

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591814

研究課題名(和文) Gd-EOB-DTPA造影MRIを用いた肝細胞癌の抗癌剤耐性の画像的評価法の確立

研究課題名(英文) Significance of gadoteric acid-enhanced MR imaging signal intensity for predicting the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy in hepatocellular carcinoma

研究代表者

藤田 展宏 (Fujita, Nobuhiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30610612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肝細胞癌のGd-EOB-DTPAを用いた造影MRI所見と抗癌剤耐性との関連の検討を行った。持続肝動注化学療法が施行された肝細胞癌のうち、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で高信号を呈する群では、低信号を呈する群と比較して無増悪生存率が有意に高値であった。Gd-EOB-DTPA造影MRIで高信号を呈する肝細胞癌は持続肝動注化学療法に対してより高い効果が期待できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to clarify the relationship in hepatocellular carcinoma cases between the tumor signal intensity in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MR imaging and the patient response to hepatic arterial infusion chemotherapy. The higher intensity group in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MR imaging showed a significantly higher progression-free survival rate than the lower intensity group. Patients with HCCs of higher intensity in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MR imaging can respond better to hepatic arterial infusion chemotherapy.

研究分野：画像診断

キーワード：肝細胞癌 MRI Gd-EOB-DTPA 肝動注化学療法

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌に対する治療法には、外科的切除・Radiofrequency ablation (RFA)・Percutaneous Ethanol Injection Therapy (PEIT)などの局所療法、Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE)などが知られているが、これらの治療を行っても高率に肝内再発をきたすという特徴がある。肝内再発に対しても、これらの治療を反復することで一定の治療効果が期待できるが、肝内に多数の病巣を認めたり、門脈腫瘍血栓を伴う進行肝細胞癌には化学療法が行われる。しかしながら、肝細胞癌は一般的に抗癌剤の感受性が低く、また併存する肝機能障害によって十分量の抗癌剤投与ができないという問題点もある。

このような特徴を考慮して、我が国では進行肝細胞癌に対し、リザーバーを用いた持続肝動注化学療法が行われている。この治療法は高濃度の抗癌剤を肝内に直接投与し、腫瘍局所の抗癌剤濃度を高めることで高い腫瘍効果が期待でき、また全身性の副作用も軽減すると考えられる。この持続肝動注化学療法で用いられる抗癌剤は、シスプラチンや5-フルオロウラシルが中心であるが、その効果が不十分であることも少なくない。

一般に癌細胞には抗癌剤に耐性を持つものが存在し、そのメカニズムの一つに multidrug resistance protein (MRP) の発現が知られている。MRP は薬物を細胞外に排泄するトランスポーターであり、癌細胞において MRP は抗癌剤を細胞外に排出することにより耐性化に関与する。種々の癌において癌細胞における MRP 発現がシスプラチンに対する耐性獲得に関与し、化学療法の奏効率が低下することがよく知られており、肝細胞癌においても同様の報告がある。また、5-フルオロウラシルにおいても肝細胞癌細胞株において同様の報告がある。つまり、MRP が発現している肝細胞癌は、シスプラチンや5-フルオロウラシルに耐性を持ち、持続肝動注化学療法に抵抗性を来すと考えられる。

一方、細胞特異性造影剤である、Gd-EOB-DTPA (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) を用いた造影 MRI は、その肝細胞癌の検出率の高さと質的診断の有用性が十分に認識されている。この Gd-EOB-DTPA は、正常肝細胞ではトランスポーターである OATP (organic anion transporting polypeptide) や NTCP (Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide) により細胞内に取り込まれ、MRP により細胞外に排泄される。一般に肝細胞癌ではこれらのトランスポーターの発現が低下しており、造影 MRI で Gd-EOB-DTPA の取り込み低下が起こり、肝

細胞癌の早期検出に寄与している。

しかしながら、胆汁沈着を伴う“green hepatoma”と呼ばれる緑色調を呈する肝細胞癌では Gd-EOB-DTPA の取り込みが亢進することが知られている。Gd-EOB-DTPA のトランスポーターは薬物のみならず胆汁の取り込み、排泄にも寄与している。胆汁沈着を伴う“green hepatoma”と呼ばれる肝細胞癌では通常の肝細胞癌と異なり、MRP や OATP の発現が認められることや発現部位が異なることが報告されている。このように、肝細胞癌におけるトランスポーターの発現は非常に多彩である。

上記のとおり、Gd-EOB-DTPA と抗癌剤のトランスポーターは共通する部分があり、Gd-EOB-DTPA を用いた造影 MRI 所見は、肝細胞癌の抗癌剤耐性と関連があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肝細胞癌において、Gd-EOB-DTPA を用いた造影 MRI 所見と、肝動注化学療法に対する抗癌剤耐性との関連を明らかにすること、これらと上記のトランスポーターの発現との関連を明らかにすること、である。

