

<特集「腫瘍の生化学と分子生物学：最新の理解」>

肝発癌のメカニズム，その特異性・多様性

～より良い治療に向けて～

榎村 敦詩*, 森口 理久, 伊藤 義人

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Unique and Diverse Mechanisms of Liver Carcinogenesis

Atsushi Umemura, Michihisa Moriguchi and Yoshito Itoh

Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

肝細胞癌の治療では，外科的切除術のみならず TACE（経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法）や RFA（経皮的ラジオ波焼灼術）などの内科的治療法が奏功することもあり，長らく有効な全身化学療法が確立して来なかった．2009年に multikinase inhibitor の sorafenib が“切除不能な肝細胞癌”に対し有効な全身化学療法薬として初めて本邦で健康保険の適応となった．これには近年の分子生物学の発展が寄与するところが大きい．その後，数々の分子標的治療薬の臨床試験が行われたが，残念ながらいずれも sorafenib に対する優位性と非劣性を示すことができなかった．不成功の理由として，肝発癌や進展に特有のメカニズムが存在するため，肝癌が多様性を有すること，肝硬変が背景にあるために肝障害をはじめとする副作用・副反応が問題になることが挙げられる．従って，肝癌に対する優れた治療薬を得るには，より質の高い知見を数多く集めることが重要である．現在，c-met 阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬など，これまでとは異なるターゲットや免疫に作用する新薬が臨床試験中である．今後，肝発癌や肝癌の進展に特有な driver mutation やシグナル伝達の関与が次々と解明され，肝癌に対する全身化学療法がさらに発展することが期待される．

キーワード：肝癌，肝細胞癌，分子標的治療薬，driver mutation，シグナル伝達．

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most serious health problems. Surgical resection, liver transplantation, radiofrequency ablation (RFA), and chemoembolization (TACE) have been proven to extend life expectancy in HCC patients. However, no effective systemic chemotherapy for this had been established until 2007. Recently, advance in our knowledge of molecular biology has revealed the mechanisms of hepatocellular carcinogenesis and impacted on HCC treatment. A multikinase inhibitor, sorafenib was approved for unresectable HCC in 2007 in the US, and then 2009 in Japan. After the approval of sorafenib, more than ten drugs have been tested in clinical, but unfortunately all the drugs

平成27年11月9日受付

*連絡先 榎村敦詩 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
aumemura@koto.kpu-m.ac.jp

failed to meet their primary endpoints. The failure of these potential drugs may be attributable to the following reasons. HCC arises from livers with unique characteristics, typically cirrhotic livers. In such livers, inflammation still remains active despite their compromised liver function. Chronic inflammation induces HCC with diverse alterations in genes and signaling pathways. Such complexities make it difficult to comprehend and cure this life-threatening cancer. Currently, a c-met inhibitor and immune checkpoint inhibitors are expected to be the most promising molecular agents. More intensive investigation of molecular mechanisms underlying liver carcinogenesis is urgently required for the improvement in its systemic chemotherapy.

Key Words: Hepatocellular carcinoma (HCC), Molecular mechanism, Sorafenib, Inflammation, Mutation.

はじめに

抗癌剤の歴史は古く、かつて抗癌性抗生物質と呼ばれたアントラサイクリン系（ドキシソルビシン、エピルビシン等）・アントラキノ系・マイトマイシン系薬剤（マイトマイシンC等）、フッ化ピリミジン系薬剤（5-FUやUFT等）などの代謝拮抗剤、アルキル化剤（シクロホスファミド等）、白金化合物（シスプラチン）などが、主にDNAおよびRNAの合成・複製やその機能を阻害することで細胞障害性を示す抗癌剤として使用され、今日でも一定の役割を果たしている。その一方で、分子生物学の発達により、細胞増殖・老化や細胞死をはじめとする様々な生命事象が分子レベルで説明できるようになってきた。発癌やその進展過程における病態についても、様々な癌において共通する、もしくはそれぞれに特徴的な分子やシグナルの働きが解明され、現在も新しい知見が次々と報告されている。それらの知見を踏まえて診断マーカーや治療の標的、またはその両者になりうる分子やシグナルも数多く同定されている。こういった流れの中、近年では慢性の炎症性疾患に対する薬や抗癌剤など新薬のほとんどが、分子レベルで標的やその作用を設計し開発された分子標的治療薬である。

2000年にCML (Chronic myelogenous leukemia) に対して導入されたグリベック® (imatinib)¹⁾を皮切りに、これら分子標的治療薬は臨床の場において広く活用されるようになり、多くのがん患者に福音をもたらしている。しかしながら、分子標的治療薬はそのがん特異的という設計時の優位性にも関わらず、rashなどの皮膚症

状、血球減少や肝障害などの共通した副作用や、手足症候群など特有の症状が比較的高頻度に見られ、また標的分子の特異的な抑制や活性化による二次的な分子の働きやシグナル伝達が、予期しない治療結果や副作用に繋がることも分かってきた。特に肝細胞癌では、慢性の活動性肝炎が進行し線維化が高度に進展した状態、“肝硬変”が背景にあることがほとんどであり、特に肝障害に注意が必要であるなど、他臓器の癌と異なる特徴を多数有する。本稿ではそれらを踏まえ、肝発癌のメカニズムおよび治療の現状と今後の展望について述べる。

