

機関番号：17102

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790355

研究課題名 (和文) 慢性肝炎・肝硬変に生じる肝内胆管癌の発癌機構の解明

研究課題名 (英文) The investigation of carcinogenesis for intrahepatic cholangiocarcinoma arising from chronic hepatitis or liver cirrhosis

研究代表者

相島 慎一 (AISHIMA SHINICHI)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70346774

研究成果の概要 (和文)：

慢性肝炎からの発癌プロセスは不明であったが、慢性肝炎・肝硬変に生じる肝内胆管癌には p62 および ubiquitin 陽性の封入体があることがあり、肝硬変に生じる胆管異型上皮については、慢性胆道疾患における胆管異型上皮と同様に胃型粘液発現や p16, p21 タンパクの異常を認めることが判明した。

研究成果の概要 (英文)：

P62-positive hyaline inclusion was observed in intrahepatic cholangiocarcinoma arising from chronic liver disease. The histologic characters of biliary neoplasia arising from liver cirrhosis is similar with that arising from chronic biliary disease, in the points of gastric mucin (MUC5AC), p16, and p21 proteins.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：人体病理学

キーワード：消化器、胆管癌、肝硬変、肝炎

## 1. 研究開始当初の背景

肝内胆管癌の危険因子は、肝内結石症、寄生虫感染、原発性硬化性胆管炎などの慢性胆管炎を引き起こす病態が知られており、これらの慢性胆管炎では胆管癌前駆病変として、胆管上皮内異型病変が生じ、上皮内癌、浸潤癌へと進展していく多段階発癌が想定されている。しかしこれらの因子は肝内胆管癌の背景病変として約10%を占めるに過ぎず、国内の肝内胆管癌の20-25%ではB型およびC型肝炎ウイルスが陽性であり(第16回全国原発性肝

癌追跡調査報告、日本肝癌研究会)、本邦での肝内胆管癌の発癌には肝炎ウイルスによる慢性肝炎、肝硬変が関わりと推測されている。

最近HCV感染とアルコール摂取に関連した肝硬変でも胆管異形成が存在することが報告され、我々もHCVに関連した肝硬変、アルコール性肝硬変を背景としてBiLINが生じうることを報告した。さらに胆管癌前駆病変は大型胆管に生じ、傍肝門部を占拠する肝内胆管癌を形成しやすいことを見出したが、慢性肝炎・肝硬変で障害される小型胆管や細胆管が、

肝内胆管癌の発生起源である可能性があり詳細な病理学的検討が必要と思われる。

## 2. 研究の目的

①慢性肝炎・肝硬変を背景とした肝内胆管癌生物学的特徴を明らかにすること、②さらに慢性胆道疾患に生じた胆管上皮内病変(Biliary intraepithelial neoplasia; BilIN)と肝硬変に生じた胆管上皮内病変について病理学的に比較することに焦点を絞った。

## 3. 研究の方法

①123例の肝内胆管癌について p62、ユビキチン、PAS 染色とともに HE 染色で癌細胞内封入体を評価し、封入体陽性例の特徴を明らかにした。

②65例の慢性胆道疾患症例(肝内結石症、原発性硬化性胆管炎、胆道拡張症)と310例の肝硬変症例(肝細胞癌切除180例および移植摘出肝130例—肝細胞症例を含む)について胆管内異型上皮の有無を観察し、免疫組織化学的に検討した。

## 4. 研究成果

①肝内胆管癌123例中の16例(13%)に p62 陽性・ユビキチン陽性封入体を認めた。封入体はその形状から Mallory body (MB) type と Hyaline globule (HG) type (図1,2)に分けられたが、16例全てに HG type を認め、5例のみが MB type も有していた。これら封入体を有する胆管癌のほとんどは末梢腫瘍形成型で、慢性肝炎または肝硬変の背景にしていた。さらに電子顕微鏡による観察にてこれらの封入体は肝細胞癌に出現するものに類似していることがわかった。

考察：オートファジーは細胞内に生じた不必要たんぱく質のクリアランス(細胞内浄化)することで重要な役割を果たしている。さらにオートファジーによるユビキチン結合タンパク p62 の選択的な代謝障害が、ユビキチン陽性・p62 陽性の封入体形成を引き起こすといわれている。一般的に酸化ストレスの増加はオートファジーを抑制すると言われており、細胞質内の封入体形成には酸化ストレスの蓄積が関与している可能性がある。

また、MB type や HG type の封入体は肝細胞癌で頻繁に見られる所見であること、封入体を有する肝内胆管癌が慢性肝炎・肝硬変に出現することから、これらの封入体陽性胆管癌の発生起源が肝細胞に近い可能性が推測される。さらに、肝癌の診断においても慢性肝疾患のある場合は封入体を有していても肝内胆管である可能性もありうることを知っておく必要がある。