3. 研究の方法

進行肝細胞癌に対し、5-フルオロウラシルとシスプラチンを併用した持続肝動注化学療法が施行された例を対象とした。

化学療法前に施行された Gd-EOB-DTPA を用いた造影 MRI 所見の検討を行った。具体的には、Gd-EOB-DTPA 投与 20 分後の肝細胞相において、癌部、非癌部の信号強度を測定し、これらの比を算出した。肝細胞癌が多発している場合は、最大病変の信号を測定した。

で算出した比の中央値を閾値に、対象となる肝細胞癌患者を高信号群と、低信号群の 2 群に分類した。

持続肝動注化学療法の治療効果の判定を行った。効果判定は、腫瘍サイズや腫瘍マーカー、生存期間等で行った。

持続肝動注化学療法が施行される前に、手術が行われた例では、切除標本で免疫染色にて OATP8、MRP2 の発現を検討した。また、HE 染色にて、肝細胞癌の組織学的特徴も検討した。

における患者群と、
・ の項目の比較検討を行った。

4. 研究成果

肝細胞癌患者のうち、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で高信号を呈する群では、低信号を呈する群と比較して、無増悪生存率が有意に高値であった。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で高信号を呈する群では、低信号を呈する群と比較して、有意に分化度が高く、OATP8 の発現が高かった。MRP2 の発現は両群で有意差を認めなかった。

以上より、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で高信号を呈する肝細胞癌は肝動注化学療法に対して、より高い効果が期待できると考えられる。

当初期待された、5-フルオロウラシルとシスプラチンのトランスポーターである MRP2 の発現と肝動注化学療法の治療効果の関連はなかった。OATP8 は肝細胞癌の悪性度に関連するとされ、このトランスポーターの発現が、肝動注化学療法の効果により影響すると考えられた。

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2件)

Fujita N, Nishie A, Aishima S, Kubo Y, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Ushijima Y, Takayama Y, Shirabe K, Oda Y, Honda H.

Role of tumor-associated macrophages in the angiogenesis of well-differentiated hepatocellular carcinoma

: pathological-radiological correlation.

Oncol Rep. 2014 Jun;31(6):2499-505.

doi: 10.3892/or.2014.3138.

(査読有り)

Fujita N, Nishie A, Kubo Y, Asayama Y, Ushijima Y, Takayama Y, Moirta K, Shirabe K, Aishima S, Honda H.

Hepatocellular carcinoma: clinical significance of signal heterogeneity in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MR imaging.

Eur Radiol. 2015 Jan;25(1):211-20.

doi: 10.1007/s00330-014-3349-9.

(査読有り)

〔学会発表〕(計4件)

藤田 展宏, 西江 昭弘, 浅山 良樹, 牛島 泰宏, 高山 幸久, 調 憲, 相島慎一, 本田 浩

肝細胞癌の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 所見と悪性度の検討 肝細胞相における取り込みの不均一性の意義

第 19 回肝血流動態イメージ研究会

2013 年 1 月 26 日 ~ 27 日

東京

Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Ushijima Y, Takayama Y, Honda H, Shimamoto D, Morita K, Shirabe K, Kubo Y

Clinical significance of signal heterogeneity in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in hepatocellular carcinoma.

99th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America

Dec 1-6, 2013

Chicago, USA

藤田 展宏, 西江 昭弘, 浅山 良樹, 牛島 泰宏, 高山 幸久, 岡本 大佑, 調 憲, 古藤 和浩, 相島 慎一, 本田 浩

肝細胞癌の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 所見と持続肝動注化学療法の効果の比較検討

第 73 回日本医学放射線学会総会

2014 年 4 月 10-13 日

横浜

Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, Shirabe K, Kotoh K, Aishima S, Honda H.

Significance of gadoxetic acid-enhanced MR imaging signal intensity for predicting the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy in hepatocellular carcinoma, 27th European Congress of Radiology

March 4-8, 2015

VIENNA, Austria

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤田 展宏 (Fujita Nobuhiro)

九州大学・大学病院 助教

研究者番号: 30610612

(2)研究分担者

西江 昭弘 (Nishie Akihiro)
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・講師
研究者番号：20457427

浅山 良樹 (Asayama Yoshiki)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：40380414

牛島 泰宏 (Ushijima Yasuhiro)
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教
研究者番号：40432934

高山 幸久 (Takayama Yukihiisa)
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教
研究者番号：60546563

本田 浩 (Honda Hiroshi)
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号：90145433

(3)連携研究者

()

研究者番号：