

令和元年6月19日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08388

研究課題名(和文) 肝細胞腺腫の日本独自例の分子病理学的解明：WHO分類の進歩のために

研究課題名(英文) Molecular and pathological analysis of hepatocellular adenomas of Japanese cases: For the progress of WHO classification

研究代表者

近藤 福雄 (Kondo, Fukuo)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：80186858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：フランスの研究グループにより確立され、WHO分類2010年版に掲載された免疫組織化学的分子病理学的診断法(新診断法)を日本の症例に応用したところ、明瞭な診断成績が得られ、有用であることが判明した。そして、この新診断法の応用により、日本の肝細胞腺腫症例や限局性結節性過形成症例の特徴が明らかになった。

すなわち、日本の肝細胞腺腫症例は性差がなく、背景因子としては経口避妊薬は少なく、肝内血行異常が多いことが判明した。さらに、肝細胞腺腫と限局性結節性過形成は組織所見としては相異が少なく、分子生物学的、免疫組織化学的手法によって鑑別されることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、日本では、肝細胞腺腫の危険因子である経口避妊薬の服用者が少ないことから、肝細胞腺腫患者はきわめて少ないと推測されてきた。しかし、WHO分類2010年版での分子病理学的、免疫組織化学的診断法(新診断法)の応用により、日本にも肝細胞腺腫患者が相当数存在することが判明した。また、肝細胞腺腫の診断が容易になったことで、日本の肝細胞腺腫患者の特徴(欧米との相異=性差、経口避妊薬服用歴等)が明らかになった。以上のことは、日本の肝細胞腺腫患者を正しく診断し、適切な臨床的対応をするうえで、きわめて有意義であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：A molecular and immunohistochemical methods (the new method) for the diagnosis of hepatocellular adenoma was established by the French research group and was published in the WHO Classification of 2010. This new method was proved to be applicable for the Japanese hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia cases. This new method also clarified the characteristic features of Japanese hepatocellular adenoma cases. The Japanese cases do not have sex difference. Intrahepatic abnormal circulation was more frequent risk factor than oral contraceptives. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia showed very similar morphological features. These two lesions were differentiated only by the new diagnostic method.

研究分野：診断病理学

キーワード：人体病理学 診断病理学 肝臓 肝細胞腺腫 限局性結節性過形成 分子病理 免疫組織化学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

- (1) 日本では、肝細胞癌の臨床的、病理学的研究が盛んであり、これまで世界をリードしてきた。
- (2) しかし、肝細胞腺腫の研究は、あまりなされておらず、欧米諸国に大きくおくれをとっていた。その理由は、肝細胞腺腫の危険因子とされる経口避妊薬の服用者が日本では非常に少なく、日本には肝細胞腺腫患者はきわめて少ないと考えられ、また、肝細胞腺腫の確定診断も困難であったためである。
- (3) 2010年のWHO分類において、肝細胞腺腫の病理学的診断法として、新たに分子病理学的・免疫組織化学的診断法(新診断法)が記載された。この診断法は主としてフランスの研究グループの実績によるものである。
- (4) 以上の理由により、日本でも、新診断法による肝細胞腺腫の確定診断が可能かどうか、確認し、日本の肝細胞腺腫の実態を調べる必要がでてきた。

#### 2. 研究の目的

- (1) 上記の新診断法を用いて、日本での肝細胞腺腫の病理学的診断を行い、日本の症例に使用可能か否かを検証する。
- (2) そして、その診断結果を欧米のデータと比較し、日本の肝細胞腺腫例に欧米例と異なる特徴があるか否かを検証する。
- (3) 新診断法で確定診断され、分類された、肝細胞腺腫の各亜型の画像所見とEOB-MRI造影剤トランスポーターの免疫組織化学的発現率を調べる。このことは、癌化の可能性が高い亜型が画像で推測するという目的に使用しうる。
- (4) 以上の検討から、日本での肝細胞腺腫の病態を明らかにし、今後の資料に役立てる。

