

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	益田 和彦
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Serum HMGB1 concentrations at 4 weeks is a useful predictor of extreme poor prognosis for advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC とソラフェニブで治療した進行肝細胞癌の予後不良症例の予測に治療4週後の血清 HMGB1 濃度が有用である)			
論文審査担当者			
主査教授	田中純子	印	
審査委員教授	大段秀樹		
審査委員講師	相方浩		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肝癌は世界中の癌関連死のうち2番目に多いことが知られており、肝癌の70-90%は肝細胞癌であると知られている。現在切除不能な進行肝細胞癌の治療において本邦ではソラフェニブまたは肝動注化学療法（HAIC：hepatic arterial infusion chemotherapy）が推奨されているが、これらの治療に対す奏効率および予後を予測するバイオマーカーは確立されていない。HMGB1（high mobility group box-1）は細胞核内に局在するクロマチン結合性の非ヒストン蛋白質であり、発癌および癌の治療において重要な役割を果たすことが知られている。肝細胞癌においても血清 HMGB1 濃度は癌の進行および予後と関連していることが知られているが、ソラフェニブまた HAIC の治療効果や予後と血清 HMGB1 濃度との関連は不明である。</p> <p>広島大学病院において2009年から2014年の間にソラフェニブを用いて治療を行った71症例および2007年から2016年の間にhepatic arterial infusion chemotherapy（HAIC）を行った72症例の進行肝細胞癌患者を対象として検討を行った。肝予備能低下や全身状態不良などソラフェニブの治療対象とならないような症例、治療中止や別な治療法が加わった症例については本研究の対象から除外した。HAICでは5FU+シスプラチン（46例）、もしくは5FU+インターフェロン（26例）のうちどちらかのレジメンを用いた。治療前と治療4週間後の血清 HMGB1 濃度をELISA（enzyme-linked immune sorbent assay）によって測定し、mRECIST（modified response evaluation criteria in solid tumors）により評価した8週目の治療効果および予後予測に有用であるかを評価した。</p>			

ソラフェニブまた HAIC で治療を行った全症例のうち約 67%で治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度が低下した。また全症例の HMGB1 濃度の中央値と比較して、濃度が高い症例を HMGB1 濃度高値とした。血清 HMGB1 濃度と従来 of 肝細胞癌の腫瘍マーカーである AFP もしくは DCP 値とは有意な相関は認められなかった。治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度と、mRECIST による治療効果判定には有意な相関は認めなかった。年齢・性別・肝内腫瘍占拠率 (>50%)、門脈・肝静脈浸潤の有無、Child-Pugh 分類、そして治療前、治療 4 週間後の血清 HMGB1、DCP、AFP、治療 8 週後の mRECIST を説明変数、全生存率(OS)を目的変数として行った多変量解析の結果、ソラフェニブまたは HAIC で治療したいずれの症例においても治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度高値、肝内腫瘍占拠率、肝静脈浸潤の有無、8 週後の mRECIST における腫瘍増大が独立した生命予後不良因子として抽出された。治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度高値群と低値群で全生存率を比較したところ、高値群で有意に全生存率が低かった。さらに AFP もしくは DCP の治療 4 週間後の値と、治療 4 週間後の高い血清 HMGB1 濃度を組み合わせることで特に全生存率の低い群を層別化することが可能であった。

これまで血清 HMGB1 濃度は肝細胞癌の大きさ、TNM ステージ、病理学的な悪性度と相関することが報告されている。しかし治療との関連については報告がなく、今回の検討により治療 4 週後の HMGB1 高値症例に対しての治療法変更の指標となる可能性がある。本研究で検討した全症例のうち約 67%で治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度の低下が観察された。

ソラフェニブおよび HAIC で用いる 5FU (5-fluorouracil) は PI3K 経路を抑制することが報告されている。HMGB1 の発現は PI3K 経路で調整されていることから、ソラフェニブまたは HAIC は、PI3K 経路の抑制を介して HMGB1 が低下したものと考察される。

以上の結果から、本論文は治療開始 4 週後の血清 HMGB1 濃度が、ソラフェニブまたは HAIC で治療した進行肝細胞癌において全生存率不良を予測する有用なバイオマーカーであり、AFP および DCP のような従来 of 腫瘍マーカーと治療 4 週後の血清 HMGB1 濃度を組み合わせることで、特に予後が悪い症例を層別化することを可能とした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	益田 和彦
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Serum HMGB1 concentrations at 4 weeks is a useful predictor of extreme poor prognosis for advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC とソラフェニブで治療した進行肝細胞癌の予後不良症例の予測に治療4週後の血清 HMGB1 濃度が有用である)			
最終試験担当者			
主査教授	田中純子	印	
審査委員教授	大段秀樹		
審査委員講師	相方浩		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成31年2月7日の第78回広島大学研究科発表会（医学）及び平成31年2月4日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 HMGB1 の細胞内外での機能</li> <li>2 腫瘍に由来する血清中の HMGB1 の存在と役割</li> <li>3 既存の腫瘍マーカーとの有用性の比較</li> <li>4 他の治療法による HMGB1 の変動との差異</li> <li>5 他の癌腫での検討との比較</li> <li>6 腫瘍における HMGB1 高値の意義</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			