

「肝臓内科レター第92号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

7月からのCOVID-19の第7波では、飯塚病院でも職員・入院患者に陽性者・濃厚接触者が相次ぎ診療を制限せざるを得ず、先生方にはご迷惑・ご心配をおかけしておりますが、9月になり復旧に向かっており、8日からは一般外来の新患受け入れも再開しておりますので何卒よろしくお願い申し上げます。

今回は2018-2019年に切除不能肝細胞癌に対する一次治療薬の標準治療であったレンバチニブ治療についての、飯塚病院肝臓内科独自の臨床研究について述べます。

<研究の背景 1. 肝細胞癌の免疫学的分類>

飯塚病院肝臓内科での肝細胞癌に対する薬物療法の研究について述べる前に、背景となっている肝細胞癌の研究の流れについて触れておきたいと思います。

ヒトゲノムの全塩基配列を解析した「ヒトゲノム計画 Human Genome Project」(1990-2003年)を契機に塩基配列の解読(DNA シークエンス)技術が発展し、2005年頃から「次世代シーケンサー」が登場しました。1人分のヒトゲノム解読に10年以上かかっていたのが1-2か月(現在は数日)で可能になり、個人の全ゲノム解読の次に各種のがんについて遺伝子解析が行われるようになりました。肝細胞癌の遺伝子変異は多様性に富んでいますが、比較的高頻度に見られるドライバー遺伝子変異(発癌に大きくかかわる遺伝子変異)が明らかになりました。肝細胞癌では、慢性白血病のBCR-ABL融合遺伝子や非小細胞性肺癌の一部にみられるEGFR遺伝子変異などのような一つの強烈なドライバー遺伝子変異をもつものはほとんどなく、がん細胞の不死化につながる「TERT(テロメア逆転写酵素)遺伝子のプロモーター(発現調節)領域」の変異が最多で6割以上に認められ、その次が、がん化した細胞の自死(アポトーシス)に係わるがん抑制タンパク質p53の遺伝子「TP53」か、もしくは、がん原遺伝子(変異するとがん化の原因となる「がん遺伝子」のものと遺伝子)の一つである転写因子「β-カテニン」をコードするCTNNB1遺伝子の変異で、これらが約3割ずつであることがわかりました(日消誌113;767-774:2016、Cancer Science 109;1282-1291:2018)。ちなみにβカテニンは、複雑な役割を持つ「Wntシグナル」という細胞内の情報伝達経路の下流にあるため、βカテニン変異は「Wnt/βカテニン変異」(Wnt/CTNNB1 mutations)とも呼ばれます。

従来からの病因・病態、病理学的な分類に、このような遺伝子解析の結果も加えた肝細胞癌の新たな分類がいくつか発表されましたが、なかなか治療法の選択に結びつくものではありませんでした(Hepatology 45;42-52:2007、Cancer Res 69;7385-92:2009)。そこに免疫チェックポイント阻害剤が登場し、免疫学的特徴も加えた分類が検討されるようになりました。

米国のマウントサイナイ医科大学を中心とした研究グループは、956例の肝細胞癌サンプルから腫瘍・間質・免疫細胞の遺伝子発現と病理学・免疫組織的な解析を行い、肝細胞癌のうち25%ほどは、T細胞が反応して炎症を生じている「immune class」であること、β-カテニン(CTNNB1)に変異があるとT細胞の応答が阻害され免疫反応が低下していること、などを発表しました(Gastroenterology 153;812-826:2017)。