#### 3. 研究の方法

- (1) これまでに集積された、良性肝細胞性結節(肝細胞腺腫または限局性結節性過形成と新診断法では鑑別できるとおもわれる結節性病変)を免疫組織化学的に診断する。それらの肝細胞腺腫例につき、できるだけ分子病理学的に遺伝子変異をしらべる。
- (2) 診断された肝細胞腺腫の各亜型と限局性結節性過形成例の臨床データを調べる。そして、それらのデータを欧米のものと比較する。
- (3) 新診断法で確定診断され、分類された、肝細胞腺腫の各亜型の画像所見とEOB-MRI造影剤トランスポーターの免疫組織化学的発現率を調べる。

#### 4. 研究成果

- (1) 新診断法は日本の症例にも応用可能であることが判明した。34例の肝細胞腺腫(HCA)例は、以下の4つのサブタイプと2つの混合性のサブタイプに分類された: 10のH-HCA(29%)、10のI-HCA(29%)、7つのb-HCA(21%)、2つのb-HCA/H HCA(6%)、2つのb-HCA/I HCA(6%)と3つのu-HCA(9%)。
- (2) 上記の症例において<sup>1)</sup>、男女比は18:16で性差はほとんどなかった。経口避妊薬の使用歴は非常にすくなかった。さらに症例を追加し、限局性結節性過形成と比較したデータでは、限局性結節性過形成と肝細胞腺腫ともに肝内血行異常の合併の関与が多かった。これらの事実: 性差、経口避妊薬、肝内血行異常の併存頻度は欧米のデータと異なっていた。
- (3) 上記(1)でのサブタイプとEOB-MRI造影剤トランスポーターの免疫組織化学的発現率をしらべると、 $\beta$ -catenin活性化型HCA(b-HCA)では、トランスポーターの発現減弱が他のサブタイプと比較して、有意に低いことが判明した。このことは、b-HCAを画像的に診断しうる可能性を示唆する。b-HCAは、癌化の頻度が高いサブタイプといわれており、これは臨床的に有意な知見と考えられる。
- (4) 先天性門脈体循環シャント患者4名のなかに肝細胞腺腫や限局性結節性過形成を生じた症例を報告した。その中には限局性結節性過形成内にb-HCAを生じた症例が含まれており、限局性結節性過形成の腫瘍化を示唆する症例であった。このほかにも限局性結節性過形成内に肝細胞腺腫を生じ、さらに肝細胞癌が生じた症例も経験した(現在投稿準備中)。また、肝細胞腺腫内に肝細胞癌を生じた症例の報告も行った。
- (5) 日本の肝細胞腺腫に関して、下記のような発生原因や病態を推測できるデータを得た。  
日本の肝細胞腺腫は肝内血行異常に起因するものが多く、まず過形成病変となり、それが遺伝子変異をきたして良性腫瘍=肝細胞腺腫となる。その肝細胞腺腫の一部は悪性転化して肝細胞癌となりうる。また、肝内血行異常が直接肝細胞腺腫の発生原因ともなりうる。

#### <引用文献>

- 1) Bioulac-Sage P, Balabaud C, Wanless I. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma, In: WHO classification of tumours of the digestive system, Edited by F Bosman, F Carneiro, H Hruban, et al. 4th ed. IARC, Lyon, 2010, p198-204.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

1) Kwok WY, 18 名略, Kondo F, Kudo M. Malignant Transformation of Hepatocellular Adenoma. *Oncology*. 2017;92 Suppl 1:16-28.

(査読有り)

2) 近藤福雄, 齊藤光次, 東海林琢男, 副島友莉恵, 福里利夫. 肝血流異常に起因する結節性病変. *病理と臨床* 35 巻 4 号 Page339-345(2017) (査読なし)

3) 副島友莉恵, 福里利夫, 齊藤光次, 東海林琢男, 近藤福雄, 近藤浩史, 古井滋. 肝細胞腺腫亜型の臨床的および病理学的特徴-本邦経験例と欧米例の比較検討.