肝癌の現状

わが国の2013年の主要部位別がん年齢調整死亡率では、肝がんは悪性新生物全体では第5位であり、男性では肺がん、胃がん、大腸がんについて第4位、女性では、大腸がん、肺がん、胃がん、膵がん、乳がんについて第6位である。年間死亡者数がおよそ3万人で、いまだ重要な疾患の一つである（国立がん研究センターの報告より）。世界的には依然として増加しており、年間78万人が新たに発症している²⁾。本稿では原発性肝癌のなかでも90%以上を占める肝細胞癌について述べる。肝細胞癌は慢性肝疾患を背景とし、肝内に異所性に再発を繰り返すことで罹病期間が長期化するため、各ステージに合わせた多彩な治療法が存在しているが、そのなかで特に5種類の治療法が予後を改善すると認められている。およそ1/3の患者は早期に診断され、根治的治療である外科切除や肝移植、または経皮的ラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation; RFA)の適応となり、生

存期間中央値は60カ月を超える。より進行したいわゆる intermediate stage (BCLC-B)³⁾では、経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法 (transarterial chemo-embolization; TACE)がランダム化比較試験で唯一良好な成績を示し、生存期間中央値が26カ月であった。しかしながら、intermediate stage (BCLC-B)よりも進行した段階で診断される症例(世界的にはこういったケースが多い)や、早期に発見し治療を開始しても肝内転移や多中心性発癌を来し、早晩進行癌に移行する症例も多い²⁾。これら進行した肝細胞癌では、本邦では肝動注化学療法が選択され得るが、有効性を示した第3相臨床試験はなく、世界的には multikinase inhibitor の sorafenib が唯一の標準治療となる。Sorafenib は2004年にデザインされた SHARP trial により、進行した肝細胞癌患者の生存期間中央値が7.9カ月から10.7カ月に延長することが証明され、2007年11月に“切除不能な肝細胞癌”に対して米国FDAにより適応が認可された⁴⁾。本邦でも2009年5月に健康保険の適応となり、肝細胞癌に対する分子標的治療薬の時代が幕を開けた。

Sorafenib の成功に後押しされるように、その後8年間に10種類を超える種々の分子標的治療薬 (sunitinib, brivanib, erlotinib, linifanib, everolimus, ramucirumab など) が第3相臨床試験に臨んだ。Sorafenib を上回る治療効果や、sorafenib に不応または不耐容な患者に対する効果が期待されたが、いずれの薬剤も primary end point である生存期間の延長について有効性を示すことができなかった⁵⁾。この期待を裏切る成績を振り返ると、ほとんどの患者が肝硬変であるため薬剤の副作用が出現しやすく、また重篤になりやすいこと、肝細胞癌の driver gene や molecular subclass が同定できておらず、標的分子を抑えた時に起こる影響が予測できていない、など分子レベルの知見の蓄積やその理解が不十分であったことが不成功の理由に挙げられる。それでは、肝細胞癌の分子機構は現在どのように理解されているのだろうか。

肝細胞癌の分子機構

肝細胞癌の病態の特徴として、慢性肝疾患を背景に発生することがあげられる。肝細胞の turn over は数ヶ月と長い、生体内で最大の再生能を持つ臓器でもあり、その70%を切除しても、自己再生により数週から数ヶ月でほぼ元のサイズに回復するとされている⁶⁾。肝臓は生命活動の中心として働くタンパク質の生合成を始め、糖質・脂質代謝の中心的役割を担い、かつ胆汁の産生や解毒を行う。したがって、質・大きさに留意して肝臓の機能を恒常的に維持することが不可欠であり、肝臓が非常に高い自己再生能を持つ理由と考えることができる。また、この高い自己再生能が生体肝移植という医療を可能にしている。中等度までの急性の肝障害に対しては、分化した肝細胞が肥大することおよび細胞周期に入り増殖することで失った分を補填することができる。しかしながら、ウイルス性肝炎やアルコール性肝障害、近年増加している非アルコール性脂肪肝炎 (NASH; Nonalcoholic Steatohepatitis) などによって慢性の炎症状態が続くと、失った肝細胞を代償するために肝細胞は複製を続けることになり、肝細胞死と肝細胞の分裂・増殖が延々と繰り返される (“compensatory proliferation”)。一方、生涯における発がんリスクは細胞分裂の回数が増加すること、それにとまって DNA 複製エラーによる遺伝子変異が生じ、この変異が蓄積することが大きな要因であると言われている。慢性肝炎が持続すると正常な肝組織が徐々に線維組織に置き換わり、およそ30年で肝硬変の状態となるが、この線維化の進展と肝細胞癌の発生リスクが正に相関することがわかっている。