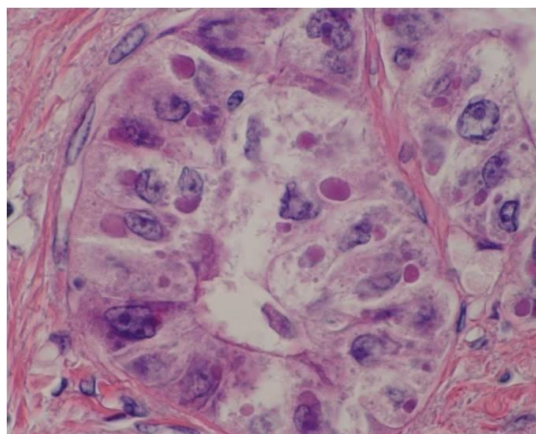


図1. Hyaline globule of intrahepatic choangiocarcinoma (HE 染色)

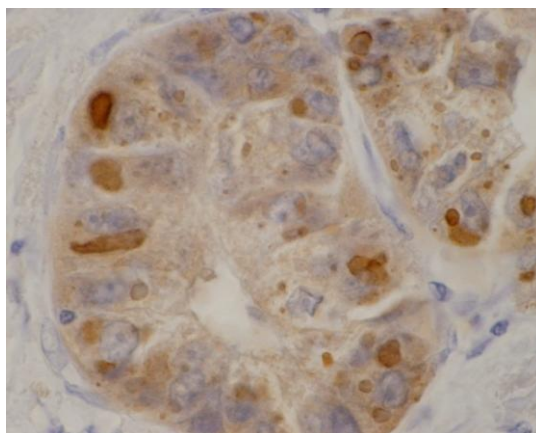


図2. p62 陽性の Hyaline globule

②慢性胆道疾患にみられる BilIN (Biliary type) では 33 例が BilIN (BilIN-1;23 例, BilIN-2;7 例, BilIN-3;3 例) で、肝硬変にみられる BilIN (LC type) では 34 例が BilIN であると考えられた (BilIN-1;24 例, BilIN-2;8 例(図3), BilIN-3;2 例)。すなわち、Biliary type は 33/65 (51%) にみられ、LC type は 34/310 (11%) にみられた。LC type に比べ Biliary type の BilIN では胆管壁の炎症細胞浸潤が強くみられたが、いずれのタイプでも異型上皮は大型胆管にみられ、さらに p21 の核内発現の増加および p16 核内発現の減少が BilIN の異型度と比例してみられた。胃型粘液 MUC5AC 発現、cyclin D1 発現、ki67 核内発現 (図4) はともに LC type に比べ、Biliary type で高率に認められた。

考察：肝硬変に生じた胆管異型上皮は胆道疾患にみられる異型上皮に比べ遭遇する頻度が低いものの大型胆管に分布している点が形態像は類似している。さらに p16 タンパク、p21 タンパクなどの細胞周期関連タンパク発現の異常はいずれの胆管異型上皮にも同様に見られたが、MUC5AC 発現と増殖能は肝硬変に生じた異型上皮で低かった。

今回検討した肝硬変症例の多くは肝細胞癌を有しており、腫瘍の圧排による胆管への影響や、移植例では繰り返された内科的治療による胆管への影響で異型性が生じた可能性がある。また肝硬変状態での血流動態の変化によって胆管上皮に異型性が生じた可能性もあり、肝硬変症例においては胆管上皮の異型性が腫瘍性であるかどうかについては慎重に吟味すべきであると思われる。

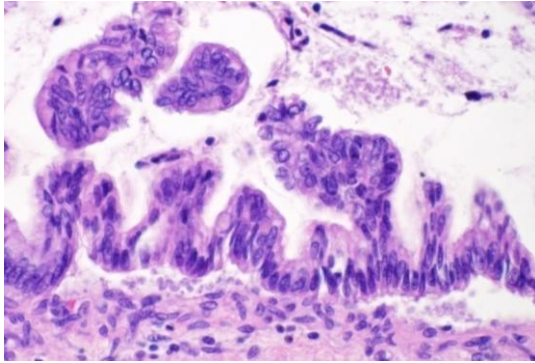


図 3 . BilIN-2 in HCV-related liver cirrhosis

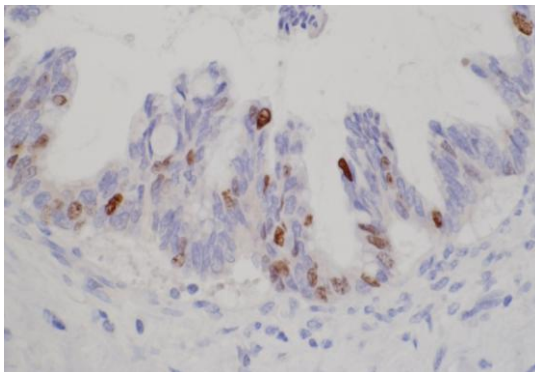


図 4 . Ki67 index of BilIN-2 in liver cirrhosis

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 10 件)

1. **Aishima S**, Fujita N, Mano Y, Kubo Y, Tanaka Y, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y. Different roles of S100P Overexpression in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Carcinogenesis of Perihilar Type and Aggressive Behavior of Peripheral Type. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:590-8. 査読あり
2. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Oda Y, Sadakari Y, Mori Y, **Aishima S**,

Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype.