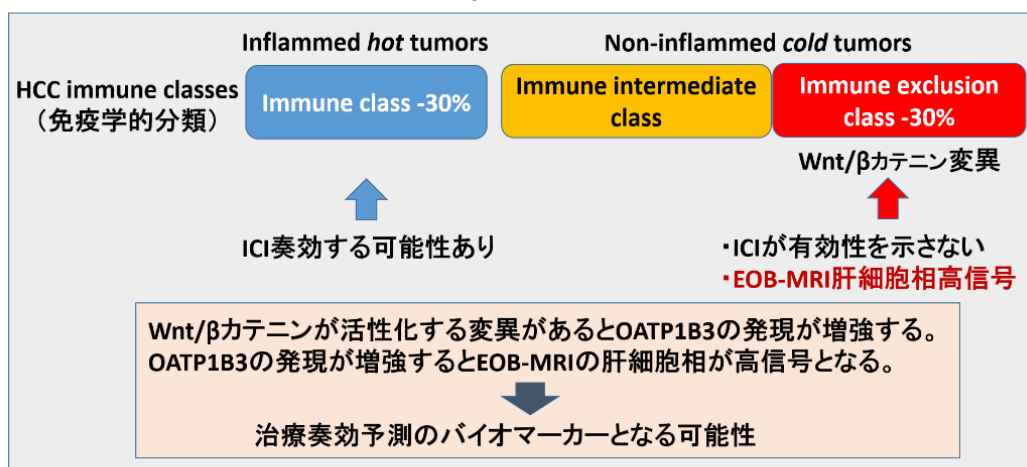
さらに、米国のスローンケタリング記念がんセンターのグループから、肝細胞癌に対する薬物療法を受けた127症例のがんの遺伝子変異を解析し、免疫チェックポイント阻害剤を投与された31例中Wnt/βカテニン変異があった10例は、変異がなかった21例と比べると極めて治療効果が不良で、ソラフェニブを投与された81例で

は Wnt/ β カテニン変異の有無は治療効果には差がなかったという研究結果が報告されました (Clin Cancer Res. 25:2116-2126:2019)。この報告から、Wnt/ β カテニン変異がある腫瘍を「immune exclusion (免疫排除) class」として、免疫チェックポイント阻害剤が奏功しにくい症例がわかる可能性が示唆されました (Clin Cancer Res. 25:2021-2023:2019)。

<研究の背景 2. EOB-MRI 肝細胞相の所見がバイオマーカーになりえる>

造影剤「ガドキセト酸 (Gd-EOB-DTBA)」を使用する EOB-MRI 検査では、造影剤注入後 20 分くらいの「肝細胞相」において一部の肝細胞癌は高信号になります。慶応大学病理学教室では、切除組織を使用してガドキセト酸の取込・排泄に關与する輸送体について解析を行い、EOB-MRI 肝細胞相の高信号と organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) のメッセンジャーRNA と蛋白の発現が最も強く相関していること、OATP1B3 の発現は Wnt/ β カテニンシグナルの標的遺伝子の発現と有意に相関していることを報告しました

肝細胞癌の免疫学的分類とWnt/ β カテニン変異とEOB-MRI所見の関連



Hepatol. 61: 1080-1087, 2014, Liver Cancer. 9 : 479-490, 2020, Gastroenterology. 153: 812-826, 2017, Clin Cancer Res. 25: 2021-2023, 2019をもとに作成

(J Hepatol. 61:1080-1087:2014)。

これらの報告から、EOB-MRI の肝細胞相所見は Wnt/ β カテニン変異の有無を示し、免疫チェックポイント阻害剤の奏功を予測するバイオマーカーとして使用できるのではないかと考えられるようになりました (Liver Cancer. 9:479-490:2020)。

<飯塚病院肝臓内科の研究ーレンバチニブは Wnt/ β カテニン変異に影響されるか？>

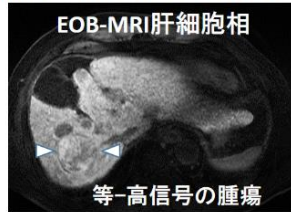
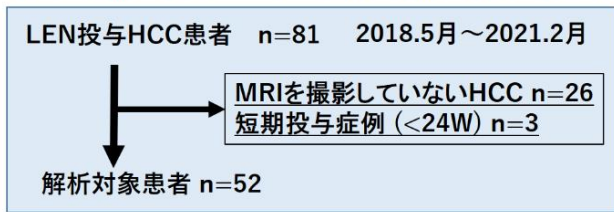
免疫チェックポイント阻害剤が Wnt/ β カテニン変異がある EOB-MRI 肝細胞相高信号の肝細胞癌に奏効しないのであれば、従来のキナーゼ阻害剤はどうか、ということが疑問となります。ソラフェニブについては前述のスローンケタリング記念がんセンターの研究で影響がなかったと報告されています。そこで、飯塚病院肝臓内科ではレンバチニブについて調べることにしました。