したがって、肝細胞癌の発生を理解する上で、“compensatory proliferation” の概念が有用である。例えば実験動物モデルでは、NF- κ B⁷⁾ や p38⁸⁾ のシグナル伝達を抑制すると、肝細胞死を契機に “compensatory proliferation” が起こり、肝細胞癌の発生を促進することが報告されている。IL-6 や STAT3, JNK などの細胞増殖や

細胞死に深く関連する分子やシグナル伝達系の働きも重要である⁹⁾¹⁰⁾。後述するが、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）の病態においても、ER（小胞体）ストレスやTNFシグナルによる肝細胞死や炎症の助長が発癌に寄与することが明らかになっている。

また肝細胞癌は、“compensatory proliferation”が長期間継続することによるランダムな遺伝子変異の蓄積から発生するため、driver mutationも多彩であり、他の癌種と比べ標的とする分子やシグナルを絞りにくく、新薬の開発が困難な要因となっている。

次世代シーケンサーによる 癌ゲノム解析

肝細胞癌は遺伝子変異がランダムに生じるため標的分子が絞りにくいと前述したが、この数年で次世代シーケンサーによる癌ゲノム解析がすすみ、2011年には日本のグループが肝癌の全ゲノム解読を世界に先駆けて報告し¹¹⁾、以後driver mutationなどの癌ゲノム情報が次第に明らかになってきた。これまでの報告によれば、*TERT* promoterの変異が最も多く、肝細胞癌の半数はテロメラーゼを発現することでテロメア長を維持して老化を防ぎ、細胞増殖を続け

ることで“癌”として生存していると考えられる。その他、*TP53*, *CTNNB1*, *ARID1A/1B/2*, *TSC1/TSC2*, *NFE2L2*, *KEAP1*などの遺伝子に高頻度に変異がみられることが分かってきた¹²⁻¹⁴⁾ (Table 1)。大まかにまとめると、p53-Rb, WNT- β catenin, chromatin remodeling, PI3K-mTOR, Nrf2-Keap1などのシグナル伝達系に関わる遺伝子の変異が多いことがわかる (Fig. 1)。また、FGF19/CNNK1などの遺伝子増幅やCDKN2Aなどの遺伝子の欠失も比較的共通してみられることも報告されている。

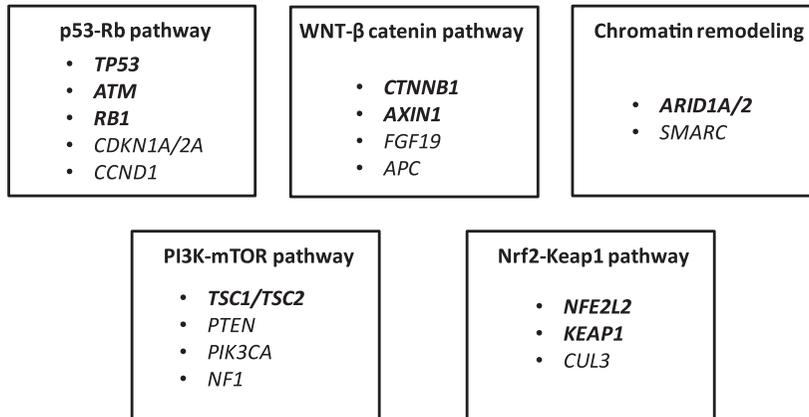
これまで分子標的治療薬の標的は、がんに共通して活性化がみられる血管新生因子や増殖因子、それらのシグナルを伝達する tyrosine kinase 受容体・リガンドなどが中心であった。肝細胞癌の特徴が明らかになってきた現在、多様なながらも肝細胞癌で頻度の高い分子やシグナル伝達の異常を標的とする治療の検討が、基礎研究・臨床応用の両面で活発になされている。

肝機能低下、多様性

肝細胞癌は肝硬変などの肝予備能が低下した肝病態から発生するため、肝障害を起こす薬剤は使用できないことも全身化学療法を困難にしている要因の一つである。また、肝臓が多様な

Table 1. 肝細胞癌で見られる driver mutation

Frequently mutated genes	Pathway / gene function	Estimated frequency (%)
<i>TERT</i> promoter	Telomere maintenance	50-60
<i>TP53</i>	Genome integrity, Cell cycle	12-48
<i>CTNNB1</i>	WNT- β catenin signaling	15-35
<i>ARID1A/ARID2</i>	Chromatin remodeling	7-30
<i>NFE2L2</i>	Oxidative stress	3-6
<i>AXIN1</i>	WNT- β catenin signaling	5-15
<i>KEAP1</i>	Oxidative stress	2-8
<i>ATM</i>	Genome integrity, Cell cycle	2-6
<i>TSC1/TSC2</i>	mTOR signaling	3-8
<i>RB1</i>	Cell cycle	3-8