*Liver Cancer* 22 巻 Page35-39(2016) (査読有り)

4) 近藤福雄, 齊藤光次, 東海林琢男, 副島友莉恵, 福里利夫.

WHO 分類 2010 年版をふまえた良性肝細胞性結節の新しい考え方: その理解と対処のために. *臨床外科* 71 巻 13 号 Page1538-1547(2016) (査読なし)

5) Fukusato T, Soejima Y, Kondo F, 以下 8 名略. Preserved or enhanced OATP1B3 expression in hepatocellular adenoma subtypes with nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin. *Hepatol Res*. 2015 Oct;45(10):E32-42. (査読有り)

6) Ishii M, 4 名略, Fukusato T, Sano K, Kondo F, 3 名略. A case of  $\beta$ -catenin-positive hepatocellular adenoma with MR imaging sign of diffuse intratumoral fat deposition. *Abdom Imaging*. 2015 Aug;40(6):1487-91. (査読有り)

7) Sanada Y, 8 名略, Soejima Y, Fukusato T, Kondo F. Hepatocellular nodules resulting from congenital extrahepatic portosystemic shunts can differentiate into potentially malignant hepatocellular adenomas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Oct;22(10):746-56. (査読有り)

〔学会発表〕(計 6 件)

1) 齊藤光次, 近藤福雄, 福里利夫, 東海林琢男, 副島友莉恵, 石田毅, 増田芳雄, 堀内啓, 佐野圭二. グルタミンシンセターゼ(GS)びまん性陽性を示す良性肝細胞性結節の 2 例

第 107 回日本病理学会総会 2018 年 6 月 札幌

2) 東海林琢男, 近藤福雄, 副島友莉恵, 齊藤光次, 笹島ゆう子, 甲嶋洋平, 吉留博之, 安達章子, 宇於崎宏, 福里利夫. TERT promotor 領域遺伝子変異を認めた  $\beta$ -catenin 遺伝子活性化型肝細胞腺腫の一例 第 107 回日本病理学会総会 2018 年 6 月 札幌

3) 齊藤光次, 近藤福雄, 福里利夫, 佐野圭二, 近藤浩史, 副島友莉恵. 限局性結節性過形成・肝細胞腺腫における形態診断学と遺伝子診断 第 50 回日本臨床分子形態学会 2018 年 9 月 東京

4) 齊藤光次, 近藤福雄, 福里利夫, 東海林琢男, 石田毅, 大島康利, 笹島ゆう子, 宇於崎宏, 副島友莉恵, 池田豊, 佐野圭二.  $\beta$ -catenin-activated 肝細胞腺腫の核異型と癌化率 第 106 回日本病理学会総会 2017 年 4 月 東京

5) 齊藤光次, 近藤福雄, 福里利夫, 東海林琢男, 石田毅, 笹島ゆう子, 宇於崎宏, 副島友莉恵, 池田豊, 佐野圭二. 良性肝細胞結節の heterogeneity と progression

第 105 回日本病理学会総会 2016 年 5 月 仙台

6) 齊藤光次, 近藤福雄, 福里利夫, 東海林琢男, 石田毅, 笹島ゆう子, 副島友莉恵, 池田豊, 佐野圭二. 良性肝細胞結節の病理診断と問題点 ~ 限局性結節性過形成, 肝細胞腺腫, 境界病変 ~ 第 104 回日本病理学会総会 2015 年 5 月 名古屋

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者-なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者（連携研究者）

研究協力者氏名：宇於崎 宏

ローマ字氏名：UOZAKI, hiroshi

研究協力者氏名：福里 利夫

ローマ字氏名：FUKUSATO, toshio

研究協力者氏名：東海林 琢男

ローマ字氏名：TOKAIRIN, takuo

研究協力者氏名：斉藤 光次

ローマ字氏名：SAITO, koji

研究協力者氏名：石田 毅

ローマ字氏名：ISHIDA, tsuyoshi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。