆細胞マーカーのうち、2種類以上の肝前駆細胞マーカーを同時に発現している肝細胞がん患者では、術後の予後が不良で、肝前駆細胞マーカーの発現頻度は血清腫瘍マーカーであるAFP, AFP-L3のレベル、腫瘍血管の浸潤の頻度、がん細胞の分化度から判断される腫瘍の悪性度との相関が認められ、特にEpCAMの発現、DCP ≥ 300 mAU/ml, 年齢 ≥ 60 , 肝機能を表す指標であるChild-Pugh^{*4}スコアのグレードBまたはCが、肝細胞がん患者の独立した予後予測因子となりうることが判明しました。DLK-1の肝細胞癌中での発現は、肝前駆細胞マーカーの中でも最も高率に認められ、高率に他の肝前駆細胞マーカーとの重複が見られ、その発現は临床上頻用されるAFP, AFP-L3のレベルから高率に予想できることがわかりました。

*1 AFP (α -fetoprotein)

肝細胞癌の代表的な腫瘍マーカーの1つ。肝炎や肝硬変でも上昇する場合がある。

*2 AFP-L3 (lectin-reactive α -fetoprotein)

AFPのうち、癌化にともない変化した糖鎖構造をもつ分画(L3分画)で、レクチンとの結合性を利用して検出することができる

*3 DCP (des- γ -carboxy prothrombin)

肝細胞癌の腫瘍マーカーの1つで、別名PIVKAll(protein induced by vitamin-K absence II)とも呼ばれビタミンK欠乏で産生される異常プロトロンビンである。

*4 Child-Pugh スコア

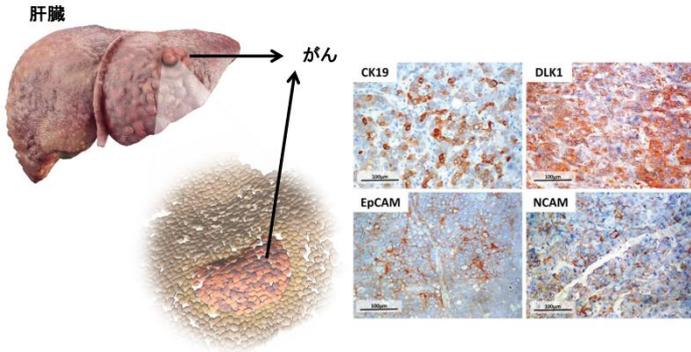
肝機能を表す分類法の1つ。脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値の5項目の検査値から3段階(A, B, Cステージ)に分類される。

III. 研究の成果

肝前駆細胞マーカーと血清腫瘍マーカー、肝がん臨床転帰との関連性の研究に向けて道を開く成果であり、将来的に遺伝子変異などの情報と統合することにより更に肝細胞がんの個別化医療にむけて道を開く研究と考えます。

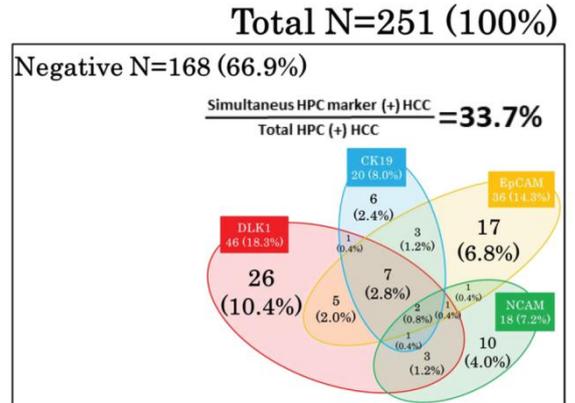


① 肝細胞がんの性質



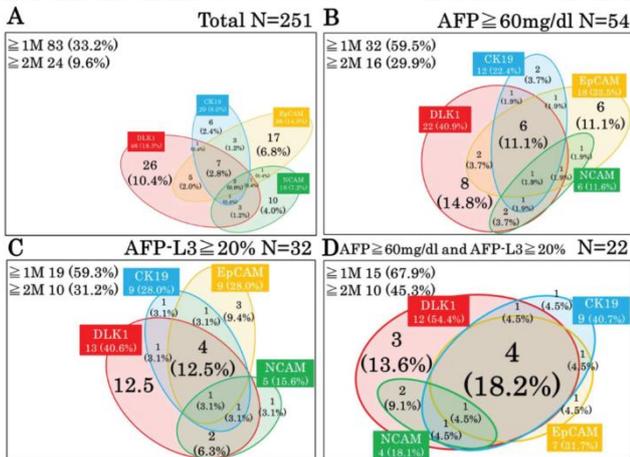
肝細胞がんは同じ細胞から成り立っているのではなく性質の異なった細胞集団からなっている。とくに肝前駆細胞マーカー陽性の肝細胞がんは悪性度が高いと報告する例が多い。今回4種類の肝前駆細胞マーカーの発現を251例で解析した。

② 肝前駆細胞マーカーの発現状況



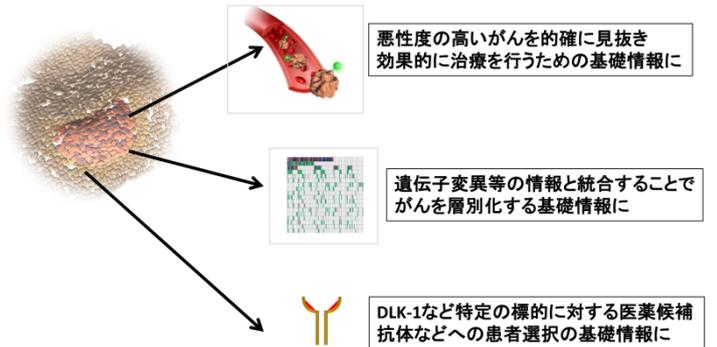
肝細胞がんの一部に肝前駆細胞マーカーは発現しており、その発現は重複しているものもある。こうしたがんの個性は臨床上重要で、マーカーが重複しているものほど予後が悪い。

③ 肝前駆細胞マーカーの発現の予測



臨床で用いられている腫瘍マーカーAFP, AFP-L3を上手に活用することにより、肝前駆細胞マーカー陽性の癌は高率に絞り込めることがわかった。

④ 今回の研究から得られる展望・期待



これからも患者様ごとに適切な治療を選択することで、患者様の予後へ貢献できればと思います。

IV. 研究成果の公表

これらの研究成果は、平成 30 年 4 月 24 日の Oncotarget 誌 (IMPACT FACTOR 5.168) に掲載されました。

雑誌名: Oncotarget 誌

タイトル: 「Clinical outcome of hepatocellular carcinoma can be predicted by the expression of hepatic progenitor cell markers and serum tumour markers」

著書: Satoshi Seino,¹ Atsunori Tsuchiya¹, Yusuke Watanabe¹, Yuzo Kawata¹, Yuichi Kojima¹, Shunzo Ikarashi¹, Hiroyuki Yanai², Koji Nakamura², Daisuke Kumaki³, Masaaki Hirano³, Kazuhiro Funakoshi³, Takashi Aono⁴, Takeshi Sakai⁵, Jun Sakata⁶, Masaaki Takamura¹, Hirokazu Kawai¹, Satoshi Yamagiwa¹, Toshifumi Wakai⁶, Shuji Terai¹

※ Oncotarget 誌は、Impact Journal 社が 2010 年に創刊した、癌の分子標的治療領域で高い評価を受けている査読つき医学論文誌です。

<http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget>

真の強さを学ぶ。



新潟大学

Niigata University

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器内科学分野

教授 寺井 崇二

講師 土屋 淳紀

E-mail : atsunori@med.niigata-u.ac.jp