太線: 肝癌でmutation頻度が高い遺伝子
 それ以外: mutation頻度が低い遺伝子、遺伝子増幅や欠失がみられるもの

Fig. 1. 癌ゲノム解析で見つかったシグナル異常

役割を担うことから、特定の分子やシグナルを標的として治療した際に、続発する変化を予想することが困難である。

例えば sorafenib に不応または不耐容な肝細胞癌患者に mTOR 阻害薬 everolimus を使用した第3相試験 EVOLVE-1 study では、生存期間に優位性を示すことができず、肝障害の発生が増加した¹⁵⁻¹⁷。筆者らが行った研究においても、everolimus の主なターゲットである mTORC1 活性を阻害した *Raptor* 欠損マウスで、化学発癌物質ジエチルニトロサミンによる肝細胞癌の発生および進展は抑制されなかった¹⁸。詳細に解析した結果、mTOR 阻害薬ラパマイシンの投与や *Raptor* 欠損により mTORC1 を阻害すると、肝臓の障害、炎症や線維化、活性酸素種の蓄積と DNA 損傷、IL-6 や STAT3 の活性化を認め、これらが肝細胞癌の発生および進展を促進させたと考えられた (Fig. 2)。また mTORC1 活性を直接抑えると negative feedback が解除されて上流の Akt が活性化すること、これによりさらに肝障害が悪化し肝細胞癌の進展を促進し得ることを明らかにした。さらに、mTORC1 活性を阻害した *Raptor* 欠損マウスでは肝臓の再生異常が認められた。これは mTORC1 阻害により、タンパク質の生合成および細胞分裂が障害されたことによると考えられた¹⁸。したがって肝硬

変患者だけでなく、肝機能に問題のある慢性肝疾患を有する患者に mTOR 阻害薬を使用することには重大な懸念がある¹⁷。EVOLVE-1 study および筆者らの検討により、mTOR 阻害薬は肝細胞癌の治療薬としては有益ではないこと、また、慢性肝疾患の存在により抗腫瘍効果を上回る副作用を生じることが判明し、こういった事象が分子標的治療薬による肝細胞癌の治療を複雑・困難にする大きな要因であると考えられた。

このように肝細胞癌の研究においても translational research が可能になったが、いまだ克服すべき課題は多い。現在筆者らは、肝細胞癌の中で頻度が高く、発癌の initiation に強く関わる分子やシグナル伝達に着目しており、これらを端緒に近い将来、新たな治療の実現に結びつけることを目指して検討を重ねている。

肝癌治療の方向性、 免疫チェックポイント阻害薬

これまでの臨床試験の反省やそのサブ解析結果から、今後は以下のように治療対象を選別する必要があると考えられる。

- ①治療薬のターゲットとなる特定の driver mutation の有無で患者を選別する。
- ②治療薬のターゲットとなる特定のシグナル伝

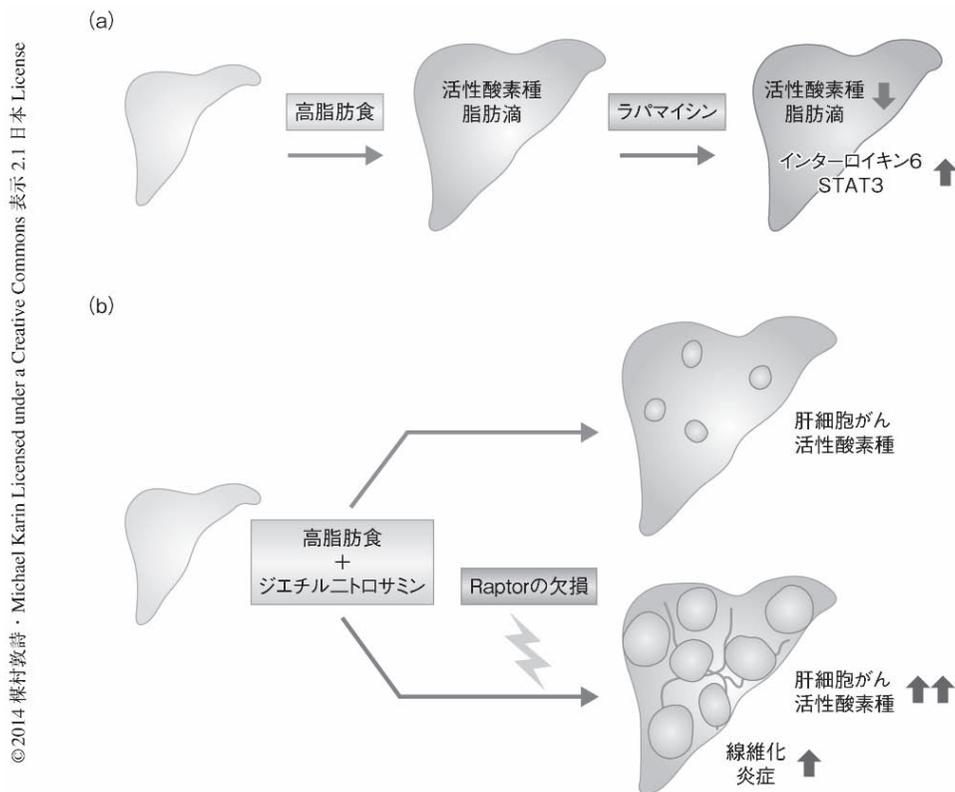


Fig.2. 肝癌に対する mTOR 阻害の検討

達系の活性化の有無で患者を選別する。

例えば第3相試験中の c-met 阻害薬は、事前に肝癌部の免疫染色を行い、c-met が高発現している症例のみを対象にしておき、これまでのところ良好な成績を収めているようである。また、ramucirumab は臨床試験後のサブ解析で、血清 AFP 値 > 400 (ng/ml) の患者に限定すると良好な結果が得られていると判明し、それを確かめるため現在 AFP 値 > 400 (ng/ml) の患者を対象に第3相試験をやり直している。このように、治療対象として最適な患者を選別できれば優れた治療効果が得られる可能性がある。

