<総 説>

インスリン抵抗性と肝がん

川口 巧* 鳥村 拓司

索引用語： 高インスリン血症 インスリン感受性 肝発がん 肝細胞癌
糖尿病治療薬

はじめに

肝臓は骨格筋や脂肪組織とともにインスリンの主要な標的臓器であり、糖代謝の恒常性を担う重要な臓器である。このため、肝細胞が障害されると、糖の取り込みをはじめとしたインスリンの作用が十分に発揮できず、膵β細胞は反応性にインスリンを過剰分泌する。その結果、慢性肝疾患患者は高インスリン血症を特徴とする「インスリン抵抗性」を高頻度に合併している。インスリンはグリコーゲン合成や脂肪酸合成などの同化作用だけでなく、細胞増殖や分裂作用を有するホルモンであるため肝発がんに関与すると考えられる。事実、インスリン抵抗性が肝発がんや患者予後の危険因子であることが報告されており、本稿ではインスリン抵抗性の病態および肝がんとの関連について概説する。また、糖尿病治療薬と肝がんの関連についても併せて論述する。

インスリン抵抗性

インスリン抵抗性とは、「血中にインスリンが存在するにも関わらず、インスリンの作用が十分に発現できない状態」を示す。これまでに、慢性肝疾患患者は高頻度に高インスリン血症を合併していることが報告されている¹⁾²⁾。また、特異的に肝細胞のインスリン受容体をノックアウトすることで重度なインスリン抵抗性が惹起されることも明らかになっている³⁾。このように、肝臓はインスリン感受性に関わる重要な臓器であり、慢性肝疾患患者ではその成因に関わらず高頻度にインスリン抵抗性が認められる。特に、C型肝炎ウイルスのコア蛋白・NS5A蛋白・E2蛋白は肝細胞内のインスリンシグナルを直接的に障害することから^{2)4)~6)}、C型慢

性肝疾患患者ではインスリン抵抗性が強い。

インスリン抵抗性は血糖値やヘモグロビン A1c 値での評価が困難であるため、グルコスクランプ法などによる評価が必要となる。ただし、日常臨床では空腹時血糖値と空腹時インスリン値から算出可能な homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) によりインスリン抵抗性を評価することが一般的である (Fig. 1)⁷⁾。

慢性肝疾患患者における膵ランゲルハンス島の変化

C型肝炎ウイルスコア抗原をマウスに遺伝子導入すると4週齢よりインスリン抵抗性とともに膵ランゲルハンス島の肥大が認められる⁶⁾。また、慢性肝疾患患者の膵ランゲルハンス島は proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性細胞が多く、増殖が盛んであることも報告されている⁸⁾。しかし、膵ランゲルハンス島で増殖している細胞の特徴は明らかではなく、我々は病理解剖より採取した膵組織を用いて、肝硬変患者における膵ランゲルハンス島の病理学的検討を行った⁹⁾。その結果、肝硬変患者の膵ランゲルハンス島は、肝疾患および糖尿病の既往がない患者（コントロール）や2型糖尿病患者と比較して有意な肥大を認めた (Fig. 2)。また、肝硬変患者の膵ランゲルハンス島では、インスリン遺伝子の発現に関わる pancreatic duodenal homeobox-1 (PDX-1) 陽性細胞が増加していることが明らかになった (Fig. 2)⁹⁾。このように、慢性肝疾患患者ではインスリン抵抗性への適応現象として、インスリン分泌能が亢進していると考えられる。

高インスリン血症による肝発がん・増殖のメカニズム

耐糖能異常が関与する肝発がんの機序として、食後高血糖にともなう酸化ストレスや小胞体ストレスの増加などが報告されている^{10)~12)}。さらに、高インスリン

$$\text{HOMA-IR} = \text{空腹時血糖値}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹時インスリン値}(\mu\text{U/mL}) / 405$$

基準値 1.6未満
インスリン抵抗性 2.5以上

* 空腹時血糖値 140 mg/dL以上でHOMA-IRは正確性を欠く。

Fig. 1 Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)

Fig. 2 肝硬変患者における膵ランゲルハンス島の変化
Sakata M et al. J Gastroenterol. 2013 ; 48 : 277-85. より改変転載

血症は以下の3つの機序により細胞分裂・増殖作用を介して肝発がんに関与すると考えられる¹³⁾(Fig. 3).