2007 年に EOB-MRI が登場すると、造影 CT と比較して小さな腫瘍に対する検出感度や腫瘍の性状・悪性度に関する情報量が多いため、根治を狙うような進行度の肝細胞癌では必須の検査となっています。全身薬物療法の対象となる進行肝細胞癌では多臓器転移の検索を行う必要もあり、治療開始前の画像評価が CT のみとなってしまうこともありますが、飯塚病院肝臓内科では、できるだけ EOB-MRI での評価も行うようにしています。

2018 年 5 月から 2021 年 2 月までに飯塚病院肝臓内科でレンバチニブ治療を導入した症例に関して、EOB-MRI の肝細胞相所見が Wnt/ β カテニン変異の有無を示しているのか、レンバチニブの治療効果に影響があるのか、についての検討を行いました。

Wnt/ β カテニン変異があると腫瘍組織の免疫染色を行うと、細胞内 (核内) で β カテニンが染まり、Wnt シグナルで活性化される「グルタミン合成酵素」も細胞内で発現が強くなります。13 例については肝腫瘍生検を施行していたためこれらの免疫染色を行うと、EOB-MRI の肝細胞相で等-高信号となっていた 4 例では β カテニンもグルタミン合成酵素も強く発現しており、飯塚病院での EOB-MRI の肝細胞相所見等-高信号は Wnt/ β カテニン変異を示していると考えられました。

飯塚病院でのレンバチニブ投与症例のEOB-MRI肝細胞相所見と治療効果



治療効果 (mRECIST)	EOB 等-高信号 (n=9)	EOB 低信号 (N=43)	p値
CR (消失)	0 (0)	2 (4.7)	0.14
PR (縮小)	3 (33.3)	11 (25.6)	
SD (不変)	2 (22.3)	13 (30.2)	
PD (増悪)	4 (33.3)	17 (39.5)	
ORR (奏効率:CR+PR)	3 (33.3)	13 (30.2)	0.62
DCR (疾病制御率:CR+PR+SD)	5 (55.6)	26 (60.5)	0.45
生存期間	EOB 等-高信号 [95%CI]	EOB 低信号 [95%CI]	p値
OS (全生存)	29.8 [7.1-31.3]	20.7 [11.2-26.3]	0.84
PFS (無増悪生存期間)	6.7 [2.9-11.9]	5.6 [3.7-7.9]	0.95

Mol Clin Oncol. 16:53, 2022をもとに作成

の時点では構想できなかったのですが、免疫チェックポイント阻害剤の登場による肝細胞癌の免疫学的分類の研究の進展があり、飯塚病院でEOB-MRIを撮影した症例が多かったことで、このような内容で単一施設として発表することができました。

そのうえで、レンバチニブ治療例の治療効果をEOB-MRI肝細胞相の等-高信号群 9例と低信号群 43例とにわけて比較してみると、両群で治療効果・生存期間には統計学的な有意差は認められませんでした(左図)。少数例の検討ではありますが、われわれはレンバチニブの効果はEOB-MRI肝細胞相の所見には関係がないと考えています。

この研究を中心になって推進したのは当科の栗野哲史先生です。

レンバチニブが登場した2018年

Therapeutic efficacy of lenvatinib for hepatocellular carcinoma with iso-high intensity in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-MRI

Kuwano A, Tanaka K, Yada M, Nagasawa S, Morita Y, Masumoto A, Motomura K
Mol Clin Oncol. 16: 53, 2022

飯塚病院肝臓内科は先生方からご紹介いただいた貴重な患者さんに対する診療でなりたっており、基幹病院の診療科として、そのことを少しでも肝疾患診療の進歩につなげていくことが重要な役割と考えております。先生方に深く感謝申し上げますとともに、今後とも何卒よろしくお願ひ申し上げます。

次号では飯塚病院肝臓内科でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の臨床研究と、今回述べた肝細胞癌の免疫学的な分類について、さらに新たに判明したことについて述べたいと思います。

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
黒坂 一輝				○/●	
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00