③肝障害は頻度の高い副作用であるため、肝硬変の有無など、肝予備能が保たれているかどうかによって患者を選別する。

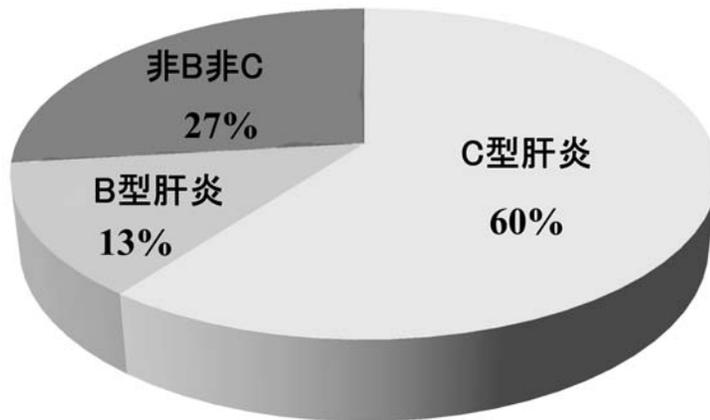
実際、sunitinib や linifanib などは、肝予備能が良好な患者のみを対象にすれば、高い効果が得られる可能性が示唆されている。

一方、宿主側の免疫機構に着目した治療薬も、抗癌剤として有用であることが分かってきた。なかでも免疫チェックポイント阻害薬である抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1/PD-L1 抗体は、sorafenib に続く肝細胞癌の治療薬として有望視されている¹⁹⁾。メラノーマや肺癌で良好な成績を収め健康保険の適応となった抗 PD-1 抗体、nivolumab は肝細胞癌の第1相試験中であり、すでに著効例も得られている。一方、抗 CTLA-4 抗体の ipilimumab は T 細胞を強力に活性化することにより、胃腸、皮膚、内分泌系の副作用が多いほか、重篤な肝障害も報告されている²⁰⁻²¹⁾。現在進行中のこれら免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験が、抗腫瘍効果および副作用の点でどのような結果になるのか注目されている。

ウイルス性肝炎から代謝性肝疾患へ

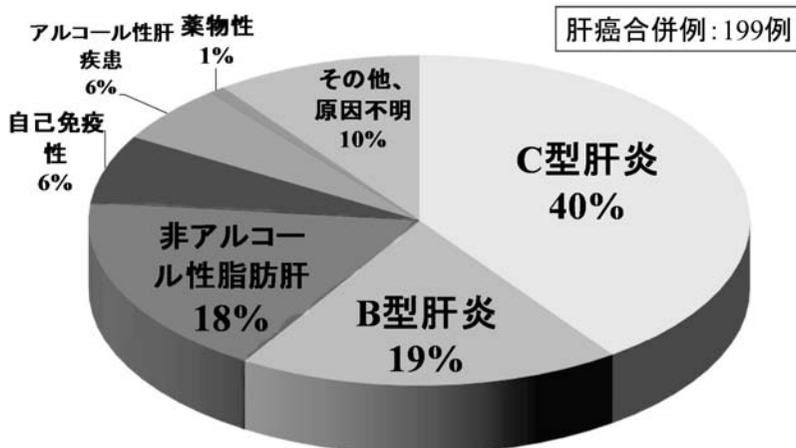
これまで慢性肝疾患の治療対象の主体はC型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルスの感染によるウイルス性慢性肝炎であった。なかでもC型肝炎は、感染者の高齢化や90%以上の患者に著効する抗ウイルス薬の登場によりその患者数が減少している。その一方、メタボリック症候群に伴う脂肪肝や、それに肝炎および肝線

維化や、肝細胞の風船様腫大などの病像が加わったNASH（非アルコール性脂肪肝炎）患者が増加している²⁴。NASHは肝硬変や肝癌に至る可能性があり、肝疾患関連死亡率が高い。実際、当院の肝臓外来受診患者の内訳をみても、肝癌患者の60%がC型肝炎・肝硬変を合併しているが、慢性肝疾患患者に着目すると、C型肝炎患者の割合が40%に低下し、非アルコール性脂肪肝炎患者が18%と多く、



京都府立医大 消化器内科 (2008-2013)

Fig. 3A. 当科における肝癌の原因



京都府立医大 消化器内科 (2014年9月)

Fig. 3B. 当科の肝疾患患者の内訳 (n=2,152)

患者背景が変化している (Fig. 3A, 3B).