*Pancreatology*. 2010;10:707-12. 査読あり

3. Sadakari Y, Ohuchida K, Nakata K, Ohtsuka T, **Aishima S**, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M: Invasive carcinoma derived from the nonintestinal type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas has a poorer prognosis than that derived from the intestinal type. *Surgery* 2010 147: 812-7, 2010 査読あり
4. Shirabe K, **Aishima S**, Taketomi A, Soejima Y, Uchiyama H, Kayashima H, Ninomiya M, Mano Y, Maehara Y. Prognostic importance of the gross classification of hepatocellular carcinoma in living donor-related liver transplantation. *Br J Surg*. 2010;98:261-7. 査読あり
5. **Aishima S**, Fujita N, Mano Y, Iguchi T, Taketomi A, Maehara Y, Oda Y, Tsuneyoshi M. p62+ hyaline inclusions in intrahepatic cholangiocarcinoma associated with viral hepatitis or alcoholic liver disease. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:457-65. 査読あり
6. Hayashi A, **Aishima S**, Miyasaka Y, Nakata K, Morimatsu K, Oda Y, Nagai E, Oda Y, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Pcd4 expression in

- intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: its association with tumor progression and proliferation. Hum Pathol. 2010;41:1507-15. 査読あり
7. Hayashi A, **Aishima S**, Inoue T, Nakata K, Morimatsu K, Nagai E, Oda Y, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Decreased expression of focal adhesion kinase is associated with a poor prognosis in extrahepatic bile duct carcinoma. Hum Pathol. 2010; 451:859-66 査読あり
8. Fujita N, **Aishima S**, Iguchi T, Nishihara Y, Yamamoto H, Taketomi A, Oda Y, Honda H, Tsuneyoshi M: Down-regulation of artery in moderately differentiated hepatocellular carcinoma related to tumor development. Hum Pathol 41: 838-47, 2010. 査読あり
9. Nakata K, Nagai E, Ohuchida K, Hayashi A, Miyasaka Y, **Aishima S**, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M, Tsuneyoshi M: S100P is a novel marker to identify intraductal papillary mucinous neoplasms. Hum Pathol 41: 824-31, 2010. 査読あり
10. Shirabe K, Mano Y, Taketomi A, Soejima Y, Uchiyama H, **Aishima S**, Kayashima H, Ninomiya M, Maehara Y: Clinicopathological Prognostic Factors After Hepatectomy for Patients with Mass-Forming Type Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Relevance of the Lymphatic Invasion Index. Ann Surg Oncol 17: 1816-22, 2010. 査読あり

[学会発表] (5件)

- ① **相島慎一**、間野洋平、調憲. 肝硬変に生じる BilIN の病理学的特徴. JDDW2010 第14回日本肝臓学会大会, 2010. 10. 14 横浜
- ② **相島慎一**、藤田展宏、間野洋平、調憲、武富紹信、前原喜彦、小田義直. 原発性肝癌の予後因子 第14回日本肝臓学会大会 2010. 10. 14 横浜
- ③ **相島慎一**. 肝内胆管癌の発育・進展メカニズムの病理学的解明. Pathological investigation of tumor growth and progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. 第69回日本癌学会学術総会, 2010. 9. 23, 大阪
- ④ **相島慎一**、藤田展宏、間野洋平、小田康徳、森松克哉、小田義直. 肝内胆管癌における S100P, Ezrin 発現の意義 第99回日本病理学会, 2010. 4. 27, 東京
- ⑤ 森松克哉、**相島慎一**、林晃史、小田康徳、小田義直. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) における Liver intestinal cadherin 発現の検討 第99回日本病理学会総会 2010. 4. 28

[図書] (計2件)

- ① **相島慎一**. 第8章 肝 嚢胞性病変. 病理形態学キーワード2010 病理と臨床【臨時増刊号】 28:168-9, 2010
- ② **相島慎一**: 胆管嚢胞腺癌/胆管嚢胞腺腫 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝癌: 86-91, 2010

[その他]

ホームページ等

<http://www.surgpath.med.kyushu-u.ac.jp/ap/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相島 慎一 (AISHIMA SHINICHI)

研究者番号: 70346774