①インスリンとインスリン受容体の結合による insulin receptor substrate(IRS)/mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) 系の活性化¹⁴⁾¹⁵⁾.

②インスリンと insulin like growth factor-1 受容体 (IGF-1 受容体)の交差反応による Raf/MAP-ERK kinase (MEK)/MAPK/ERK 系の活性化¹⁶⁾.

③インスリンは IGF と IGF-binding proteins(IGFBP)の結合に競合するため、高インスリン血症では血中遊離 IGF 濃度が上昇する。その結果、遊離 IGF は、IGF-1 受容体と結合して細胞分裂・増殖作用を活性化す

る¹⁷⁾¹⁸⁾。

高インスリン血症/糖尿病と肝発がん・増殖の関連

インスリン抵抗性や糖尿病と肝がんの関連についてこれまでに様々な臨床研究がなされてきた。Tazawaらは、279名のC型慢性肝疾患患者を対象に肝発がんに関する危険因子を検討し、糖尿病がC型慢性肝炎患者における肝発がんのリスクを約9.4倍高める独立危険因子であることを報告している¹⁹⁾。また、Kawamuraらも、6,508名の非アルコール性脂肪性肝障害の患者を対象に肝発がんに関する危険因子を検討し、AST値 ≥ 40 IU/L、血小板数 < 15 万/ μL 、年齢 ≥ 60 歳に加えて、糖尿病の合併も肝がんの独立危険因子(ハザード比3.21；

Fig. 3 高インスリン血症による発がんメカニズム
Kawaguchi T et al. Hepatology. 2011; 54 : 1063-70.
より改変転載

95% 信頼区間 1.09-9.50 : $P=0.035$)であることを報告している²⁰⁾。さらに、糖尿病とがんの関連についても日本糖尿病学会と日本癌学会の合同委員会によりコホート研究のプール解析がなされ、糖尿病は、膵がんや大腸がんとともに、肝がんのリスクを高めることが報告されている(ハザード比 1.97 ; 95% 信頼区間 1.65-2.36)²¹⁾。このように、インスリン抵抗性/糖尿病は、背景疾患に関わらず広く肝発がんに関与すると考えられる。

Saito らは、肝細胞癌患者 60 名を対象に、肝細胞癌の増殖速度と糖代謝の関連を検討し、増殖速度が速い肝細胞癌患者は増殖速度が遅い患者と比較して血清インスリン値が高値であることを明らかにしている²²⁾。また、インスリン抵抗性は肝癌細胞のシスプラチン感受性や肝癌細胞の浸潤能に関わり、肝がんに対する動注化学療法の効果を妨げることも報告されている^{23/24)}。我々は、ラジオ波焼灼療法もしくは外科的切除にて根治しえた C 型肝炎ウイルス関連肝癌患者 118 名を対象に(66.9 ± 6.8 歳, 男/女 74/44), 耐糖能異常が患者予後に及ぼす影響を検討した。観察期間(中央値 57 カ月)に 74 名が死亡し、死因は全例肝がんであった²⁵⁾。解析の結果、

耐糖能異常を合併している男性患者は予後が不良であるだけでなく(Fig. 4), 耐糖能異常が患者予後に関わる独立危険因子であることも明らかとなった(ハザード比 2.30, 95% 信頼区間 1.05-5.03, $P=0.036$)²⁵⁾。このように、インスリン抵抗性/糖尿病は、慢性肝疾患患者における肝発がんや増殖だけでなく、治療効果や患者予後に関わる重要な治療ターゲットと考えられる。

糖尿病治療薬と肝がんの関連

肝疾患の進展抑制に焦点をあてた糖尿病治療薬の使用指針は未だ明らかではない。我々は、C 型慢性肝疾患患者 151 名を対象に、糖尿病治療薬と肝発がんの関連を検討し、年齢(60 歳以上)、男性、肝硬変、低アルブミン血症といった既知の危険因子に加えて、第 2 世代スルホニル尿素剤とインスリン製剤の使用も肝がんに関連する因子であることを明らかにした²⁶⁾。また、肝予備能に基づいた層別解析により、インスリン抵抗性改善作用を有するメトホルミンの使用は、肝硬変患者において肝がんとの関連を示すことも明らかにした²⁶⁾。同様の研究結果は、Donadon らや Hassan らによっても報告されている^{27/28)}。さらに、近年、Singh らは糖尿病治療薬と肝発がんに関するメタアナリシスを行い、インスリン製剤とスルホニル尿素剤は肝発がんのリスクを高め(Fig. 5a, b)、メトホルミンは肝発がんに対し抑制的に作用することを報告している(Fig. 5c)²⁹⁾。これらの結果は、血中インスリン濃度を上昇しうる薬剤の使用は肝がんの危険因子であることを示唆している。しかし、上記の研究は横断的検討であり、糖尿病治療薬と肝発がんの因果関係については、前向き研究によるさらなる検討が必要である。

メトホルミンによる肝がん抑制

メトホルミンは、肝細胞内の AMP キナーゼ(AMPK)の活性化を介してインスリン抵抗性を改善する糖尿病治療薬である³⁰⁾。また、インスリン抵抗性の改善にともない血中インスリン濃度は低下することから、発がん抑制効果が期待されている薬剤である。これまでにメトホルミンと肝発がんの関連について大規模な疫学研究がなされ、メトホルミンは慢性肝疾患患者や糖尿病患者における肝発がんを抑制することが報告されている^{31)~34)}。さらに、近年、メトホルミンには肝がん細胞に対する直接的な細胞増殖抑制やアポトーシス誘導など多彩な抗腫瘍効果が明らかになっている(Table 1)^{35)~47)}。肝がん患者に対する予後改善効果も報告され

Fig. 4 インスリン抵抗性がC型肝炎ウイルス関連肝がん患者の予後におよぼす影響

Sumie S et al. Oncol Rep. 2007 ; 18 : 545-52. より改変転載

Fig. 5a インスリン製剤と肝がんの関連

Singh et al. Am J Gastroenterol. 2013 ; 108 : 881-91 より転載

ており⁴⁸⁾⁴⁹⁾, 糖尿病を合併する慢性肝疾患患者のマネージメントに有用な薬剤と考えられるが, 投薬に際しては乳酸アシドーシスに留意する必要がある。

糖尿病治療薬の実態

肝疾患患者に対する糖尿病治療薬の使用実態を明らかにするため, 我々は, 肝疾患に対する基幹病院5施設より登録された糖尿病を合併する慢性肝疾患患者478名 (64.3±3.0歳, 男/女291/187, HbA1c 6.5±0.9) を

対象として投薬内容の調査を行った。その結果, 66.5%の患者が糖尿病治療薬により加療を受けているといった実態が明らかになった⁵⁰⁾。また, 治療薬別の処方頻度は, dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4) 阻害剤 39.0%, インスリン製剤 25.5%, スルホニル尿素剤 25.5%であり, DPP4阻害剤が最も処方されている糖尿病治療薬であった (Fig. 6)⁵⁰⁾。

Sulfonylureas and risk of hepatocellular cancer

Fig. 5b スルホニル尿素剤と肝がんの関連
Singh *et al.* Am J Gastroenterol. 2013 ; 108 : 881-91 より転載

Metformin and risk of hepatocellular cancer

Fig. 5c メトホルミンと肝がんの関連
Singh *et al.* Am J Gastroenterol. 2013 ; 108 : 881-91 より転載

DPP4 阻害剤

DPP4 は血糖降下作用を有する消化管ホルモン glucagon-like peptide-1 (GLP-1) を失活する酵素である。そのため、DPP4 阻害剤は GLP-1 の失活を妨げることで

血糖降下作用を発揮する⁵¹⁾。これまでに、非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) 患者の血清 DPP4 活性は上昇しており、肝細胞のアポトーシスや肝線維化と相関することが報告されている⁵²⁾。また、DPP4 阻害剤投与

Table 1 メトホルミンの肝癌細胞株におよぼす影響

肝癌細胞株	効果	参考文献
Huh1 Huh7 HepG2 Bel7402 SMMC7721	AMPK/mTOR pathway の阻害による細胞増殖抑制とアポトーシス誘導	35) ~ 37)
Alex HLE Huh7 HepG2 PLC/PRF/5	G 1 期停止による細胞増殖抑制	32) 38) ~ 41)
Cancer stem-like cells from human hepatocellular carcinoma biopsy	活性酸素産生を介した細胞増殖抑制	42)
HepG2	血管新生抑制効果	43)
HA22T/VGH SK-Hep-1 Huh7	がん細胞の浸潤抑制 ソラフェニブに対する感受性亢進	44)
BEL-7402	抗がん剤感受性の亢進	45)
HepG2 Bel-7402	放射線による細胞障害の増強	46)
HepG2 Bel-7402	p53 依存性細胞老化の促進	47)

Fig. 6 慢性肝疾患患者における糖尿病治療薬の処方頻度
 Kawaguchi T et al. J Gastroenterol. 2015 ; 50 : 333-41 のデータを基に作図

により NASH モデルマウスにおける肝細胞の脂肪沈着の改善や肝星細胞活性化の抑制が報告されている^{53)~55)}。臨床研究において DPP4 阻害剤の肝障害改善効果は未だ明らかではない⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

DPP4 は T 細胞を刺激する CD26 と同一分子であり⁵⁸⁾、これまでに、ヒト肝がん組織や非がん部肝組織において DPP4/CD26 は強発現していることが報告されている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。DPP4 阻害剤が肝がん患者におよぼす影響は未だ不明であるが、DPP4/CD26 ノックアウト肝癌細胞株では Bcl-xL 阻害による抗腫瘍効果が増強することが報告されている⁶⁰⁾。近年、DPP4 阻害剤の肝疾患患者における安全性と糖尿病に対する有効性が報告されており⁶¹⁾、DPP4 阻害剤による肝発がん抑制効果は、今後の重要な検討課題と思われる。

おわりに

インスリン抵抗性および糖尿病治療薬と肝がんの関連について概説した。肝疾患患者において、インスリン抵抗性は肝がんの予防、治療、患者予後に関わる重要な病態である。そのため、食事・運動療法に加えて、各症例のインスリンの動態から糖尿病治療薬を検討することが肝要と考えられる。また、インターフェロン治療により HCV を駆除しえた患者でも、インスリン抵抗性を合併している者は肝発がんのリスクが高い⁶²⁾。今後、抗ウイルス薬の開発により C 型慢性肝疾患の治療は大きく進歩することが予想されるが、HCV 駆除後も肝発がん抑制の観点から糖尿病の治療を検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967; 2: 1051—1056
- 2) Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499—1508
- 3) Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6: 87—97
- 4) Hsieh MJ, Lan KP, Liu HY, et al. Hepatitis C virus E2 protein involve in insulin resistance through an

- impairment of Akt/PKB and GSK3beta signaling in hepatocytes. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 74
- 5) Parvaiz F, Manzoor S, Iqbal J, et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A favors upregulation of gluconeogenic and lipogenic gene expression leading towards insulin resistance: a metabolic syndrome. *Arch Virol* 2014; 159: 1017—1025
- 6) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840—848
- 7) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412—419
- 8) Takei K, Suda K. Study of mechanisms of pancreatic fibrosis and structural changes in liver cirrhotic patients. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1997; 94: 92—100
- 9) Sakata M, Kawahara A, Kawaguchi T, et al. Decreased expression of insulin and increased expression of pancreatic transcription factor PDX-1 in islets in patients with liver cirrhosis: a comparative investigation using human autopsy specimens. *J Gastroenterol* 2013; 48: 277—285
- 10) Nakagawa H, Umemura A, Taniguchi K, et al. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell* 2014; 26: 331—343
- 11) Otoda T, Takamura T, Misu H, et al. Proteasome dysfunction mediates obesity-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *Diabetes* 2013; 62: 811—824
- 12) Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, et al. Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46: 790—798
- 13) Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, et al. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology* 2011; 54: 1063—1070
- 14) Formisano P, Oriente F, Fiory F, et al. Insulin-activated protein kinase Cβ bypasses Ras and stimulates mitogen-activated protein kinase activ-

- ity and cell proliferation in muscle cells. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6323—6333
- 15) Barker BE, Fanger H, Farnes P. Human Mammary Slices in Organ Culture. I. Method of Culture and Preliminary Observations on the Effect of Insulin. *Exp Cell Res* 1964; 35: 437—448
 - 16) Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972—980
 - 17) Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633—640
 - 18) Scharf JG, Dombrowski F, Ramadori G. The IGF axis and hepatocarcinogenesis. *Mol Pathol* 2001; 54: 138—144
 - 19) Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, et al. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Digestive diseases and sciences* 2002; 47: 710—715
 - 20) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 253—261
 - 21) Kasuga M, Ueki K, Tajima N, et al. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer. *Cancer science* 2013; 104: 965—976
 - 22) Saito K, Inoue S, Saito T, et al. Augmentation effect of postprandial hyperinsulinaemia on growth of human hepatocellular carcinoma. *Gut* 2002; 51: 100—104
 - 23) Li LJ, Li GD, Wei HL, et al. Insulin resistance reduces sensitivity to Cis-platinum and promotes adhesion, migration and invasion in HepG2 cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 3123—3128
 - 24) Feng YH, Lin CY, Huang WT, et al. Diabetes mellitus impairs the response to intra-arterial chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2011; 28: 1080—1088
 - 25) Sumie S, Kawaguchi T, Komuta M, et al. Significance of glucose intolerance and SHIP2 expression in hepatocellular carcinoma patients with HCV infection. *Oncology reports* 2007; 18: 545—552
 - 26) Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, et al. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2010; 30: 479—486
 - 27) Hassan MM, Curley SA, Li D, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 1938—1946
 - 28) Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2506—2511
 - 29) Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108: 881—891; quiz 92
 - 30) Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 143—156
 - 31) Chen CI, Kuan CF, Fang YA, et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e462
 - 32) Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606—615
 - 33) Lai SW, Chen PC, Liao KF, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 46—52
 - 34) Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 20
 - 35) Saito T, Chiba T, Yuki K, et al. Metformin, a diabetes drug, eliminates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e70010
 - 36) Xiong Y, Lu QJ, Zhao J, et al. Metformin inhibits growth of hepatocellular carcinoma cells by induc-

- ing apoptosis via mitochondrion-mediated pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3275—3279
- 37) Qu Z, Zhang Y, Liao M, et al. In vitro and in vivo antitumoral action of metformin on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; 42: 922—933
- 38) Cai X, Hu X, Cai B, et al. Metformin suppresses hepatocellular carcinoma cell growth through induction of cell cycle G1/G0 phase arrest and p21CIP and p27KIP expression and downregulation of cyclin D1 in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2013; 30: 2449—2457
- 39) Cheng J, Huang T, Li Y, et al. AMP-activated protein kinase suppresses the in vitro and in vivo proliferation of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e93256
- 40) Miyoshi H, Kato K, Iwama H, et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2014; 45: 322—332
- 41) Park IJ, Yang WK, Nam SH, et al. Cryptotanshinone induces G1 cell cycle arrest and autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase signal pathway in HepG2 hepatoma. *Apoptosis* 2014; 19: 615—628
- 42) Petrushev B, Tomuleasa C, Soritau O, et al. Metformin plus PIAF combination chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Exp Oncol* 2012; 34: 17—24
- 43) Qu H, Yang X. Metformin inhibits angiogenesis induced by interaction of hepatocellular carcinoma with hepatic stellate cells. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 931—936
- 44) Hsieh SC, Tsai JP, Yang SF, et al. Metformin inhibits the invasion of human hepatocellular carcinoma cells and enhances the chemosensitivity to sorafenib through a downregulation of the ERK/JNK-mediated NF-kappaB-dependent pathway that reduces uPA and MMP-9 expression. *Amino Acids* 2014; 46: 2809—2822
- 45) Ling S, Tian Y, Zhang H, et al. Metformin reverses multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma Bel7402/5fluorouracil cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 2891—2897
- 46) Liu J, Hou M, Yuan T, et al. Enhanced cytotoxic effect of low doses of metformin combined with ionizing radiation on hepatoma cells via ATP deprivation and inhibition of DNA repair. *Oncol Rep* 2012; 28: 1406—1412
- 47) Yi G, He Z, Zhou X, et al. Low concentration of metformin induces a p53-dependent senescence in hepatoma cells via activation of the AMPK pathway. *Int J Oncol* 2013; 43: 1503—1510
- 48) Chen TM, Lin CC, Huang PT, et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 858—865
- 49) Zheng L, Yang W, Wu F, et al. Prognostic significance of AMPK activation and therapeutic effects of metformin in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5372—5380
- 50) Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, et al. The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey. *J Gastroenterol* 2015; 50: 333—341
- 51) Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2298—2306
- 52) Williams KH, Vieira De Ribeiro AJ, Prakoso E, et al. Circulating dipeptidyl peptidase-4 activity correlates with measures of hepatocyte apoptosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus and obesity: A dual cohort cross-sectional study. *J Diabetes* 2014
- 53) Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 1246—1257
- 54) Jung YA, Choi YK, Jung GS, et al. Sitagliptin attenuates methionine/choline-deficient diet-induced steatohepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 47—57
- 55) Kaji K, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor attenuates hepatic fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell in rats. *J Gastroenterol* 2014; 49: 481—491
- 56) Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 323—328
- 57) Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, et al. Efficacy and

- safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2013; 43: 1163—1168
- 58) Duke-Cohan JS, Morimoto C, Rocker JA, et al. A novel form of dipeptidylpeptidase IV found in human serum. Isolation, characterization, and comparison with T lymphocyte membrane dipeptidylpeptidase IV (CD26). *J Biol Chem* 1995; 270: 14107—14114
- 59) Stecca BA, Nardo B, Chieco P, et al. Aberrant dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26) expression in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997; 27: 337—345
- 60) Kawaguchi T, Kodama T, Hikita H, et al. Synthetic lethal interaction of combined CD26 and Bcl-xL inhibition is a powerful anticancer therapy against hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2014 Nov 12. [epub ahead of print]
- 61) Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2011; 41: 524—529
- 62) Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, et al. Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2010; 40: 911—922
- 本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Impact of insulin resistance on hepatocellular carcinoma

Takumi Kawaguchi*, Takuji Torimura

Key words: hyperinsulinemia insulin sensitivity hepatocarcinogenesis hepatoma
anti-diabetic agent

Kanzo 2015; 56: 127—136

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

*Corresponding author: takumi@med.kurume-u.ac.jp