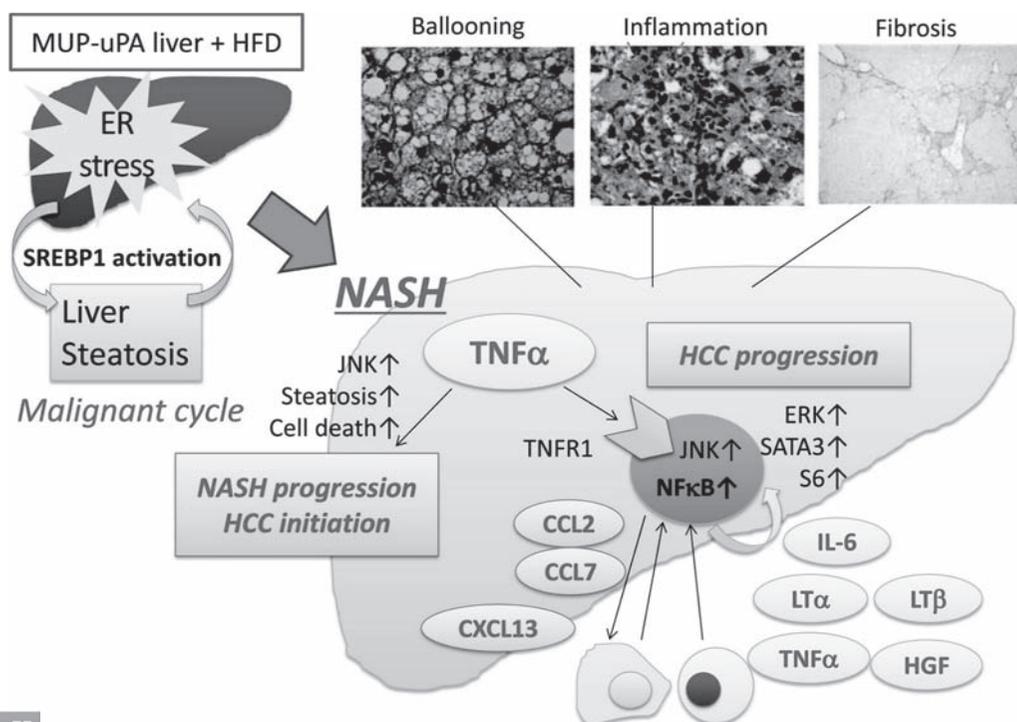
このように NASH 患者は肥満や糖尿病, 脂質異常症などの生活習慣病の蔓延とともに増加し, 将来は慢性肝疾患の主役に躍り出る可能性が高い. 米国において NASH が肝移植の適応疾患となったのは 2001 年で, 2002 年の肝移植症例に占める割合はわずか 3% であったが, その後急速に増加し, 2011 年には 19% と 3 番目に多い適応疾患となった. 今後数年内に肝移植適応を最も必要とする疾患になることが予想される²²⁾.

メタボリック症候群と肝癌

肥満になると, 脂肪組織から分泌されるアディポカインなどの炎症メディエーターが全身性に慢性炎症を惹起し, それらが種々の発癌リスクを高める. とくに肝臓は肥満による発癌リスクの悪化が最大の臓器で, 4.5 倍上昇すると報告されている²³⁾. 化学発癌物質を用いた肝癌

マウスモデルにおいても, 肥満が炎症性サイトカイン IL-6 および TNF の上昇を介して肝癌の進展を促進する事が示されている²⁵⁾.

筆者らは, NASH および NASH からの肝発癌の病態を解明し, 治療法の開発につなげることを目標の一つとして基礎研究に取り組んでおり, 昨年には新規マウス肝癌モデルを用いて, NASH 肝癌の発生および進展における TNF の果たす役割を明らかにし報告した²⁶⁾. ER (小胞体) ストレスが誘発される MUP-uPA マウスに高脂肪食を与えると, 肝細胞の風船様腫大, 肝細胞周囲線維化, インスリン抵抗性, TNFをはじめとする炎症性サイトカインの上昇など, NASH に類似した病像を呈し, 肝細胞癌を自然発症する. さらにこの MUP-uPA マウスの TNF レセプターを欠損させると, 肝臓の脂肪化や炎症, 肝癌の発生が抑制されることがわかった. また TNF 阻害剤 Enbrel は, 高脂肪食による肝



Cancer Cell 2014 26, 331-343 DOI: (10.1016/j.ccr.2014.07.001)
Copyright © 2014 Elsevier Inc. Terms and Conditions

Fig. 4. 動物モデルによる NASH および NASH 肝癌の検討

細胞癌の増大を抑制した。これらの検討により, ER ストレスが NASH 発症の主要因の一つであること, TNF シグナルが NASH および NASH 肝癌の発症や進展に強く関与していることが明らかとなった。NASH の病態で TNF は, 腫瘍細胞に直接働いて増殖シグナルを活性化させるとともに, NF- κ B 活性化を介して腫瘍内の炎症細胞浸潤を惹起し, さらに腫瘍を増大させることも明らかになった (Fig. 4)。

本邦でも食生活の欧米化に伴って肥満人口は増加しており, 米国同様に肝疾患における脂肪肝や非 B 非 C 型肝炎の割合が大きくなっている。肝移植適応となる NASH 患者も増加しており, 近い将来, 重大な健康被害をもたらす代表疾患になると予測される。今後は NASH 肝癌の治療や, NASH 患者の発癌予防にも着目していく必要がある。

ま と め

肝細胞癌の背景にはウイルス性肝炎や脂肪肝・NASH などの慢性肝疾患が存在している。それぞれに固有な, もしくは共通した肝発癌およびその進展のメカニズムが存在し, ランダムな遺伝子変異の蓄積と合わせて肝細胞癌の多様性につながっている。また, 背景となる肝臓は予備能が低下し, かつ活動性の炎症を伴っている事が多い。そのため肝細胞癌に対する全身化学療法では, 治療により二次的に起こる事象が予測困難であるうえ, 肝機能にも配慮する必要があるため, 薬剤が有効かつ安全に使用できる病態が限定されることが特徴である。このこ

とから, 肝細胞癌は個別に病態を評価して適した薬剤を選択する, いわゆる, “個別化治療 (personalized therapy)” を特に必要とする癌であると考えられる。

また, 近年, オートファジーといった細胞現象やミトコンドリア機能の異常²⁷⁻²⁸⁾, Warburg effect をはじめとする癌特有の“癌代謝”²⁹⁾, 癌を取りまく微小環境, および Cancer stem cell の存在³⁰⁾などが肝発癌や肝癌の進展に関与していることが報告されている。加えてメチル化などのエピジェネティクスの異常, micro RNA も癌治療の標的となる可能性があり, さらなる研究の進展が待たれる。

本稿執筆時点では c-met 阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬などが最も期待される肝癌の全身化学療法薬であるが, 肝癌の発生・進展やその治療についての分子生物学的な解明は未だ道半ばといえる。効果が高く, かつ安全な肝癌の治療を実現するためには, より質の高い知見の蓄積が不可欠である。

謝 辞

本稿を執筆するに当たり, たくさんの有益なご意見をいただきました消化器内科学教室スタッフの皆様, 消化器内科学教室関係者の皆様, カリフォルニア大学サンディエゴ校にてお世話になった Michael Karin 教授をはじめとする皆様, 執筆機会を与えてくださった先生方・ご担当者はじめ京都府立医科大学雑誌編集に携わる皆様, その他ご協力頂きましたすべての皆様にご場をお借りして深謝申し上げます。

伊藤義人は, ブリストル・マイヤーズ (株) より講演料, 研究費を受領している。

文 献

- 1) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon N B, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-1037.
- 2) Torrecilla S, Llovet JM. New molecular therapies for hepatocellular carcinoma. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2015; 39 Suppl 1: S80-85.
- 3) Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2005; 7: 35-41.

- 4) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, Group SIS. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
- 5) Llovet JM. Liver cancer: time to evolve trial design after everolimus failure. *Nature reviews. Clinical oncology* 2014; 11: 506-507.
- 6) Michalopoulos GK. Liver regeneration. *Journal of cellular physiology* 2007; 213: 286-300.
- 7) Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005; 121: 977-990.
- 8) Sakurai T, He G, Matsuzawa A, Yu GY, Maeda S, Hardiman G, Karin M. Hepatocyte necrosis induced by oxidative stress and IL-1 alpha release mediate carcinogen-induced compensatory proliferation and liver tumorigenesis. *Cancer Cell* 2008; 14: 156-165.
- 9) Kuraishy A, Karin M, Grivennikov SI. Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity* 2011; 35: 467-477.
- 10) Nakagawa H, Maeda, S. Inflammation- and stress-related signaling pathways in hepatocarcinogenesis. *World journal of gastroenterology* 2012; 18: 4071-4081.
- 11) Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, Ishikawa S, Tsutsumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, Shibata T. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nature genetics* 2011; 43: 464-469.
- 12) Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature genetics* 2015; 47: 505-511.
- 13) Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, Ueda H, Creighton CJ, Kato M, Tsuji S, Donehower LA, Slagle BL, Nakamura H, Yamamoto S, Shinbrot E, Hama N, Lehmkuhl M, Hosoda F, Arai Y, Walker K, Dahdouli M, Gotoh K, Nagae G, Gingras MC, Muzny DM, Ojima H, Shimada K, Midorikawa Y, Goss JA, Cotton R, Hayashi A, Shibahara J, Ishikawa S, Guiteau J, Tanaka M, Urushidate T, Ohashi S, Okada N, Doddapaneni H, Wang M, Zhu Y, Dinh H, Okusaka T, Kokudo N, Kosuge T, Takayama T, Fukayama M, Gibbs RA, Wheeler DA, Aburatani H, Shibata T. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nature genetics* 2014; 46: 1267-1273.
- 14) Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1226-1239 e1224.
- 15) Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *Jama* 2014; 312: 57-67.
- 16) Andrew X, Zhu MK, Eric Assenat, Stéphane Cattani, Yoon-Koo Kang, Ho. EVOLVE-1: Phase 3 study of everolimus for advanced HCC that progressed during or after sorafenib. *J Clin Oncol* 2014; 32: abstract 172.
- 17) Yamanaka K, Petruilonis M, Lin S, Gao C, Galli U, Richter S, Winkler S, Houben P, Schultze D, Hatano E, Schemmer P. Therapeutic potential and adverse events of everolimus for treatment of hepatocellular carcinoma - systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2013; 2: 862-871.
- 18) Umemura A, Park EJ, Taniguchi K, Lee JH, Shalpour S, Valasek MA, Aghajan M, Nakagawa H, Seki E, Hall MN, Karin M. Liver damage, inflammation, and enhanced tumorigenesis after persistent mTORC1 inhibition. *Cell Metab* 2014; 20: 133-144.
- 19) Hato T, Goyal L, Greten TF, Duda DG, Zhu AX. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions. *Hepatology* 2014; 60: 1776-1782.
- 20) Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* 2013; 368: 1365-1366.
- 21) Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management.

