



Title	切除不能肝細胞癌患者における血清FGF21とレンバチニブ治療による食欲不振及び免疫チェックポイント阻害薬治療における予後との関連についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	甲谷, 理紗子
Description	配架番号 : 2897
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16405号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95397
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOHYA_Risako_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 甲 谷 理 紗 子

主査 准教授 七 戸 俊 明
審査担当者 副査 教授 谷 口 浩 二
副査 准教授 加 藤 徳 雄

学 位 論 文 題 名

切除不能肝細胞癌患者における血清 FGF21 とレンバチニブ治療による食欲不振及び免疫チェックポイント阻害薬治療における予後との関連についての検討

(Study of the Involvement of Serum FGF21 in Lenvatinib-Induced Appetite Loss
and Prognosis of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy
in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma)

本論文は、切除不能肝細胞癌（HCC）患者における血清 FGF21 の変化が、レンバチニブ治療に伴う食欲不振および免疫チェックポイント阻害薬治療の予後とどのように関連するかを検討した研究である。第一章では、レンバチニブ治療を受けた HCC 患者を対象に、血清 FGF21 値の変化と食欲不振の発症との関連を解析した。その結果、レンバチニブ開始 4 週間後の FGF21 の変化率が食欲不振の重症度と有意に相関し、Grade 2 以上の食欲不振を呈した患者の全生存期間の短縮が確認された。第二章では、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた HCC 患者を対象に、血清 FGF21 の値が予後に与える影響を検討した。FGF21 高値群は全生存期間および無増悪生存期間が有意に短縮し、独立した予後不良因子であることが明らかとなった。これらの結果から、FGF21 はレンバチニブ治療による食欲不振の予測因子であると同時に、免疫チェックポイント阻害薬治療を受ける HCC 患者の予後を示すバイオマーカーとして有用であることを示した。

審査にあたり、副査の谷口浩二教授からは、第一章についてレンバチニブによる食欲不振のメカニズムについて、FGF21 以外の可能性について質問があった。申請者はグレリンやレプチンなどのホルモンが中枢神経の視床下部において NPY/AgRP 経路（摂食促進）や POMC/CART 経路（摂食抑制）を調節していることから、他の血中の因子の変化の解析が必要であると回答した。さらに、レンバチニブ投与により FGF21 が上昇することについて基礎的

な実験で検討を行ったかについて質問があった。申請者からは、複数の HCC 細胞株と初代肝細胞 (PxB 細胞) にレンバチニブを添加する実験を行ったところ、培養上清中の FGF21 の上昇を確認できたのは初代肝細胞のみであったことから正常肝細胞が FGF21 を分泌している可能性がある」と回答した。第二章では、臨床応用に関し、外注検査で血中の FGF21 の測定が可能かどうか質問があった。申請者からは、現時点では外注検査で測定することができないと回答した。

次に、副査の加藤徳雄准教授から、第一章で治療開始前の FGF21 の値と治療効果・予後についての解析を行ったか質問があった。申請者は、既報でレンバチニブ治療開始前の FGF21 高値が予後不良と関連するとの報告があることから、今回の試験では検討しなかったと回答した。また第一章の食欲不振の評価に関する質問があり、申請者は、評価は採血時または食欲不振の症状などで予約外に受診した時としていると回答した。また、食欲不振の出現時期が 2-532 日と幅があることから、その設定について質問があった。申請者はレンバチニブの治療開始から中止となるまでの期間で、初めて食欲不振がでた日を出現日としていると回答した。また、第二章の生存解析について log-rank 検定と一般化 Wilcoxon 検定の使い分けについて質問があった。申請者は log-rank 検定は Cox 比例ハザードモデルが成立する場合に適するが、生存曲線が交差するなど比例ハザード性が保たれない場合には、イベント発生の早期に重みを置く一般化 Wilcoxon 検定を用いるのが適切と判断したと回答した。

最後に主査の七戸俊明准教授より、第一章についてはレンバチニブ投与による FGF21 上昇のメカニズムについてさらに踏み込んだ解析が必要であること、治療中の FGF21 の変化率の解析だけではなく、治療開始前の FGF21 値の解析も必要であるとの指摘があり、申請者は今後の課題として受け止めると答弁した。第二章については、cut off 値の求め方について今回は REFLECT 試験のバイオマーカー研究を参考にしていたが、その他の方法を検討したかについて質問があった。申請者は ROC 曲線の場合は、アウトカムが (+) や (-) といった二値である必要があり、今回我々のアウトカムが全生存期間や無増悪生存期間という連続変数であったことから ROC 曲線の適応が困難であったと回答した。それを受け、七戸准教授より連続変数と予後との関係を解析するために、classification and regression tree (CART) を用いた解析方法が可能であることが告げられた。さらに、FGF21 の予後や治療効果に関連する交絡因子について質問があり、申請者は、カヘキシアが FGF21 上昇に影響する可能性がある」と回答した。

審査員一同は、申請者の研究成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位を考慮し、医学博士の学位授与に十分な資格を有すると判定した。