

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
(英語) The Practical Research Project for Life-Style related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus

研究開発課題名： (日本語) 糖尿病患者における肝細胞癌発生の実態把握とその分子機構  
(英語) Identification of the actual states of the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes

研究開発担当者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部代謝内科学 教授 荒木 栄一  
所属 役職 氏名： (英語) Eiichi Araki, MD, PhD, Professor  
Department of Metabolic Medicine, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 糖尿病患者における肝細胞癌発生の実態把握調査  
開発課題名： (英語) A survey of hepatocellular carcinoma development in

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科内科学専攻 教授 小池 和彦  
所属 役職 氏名： (英語) Kazuhiko Koike, MD, PhD. Professor & Chairman  
Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院病態栄養治療部 准教授 窪田直人  
所属 役職 氏名： (英語) Naoto Kubota, MD, PhD. Associate Professor  
Department of Clinical Nutrition Therapy, The University of Tokyo Hospital

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院消化器内科 特任講師 建石良介  
所属 役職 氏名： (英語) Ryosuke TATEISHI, MD, PhD, Lecturer  
Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学新学術創成研究機構栄養・代謝研究ユニット 教授 井上 啓

所属 役職 氏名： (英 語) Hiroshi Inoue, MD, PhD, Professor  
Department of Physiology and Metabolism, Brain/Liver Interface Medicine  
Research Center, Kanazawa University

研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学大学院医学研究科 人体の生命機能代謝内分泌学 教授 綿田  
裕孝

所属 役職 氏名： (英 語) Hirotaka Watada, MD, PhD, Professor  
Department of Medicine, Metabolism and Endocrinology, Juntendo University  
Professor

研究開発分担者 (日本語) 筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授 島野 仁

所属 役職 氏名： (英 語) Hitoshi Shimano, MD, PhD, Professor  
Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 生物統計学分野 教授  
松山 裕

所属 役職 氏名： (英 語) Yutaka Matsuyama, MD, PhD, Professor  
Department of Biostatistics, School of Public Health, Graduate School of  
Medicine, The University of Tokyo

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

#### 和文

本研究は、糖尿病患者における肝細胞癌発症の実態を調査し、今後の糖尿病診療における肝関連合併症の診療指針作成に資するデータを臨床研究で集積するとともに、肝癌モデルマウスを用いて肝細胞癌の発症メカニズムを解明することで、糖尿病患者における肝細胞癌発症の予防法・治療法を新たに見出すことを目的としている。

臨床研究においては、日本糖尿病学会・日本肝臓学会双方の研修指定病院で、5年以上の糖尿病通院歴のある非 B 非 C 肝癌患者 200 人の登録を実施し、この症例群に対し、年齢・性・観察期間などを一致させた肝癌を発症していないコントロールを厚生労働省科学研究費「非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、治療法の開発に関する研究 (研究代表者：岡上武 (済生会吹田病院院長))」の症例群から 600 例ほど無作為に抽出し、患者背景や生化学、病理学検査等で得られた因子を用いて多変量解析を行う。本臨床研究に関しては、2016 年 10 月には患者登録用の WEB システムを構築し、2016 年 12 月には本臨床研究に対し東京大学医学部附属病院での倫理委員会承認を得、2017 年 1 月より該当する全国 333 施設に対して試験参加と患者登録の依頼を行った。2017 年 5 月現在、148 施設から参加同意を頂き、228 症例が登録され、目標の 200 症例を達成した。今後、2017 年 9 月末をめどに欠損データの補完など登録症例の精査を行い、得られた臨床データを用いて解析を行う予定である。

基礎研究においては、Gold-thioglucose + 普通食負荷マウス群に比し、Gold-thioglucose + 高脂肪/高シヨ糖負荷 (GTG+HFHSD) マウス群では、有意な肝腫瘍発生増加を示し、その際、肝組織において p53 蛋白の早期リン酸化とその下流の分子である Gls2 mRNA の発現低下を認めたことから、この p53-Gls2 カスケードの変化が、糖尿病における肝癌発症に関与している可能性が示唆された。今後、これらの発癌関連因子の変化と肝細胞癌発症との関連について、さらに解析を行う予定である。

## 英文

The aims of this study are to investigate the actual conditions of the onset of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes, to correct clinical data in order to prepare the guideline to treat liver-diseases related to diabetes, to elucidate the mechanism(s) of the onset of hepatocellular carcinoma using liver cancer-model mice, and finally to find out the novel therapeutic approaches to prevent the onset of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes.

In the clinical study, 200 subjects with type 2 diabetes who have non-B or non-C hepatocellular carcinoma, and who are followed by specialists of diabetes for at least 5 years, will be enrolled in this study. On the other hand, 600 subjects with diabetes and without HCC who are matched to above subjects with age, gender and observational periods, are extracted from the “Okanoue” study designed from Ministry of Health, Labour and Welfare: The observational study of NASH for the clarification of clinical states, diagnostic procedure and novel therapeutics. Correlation between the onset of hepatocellular carcinoma and the several factors obtained from clinical data will be estimated by multivariate analysis. So far, we have finished the construction of web system for enrolling the subjects in October, 2016, and we have obtained the approval of Ethics Committee in Tokyo University Hospital in December, 2016, and we started to inform the entry of subjects for 333 related facilities in Japan from January, 2017. We obtained the approval from 148 facilities, and the entry of 228 subjects in this study as of May, 2017. We now continue to enter more subjects by the end of May, investigate minutely these enrolled subjects by the end of September, and we will analyze the data obtained from the subjects afterward.

In the basic study, we investigate the effect of high-fat/high-sucrose diet on the onset of liver tumor in gold-tyhioglucose (AuTG)-treated C57/bl6 mice. Treatment with high-fat/high-sucrose diet significantly increased the rate of onset of liver tumor, and induced the early phase of phosphorylation and down-regulation of glutaminase 2 (Gls2) mRNA in AuTG mice, suggesting that the modification of p53-Gls2 cascade is involved in the onset of liver tumor in the mouse model. We plan to further analyze the correlation between the modification of p53-Gls2 cascade and the onset of hepatocellular carcinoma in subjects of type 2 diabetes in the future.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合  
該当なし

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）  
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

日本肝臓学会・日本糖尿病学会合同研究会ワーキンググループ。日本肝臓学会・日本糖尿病学会  
合同疫学研究「糖尿病外来における肝細胞癌発生の実態把握」経過報告。第3回肝臓と糖尿病・代謝研  
究会 2016/7/16（金沢）

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし。