

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月13日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591343

研究課題名（和文） 肝幹細胞由来の癌の血管新生および腫瘍間質に関する画像解析

研究課題名（英文） Angiogenesis and desmoplasia of liver cancer derived from hepatic progenitor cell: imaging analysis

研究代表者

浅山 良樹 (Asayama Yoshiki)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：40380414

研究成果の概要（和文）：

①細胆管癌は、画像上肝細胞癌と胆管細胞癌の両者を併せ持つ所見を呈した。②低分化肝細胞癌と胆管細胞癌は類似性が多いがEOB-MRIのdynamic late phaseで胆管細胞癌の線維性部分が濃染し、鑑別に有用であった。③脂肪化は高分化肝細胞癌のみならず低分化肝細胞癌にも高頻度に認められ、それは動脈血流の多寡との関連性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

①Cholangiolocellular carcinoma has the dual imaging characteristics of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma.
 ②Gadoxetic acid-enhanced MRI was found useful for differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma and poorly differentiated hepatocellular carcinoma, especially during the dynamic late phase.
 ③The frequency of fatty change in pHCC, as well as in wHCC, is significantly higher than that of mHCC. One possible mechanism of it is intratumoral decreased arterial flow.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：肝幹細胞、細胆管癌、肝細胞癌、胆管細胞癌、CT、MRI

1. 研究開始当初の背景

1990年代からhepatic progenitor cell (HPC)の研究はRoskamsらの研究グループを中心に進められてきた。HPCは現在のところおおむね以下のように考えられている。1) HPCは胆管系の最も細い枝である細胆管ductuleとHering管に存在し成熟肝細胞・胆管細胞の障害、増殖抑制状態

で活性化する。2) HPCは肝細胞と胆管細胞の両方向へ分化する肝前駆細胞となる。3) HPCの活性化は動物発癌モデルでのoval/progenitor cells拡大、ヒト疾患肝の細胆管反応ductular reactionに相当する。4) HPCの活性化とは門脈域内や門脈周囲のHPCと肝細胞と胆管細胞の中間型細

胞の数の増加、線維化である。5) HPCは発癌の標的細胞である。(Roskams TA et al. Hepatology 2004など)

細胆管癌CoCCはductular reaction内のHPC同様、胆管マーカーであるCK7, CK19, 神経内分泌細胞マーカーNCAM、造血幹細胞マーカーc-kit, CD133の発現が報告されている。一方これら細胞形質に関する報告に加えて、肝細胞と胆管細胞の両者の性格を有する癌組織は好中球を中心とした炎症細胞浸潤と豊富な線維性間質を持つことも報告されている(Aishima S et al. Am J Surg Pathol 2007)。肝細胞から胆管への分化転換でも炎症性サイトカインとコラーゲンなどの間質からなる環境が必要なことから(Nishikawa Y et al. Am J Pathol 2008)、癌組織において細胞が肝細胞系あるいは胆管細胞系へ分化していくのかを規定する鍵は炎症と間質である可能性が示唆されている。細胞の形質そのものは画像に反映されにくい、炎症の程度と間質量は種々の画像にも反映される。HPC由来の癌についての画像所見の解析が今後の課題である。

ICCおよびCoCCの生物学的特徴を免疫組織学的に明らかにし、それが如何に画像に反映されているかを明らかにする。すなわち、血管新生因子や線維性間質に関与する因子に関してICC、CoCCおよびHCCを比較し、CTやMRI画像でのdynamic studyで得られる血行動態上の特徴や間質量との関連を比較、対比させる。

本研究テーマは近年話題になっている幹細胞に関するものである。最近の幹細胞研究の急速な進歩を受けて、肝臓領域においても組織幹細胞であるHPCと肝癌の癌幹細胞(Cancer stem cells)に大きな注目が集まっている。CoCCはHPC由来の腫瘍と考えられているため、ICC、HCCいずれの性格も有する、あるいは両者の中間の性格を有することが予想される。すなわちvascularityの点において、CoCCは乏血性腫瘍であるICCと多血性腫瘍であるHCCの中間のvascularityを有すると推察される。それと同時にHPC由来の癌は好中球をはじめとする炎症細胞浸潤を伴う可能性が示唆されており、vascularityに修飾が加わる可能性がある。

つまり、炎症細胞浸潤にともない血流量がさらに増加するためにvascularityの点ではHCCにより近づくのではないかと予測される。一方肝細胞から胆管細胞に形質転換する場合には腫瘍間質から分泌されるサイトカインが必要とされるとの報告は、腫瘍間質のもつ生物学的意義が従来考えられていた以上に重要であることを示唆し、間質を評価することが腫瘍細胞の形質を間接的に評価できる可能性を秘めていると考えられる。CoCCでも腫瘍中心には線維性間質を有する症例が多く、本腫瘍の特徴の一つと考えられる。本研究では主にこれらvascularityおよび腫瘍間質の二点に注目しCoCC、CCおよびHCCを画像的および病理学的に解析、比較検討するわけであるが、CoCCをこのように解析した報告は過去に無く、独創的な点と思われる。本研究は、この肝幹細胞由来と考えられる腫瘍の病理学的特徴を解明するとともに、病理所見と密接に関連する画像所見を同時に評価し、両者を対比することで基礎的研究成果を臨床の場に活かすことを目的としている。特に最近の画像技術の進歩は目覚ましく、血管造影下CTで腫瘍のvascularityを評価したり、MRIでは肝細胞特異性造影剤を使用することで肝細胞機能を評価したりすることも可能となった。基礎的研究に放射線科学のアプローチを加えることで、幹細胞の研究がさらに発展すると期待される。

2. 研究の目的

近年肝幹細胞(hepatic progenitor cell、HPC)の研究が進むにつれて、従来胆管細胞癌(ICC)と診断されてきたものの中に細胆管類似の癌すなわちHPC由来と考えられる細胆管細胞癌(CoCC)が含まれていることがわかってきた。本研究の目的は慢性肝障害患者の肝に発生したICCおよびCoCCの画像所見および切除標本を解析し通常型肝細胞癌(HCC)と比較することで、HPCとの関連並びに画像所見に反映される腫瘍のvascularityや線維性間質などの病理学的特徴を明らかにし、さらにこれらの腫瘍の生物学的悪性度の指標を解明することである。

3. 研究の方法

911例の肝腫瘍データベースより、①CoCC5例、②低分化肝細胞癌22例、胆管細胞癌14例、③高、中、低分化肝細胞癌149例を抽出し、そのCT、MRI、angio-CT所見を解析し、病理学的所見と対比した。

4. 研究成果

(1)CoCC の画像所見 : Dynamic study では動脈相にて全体が濃染し、遅延相では等吸収ないしわずかに低吸収となるパターンと、動脈相で辺縁がリング状に濃染し、遅延相では濃染が中心部に広がるパターンがあった。前者は HCC、後者は胆管細胞癌に類似した。MRI の信号強度は非特異的で T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈する。CT や MRI の dynamic study で胆管細胞癌類似の造影パターンを呈する症例の T2 強調画像では辺縁が高信号、中心部はそれより低信号となった。これは腫瘍中心部が豊富な線維性成分から構成されているためと考えられた。CTHA (CT during hepatic arteriography)、CTAP (CT during arteriography) では CoCC は動脈血優位の腫瘍として描出される。CTAP では門脈枝の腫瘍内貫通所見が観察された。

(2)低分化肝細胞癌と肝内胆管癌の症例を抽出し、画像解析を行った。これらの腫瘍は画像所見、とくに vascularity や悪性度からは類似するところが多く、由来細胞としては非常に immature な細胞、すなわち本研究のテーマの幹細胞由来の癌の可能性がある。具体的には両者とも動脈性栄養血管が比較的乏しく、MRI 動脈相では鑑別困難な症例が存在することが判明した。拡散強調像でも両者は鑑別困難であった。肝細胞特異性造影剤である Gd-EOB-DTPA を用いた検討では造影 180 秒後の dynamic late phase で腫瘍間質 (線維化) を捉えることで、両者を鑑別できる可能性があることが示された。

(3)従来高分化肝細胞癌で頻度が最も高いとされていた腫瘍内脂肪化が、低分化肝細胞癌においても高頻度に認められることが明らかになり、腫瘍血管の多寡が脂肪化の頻度に関連があることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1: Nishie A, Yoshimitsu K, Okamoto D, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Shirabe K, Fujita N, Honda H. CT prediction of histological grade of hypervascular hepatocellular carcinoma: utility of the portal phase. Jpn J Radiol. 2013 Feb;31(2):89-98. Epub 2012 Oct 17. (査読

有)

2: Takayama Y, Nishie A, Nakayama T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Ushijima Y, Fujita N, Hirakawa M, Honda H. Hypovascular hepatic nodule showing hypointensity in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI in patients with chronic liver disease: prediction of malignant transformation. Eur J Radiol. 2012 Nov;81(11):3072-8. (査読有)

3: Takayama Y, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, Yoshiura T, Obara M, Hirakawa M, Honda H. Image quality of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of the liver using dual-source parallel radiofrequency transmission technology: Comparison with the post-processing correction method for B1 inhomogeneity-induced signal loss. Eur J Radiol. 2012 Nov;81(11):3035-40. (査読有)

4: Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Tajima T, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Taketomi A, Shirabe K, Fujita N, Obara M, Yoshimitsu K, Honda H. MR prediction of liver fibrosis using a liver-specific contrast agent: Superparamagnetic iron oxide versus Gd-EOB-DTPA. J Magn Reson Imaging. 2012 Sep;36(3):664-71. (査読有)

5: Nishie A, Ushijima Y, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Abe K, Obara M, Yoshimitsu K, Honda H. Quantitative analysis of liver function using superparamagnetic iron oxide- and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with Technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy. Eur J Radiol. 2012 Jun;81(6):1100-4. (査読有)

6: Okamoto D, Yoshimitsu K, Nishie A, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Hirakawa M, Ushijima Y, Kakihara D, Nakayama T, Nishihara Y, Aishima S, Taketomi A, Kishimoto J, Honda H. Enhancement pattern analysis of hypervascular hepatocellular carcinoma on dynamic MR imaging with histopathological correlation: validity of portal phase imaging for predicting tumor grade. Eur J Radiol. 2012 Jun;81(6):1116-21. (査読有)

7: Asayama Y, Tajima T, Nishie A, Ishigami K, Kakiyama D, Nakayama T, Okamoto D, Fujita N, Aishima S, Shirabe K, Honda H. Uptake of Gd-EOB-DTPA by hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation with special reference to bile production. Eur J Radiol. 2011 Dec;80(3):e243-8. (査読有)

8: Ishigami K, Tajima T, Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Kakiyama D, Nakayama T, Okamoto D, Taketomi A, Shirabe K, Honda H. Hepatocellular carcinoma with marginal superparamagnetic iron oxide uptake on T2*-weighted magnetic resonance imaging: histopathologic correlation. Eur J Radiol. 2011 Dec;80(3):e293-8. (査読有)

9: Nishie A, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakiyama D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Taketomi A, Yoshimitsu K, Honda H. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol. 2011 Nov;80(2):e29-33. (査読有)

10: Ishigami K, Tajima T, Nishie A, Asayama Y, Kakiyama D, Nakayama T, Shirabe K, Taketomi A, Nakamura M, Takahata S, Ito T, Honda H. The prevalence of circumportal pancreas as shown by multidetector-row computed tomography. Insights Imaging. 2011 Aug;2(4):409-414. Epub 2011 Apr 18. (査読有)

11: Hirakawa M, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Kakiyama D, Taketomi A, Aishima S, Honda H. Performance of radiological methods in diagnosing hepatocellular carcinoma preoperatively in a recipient of living related liver transplantation: comparison with step section histopathology. Jpn J Radiol. 2011 Feb;29(2):129-37. (査読有)

12: Nishie A, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Hirakawa M, Ushijima Y, Kakiyama D, Okamoto D, Fujita N, Taketomi A, Yoshimitsu K, Honda H. Radiological assessment of hepatic vein invasion by hepatocellular carcinoma using combined computed tomography hepatic arteriography and computed tomography arterial portography. Jpn J Radiol. 2010 Jul;28(6):414-22. (査読有)

13: Asayama Y, Tajima T, Okamoto D, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Kakiyama D, Aishima S, Taketomi A, Honda H. Imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver. Eur J Radiol. 2010 Jul;75(1):e120-5. (査読有)

[学会発表] (計3件)

1: 浅山良樹ら. Fatty change in poorly differentiated hepatocellular carcinoma: possible mechanism in relation to decreased arterial flow 第98回北米放射線学会 2012年11月25日~2012年11月30日 シカゴ

2: 浅山良樹ら. Distinguish intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI 第72回日本医学放射線学会総会 2012年04月12日~2012年04月15日 横浜市

3: 浅山良樹ら. 動脈性消化管出血に対する動脈塞栓術の有用性についての検討 第70回日本医学放射線学会総会 2011年5月9日~2011年5月20日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅山 良樹 (ASAYAMA YOSHIKI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 40380414

(2) 研究分担者

西江 昭弘 (NISHIE AKIHIRO)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 20457427

藤田 展宏 (FUJITA NOBUHIRO)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号: 30610612

牛島 泰宏 (USHIJIMA YASUHIRO)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号: 40432934

高山 幸久 (TAKAYAMA YUKIHISA)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：60546563

本田 浩 (HONDA HIROSHI)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：90145433

中山 智博 (NAKAYAMA TOMOHIRO)

国立国際医療センター病院・放射線診療
部・医師

研究者番号：70419571

田嶋 強 (TAJIMA TSUYOSHI)

東京女子医科大学 画像診断学核医学講
座 准教授

研究者番号：50346798

柿原 大輔 (KAKIHARA DAISUKE)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：80529818

石神 康生 (ISHIGAMI KOUSEI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10403916