- Scientifica 2013; 857519.
- 22) Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, Zarrinpar A, Petrowsky H, Farmer D, Yersiz H, Xia V, Hiatt JR, Busuttil RW. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Annals of surgery* 2012; 256: 624-633.
- 23) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-591.
- 24) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2011; 26 Suppl 1: 153-162.
- 25) Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208.
- 26) Nakagawa H, Umemura A, Taniguchi K, Font-Burgada J, Dhar D, Ogata H, Zhong Z, Valasek MA, Seki E, Hidalgo J, Koike K, Kaufman RJ, Karin M. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell* 2014; 26: 331-343.
- 27) Madrigal-Matute J, Cuervo AM. Regulation of liver metabolism by autophagy. *Gastroenterology* 2015.
- 28) Weinberg SE, Chandel NS. Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy. *Nature chemical biology* 2015; 11: 9-15.
- 29) Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 85-95.
- 30) Font-Burgada J, Shalpour S, Ramaswamy S, Hsueh B, Rossell D, Umemura A, Taniguchi K, Nakagawa H, Valasek MA, Ye L, Kopp JL, Sander M, Carter H, Deisseroth K, Verma IM, Karin M. Hybrid Periportal Hepatocytes Regenerate the Injured Liver without Giving Rise to Cancer. *Cell* 2015; 162: 766-779.

著者プロフィール



榎村 敦詩 Atsushi Umemura

所属・職：京都府健康福祉部健康対策課／医療課（兼務）・医務主幹

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教（併任）

略 歴：2000年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2000年4月 京都府立医科大学第三内科

2001年4月～2003年3月 済生会京都府病院内科

2003年4月～2007年3月 京都府立医科大学大学院消化器病態制御学

2007年4月～2011年4月 大阪府済生会吹田病院消化器内科

2011年7月～2015年3月 カリフォルニア大学サンディエゴ校研究員

2015年4月～現職

専門分野：肝臓病学，消化器病学，癌の分子生物学的解析

- 主な業績：1. Font-Burgada J, Shalpour S, Ramaswamy S, Hsueh B, Rossell D, Umemura A, Taniguchi K, Nakagawa H, Valasek MA, Ye L, Kopp JL, Sander M, Carter H, Deisseroth K, Verma IM, Karin M. Hybrid Periportal Hepatocytes Regenerate the Injured Liver without Giving Rise to Cancer. *Cell* 2015; 162: 766-779.
2. Umemura A, Park EJ, Taniguchi K, Lee JH, Shalpour S, Valasek MA, Aghajani M, Nakagawa H, Seki E, Hall MN, and Karin M. Liver damage, inflammation, and enhanced tumorigenesis after persistent mTORC1 inhibition. *Cell Metab* 2014; 20: 133-144.
3. Nakagawa H*, Umemura A*, Taniguchi K, Font-Burgada J, Dhar D, Ogata H, Zhong Z, Valasek M A, Seki E, Hidalgo J, Koike K, Kaufman RJ, Karin M. (* ; Co-first author) ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell* 2014; 26: 331-343.
4. Nakagawa H, Hikiba Y, Hirat, Y, Font-Burgada J, Sakamoto K, Hayakawa Y, Taniguchi K, Umemura A, Kinoshita H, Sakitani K, Nishikawa Y, Hirano K, Ikenoue T, Ijichi H, Dhar D, Shibata W, Akanuma M, Koike K, Karin M, Maeda S. Loss of liver E-cadherin induces sclerosing cholangitis and promotes carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111: 1090-1095.
5. Sakurai T, Kudo M, Umemura A, HeG, Elsharkawy AM, Seki E, Karin, M. p38alpha inhibits liver fibrogenesis and consequent hepatocarcinogenesis by curtailing accumulation of reactive oxygen species. *Cancer research* 2013; 73: 215-224.
6. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Takeshi O, Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, D. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 2012; 7: e38322.
7. Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2011; 26 Suppl 1: 153-162.
8. Umemura A, Itoh Y, Itoh K, Yamaguchi K, Nakajima T, Higashitsuji H, Onoue H, Fukumoto M, Okanoue T, Fujita J. Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 493-502.