

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791281

研究課題名(和文)肝細胞癌のGd-EOB-DTPA造影MRIによるsubtype分類

研究課題名(英文) Subtype classification of hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging

研究代表者

北尾 梓 (Kitao, Azusa)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：20608690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円、(間接経費) 660,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌において、肝特異性MRI造影剤Gd-EOB-DTPAはトランスポーターOATP8により細胞に取り込まれる。肝細胞癌ではOATP8の発現低下によりGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で通常低信号を示すが、10-15%の頻度でOATP8の発現が亢進し高信号を示す一群が存在する。我々はこのような信号強度の差が特定の分子病理学的背景を有するsubtypeの違いを反映していると推測し、その生物学的特徴の比較検討を行った。その結果、高信号肝癌は低信号肝癌と比較して悪性度が低く予後良好な一群であり、マーカー発現パターンより成熟肝細胞に近い性質を有するsubtypeである可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：On the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging (EOB-MRI), hepatocellular carcinoma (HCC) commonly shows hypointensity, however, a part of HCCs demonstrates hyperintensity caused by over-expression of OATP8, the uptake transporter of Gd-EOB-DTPA. We analyzed the correlation between the biological features and signal intensity on EOB-MRI in surgically resected HCC. Hyperintense HCC showed significantly less malignant biological features and better prognosis than those of hypointense HCC. Hyperintense HCC, namely OATP8 over-expressed HCC, is supposed to be a subtype with mature hepatocyte like molecular backgrounds.

研究分野：肝画像診断

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：肝細胞癌 subtype MRI Gd-EOB-DTPA

### 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌において、肝特異性 MRI 造影剤 Gd-EOB-DTPA は肝細胞に発現するトランスポート - organic anion transporting polypeptide (OATP)8 によって肝細胞に取り込まれる。Gd-EOB-DTPA の投与から約 20 分後以降の肝細胞相は、OATP8 の発現を反映するいわゆる機能イメージングと考えられている (Kitao A, et al. Radiology 2010;256:817-26)。肝細胞癌は多段階発癌の過程で OATP8 発現が低下するため、肝細胞相で通常低信号を示す。しかし約 10%の頻度で OATP8 の発現が増加し肝細胞相で高信号を呈する肝癌が存在しており、特殊な分子病理学的背景をもつ一群と推測される (Kitao A, et al. Eur Radiol 2011;21:2056-66)。

近年肝細胞癌において subtype 分類が提唱され、悪性度が高い幹細胞様の性質を示す肝細胞癌を鑑別することが重要視されている (Yamashita T, et al. Cancer Res. 2008;68:1451-1461)。しかしこのような subtype を推測するためには組織の採取が必要であり、日常診療では簡便に行えないのが現状であった。そこで我々は非侵襲的に肝細胞癌の subtype を推測する方法として、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相での信号強度の可能性に注目した。

### 2. 研究の目的

肝細胞癌における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 所見と、臨床的、病理学的特徴ならびに各種分子マーカー発現との対比を行い、画像による肝細胞癌の subtype 分類の可能性を示す。

### 3. 研究の方法

- (1) 外科的切除された肝細胞癌症例の集積
- (2) 肝細胞癌の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相での所見の解析
- (3) 肝細胞癌患者の血清腫瘍マーカー値の評価
- (4) 肝細胞癌の組織学的評価

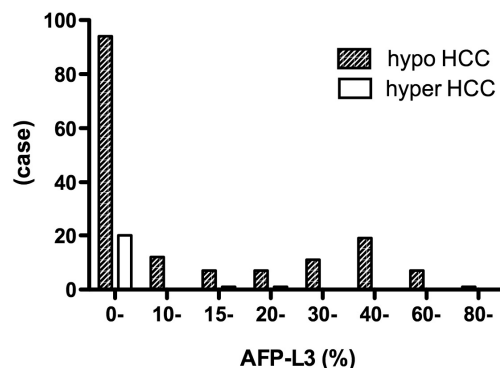
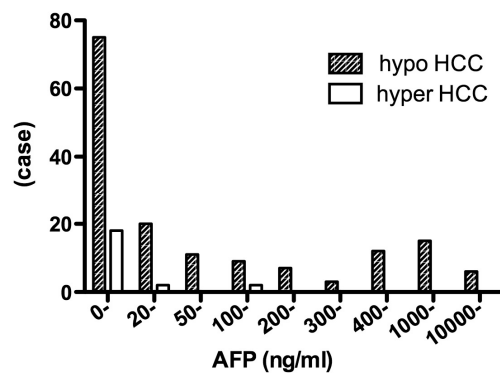
- (5) 免疫染色による肝細胞癌での各種分子マーカーの発現評価
- (6) 肝細胞癌患者の予後評価
- (7) Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 以外の画像上の特徴、発癌経過の特徴の解析

### 4. 研究成果

肝細胞癌の切除例を対象として Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相での低信号群と高信号群との比較検討を行った

組織学的な特徴として高信号群では分化度が高く、門脈浸潤の頻度が低いという結果が得られた。血清 AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II については高信号群で有意に低値を示した (図 1)。

切除標本の各種マーカーの発現は高信号群で HepPar-1、 $\beta$ -catenin、glutamine synthetase の発現が有意に増加していた一方、AFP、PIVKA-II、EpCAM、Glypican-3 の発現は有意に低下していた。



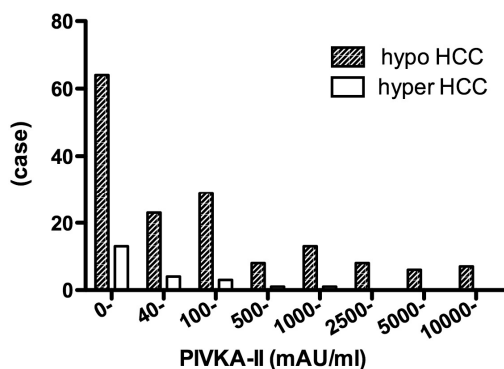


図1 血清腫瘍マーカー値の比較

hypo HCC: 低信号肝癌、hyper HCC: 高信号肝癌

予後評価では低信号群と比較して高信号群では術後の再発率が有意に低く、生存率も高い傾向が認められた(図2)。

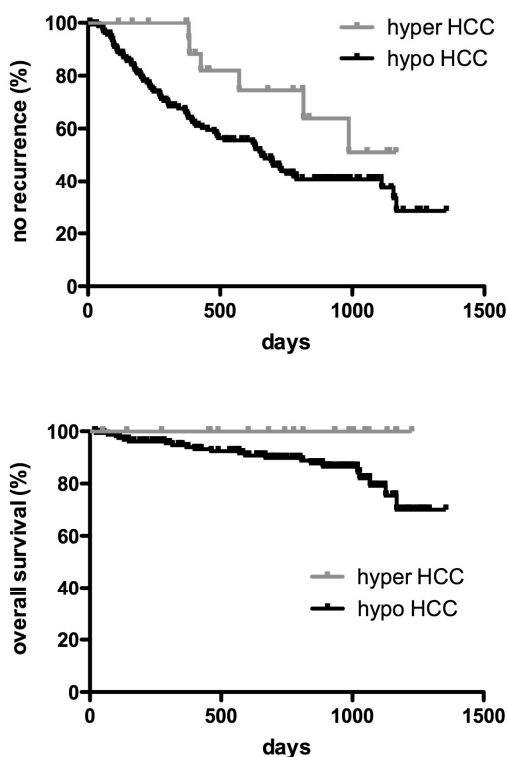


図2 術後再発率と生存率の比較

画像による検討では高信号群では低信号群と比較して、単純 CT で高吸収、MRI T1 強調像で高信号、T2 強調像で低信号を呈し、拡散能が高い傾向が認められた。さらに画像による発癌様式の検討にて、高信号肝癌は低信号の前癌病変から発生する頻度が高く、多

段階発癌の過程で出現することが明らかになった。

以上の結果より、高信号肝細胞癌すなわち OATP8 陽性肝細胞癌は、多段階発癌の過程で発生し特徴的な画像所見を示すこと、相対的な悪性度が低く予後良好な一群であることが推測された。さらにマーカー発現のパターンより、stem cell 由来というよりも成熟肝細胞に近い性質を有する subtype である可能性が示唆された。

このように画像による肝細胞癌の subtype の推測が可能となれば、組織の採取を必要とせずに悪性度や予後の推測、適切な治療法を選択につながる可能性がある。非侵襲的な検査から subtype を同定することは、今後の個別化診療においても重要であると考えられる。

## 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3件)

1. Yamashita T, Kitao A, Matsui O, Hayashi T, Nio K, Kondo M, Ohno N, Miyati T, Okada H, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Nakanuma Y, Takamura H, Ohta T, Nakamoto Y, Yamamoto M, Takayama T, Arii S, Wang XW, Kaneko S. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2014 Feb 23. doi: 10.1002/hep.27093. [Epub ahead of print] (査読あり)
2. Yoneda N, Matsui O, Kitao A, Kita R, Kozaka K, Koda W, Kobayashi S, Gabata T, Ikeda H, Nakanuma Y. Hypervascular hepatocellular carcinomas showing hyperintensity on

hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging: a possible subtype with mature hepatocyte nature. Jpn J Radiol. 2013;31:480-90. doi:

10.1007/s11604-013-0224-6. ( 査読あり )

3. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, Gabata T, Yamashita T, Kaneko S, Nakanuma Y, Kita R, Arii S. Hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation between biologic features and signal intensity on gadoxetic acid-enhanced MR images. Radiology. 2012;265:780-9. doi: 10.1148/radiol.12120226. ( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 15 件 )

1. 北尾 梓. ミニレクチャー: OATP1B3 陽性肝癌 (EOB-MRI肝細胞相高信号肝癌). 第20回 肝血流動態・機能イメージ研究会. 2014年2月15, 16日. 大阪国際交流センター (大阪府)
2. 北尾 梓. Gd-EOB-DTPA造影MRIの分子病理学的背景-肝細胞癌におけるトランスポーター発現を中心に-. 第49回 滋賀MRI研究会. 2014年2月7日. クサツエストピアホテル (滋賀県)
3. 北尾 梓. 肝悪性腫瘍の画像診断. Advanced Imaging Multimodality Seminars Abdominal Imaging 2013. 2013年10月5,6日. ベルサール汐留 (東京都)
4. 北尾 梓. 教育講演: EOB-MRI肝細胞相で等・高信号を呈する多血性結節をどう考えるか? 第13回関西肝血流動態イメージ研究会. 2013年7月27日. オーバルホール (大阪府)
5. 北尾 梓, 他. Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞造影相で高信号を呈する多血性肝細胞癌: 発癌様式の検討. 第49回日本肝癌研究会. 2013年7月12日. 京王プラザホテル (東京都)
6. 北尾 梓. Gd-EOB-DTPA造影MRIによる肝細胞癌診断 -トランスポーターの発現を中心に-. Advanced CT・MR 2013. 2013年6月16日. 軽井沢プリンスホテル (長野県)
7. Azusa Kitao, et al. Hypervascular Hepatocellular Carcinoma Showing Hyperintensity on Hepatobiliary Phase of Gadoxetic Acid Enhanced MR Imaging: A Less Malignant Subtype with Low Production of AFP and PIVKA-II. American Roentgen Ray Society annual meeting 2013. April 14-19, 2013. Washington Marriott Wardman Park (USA)
8. 北尾 梓. ランチョンセミナー: Gd-EOB-DTPA造影MRIによる多血性肝細胞癌のsubtype分類 -高信号肝細胞癌の特徴を中心に-. 第72回 日本医学放射線学会総会. 2013年4月11-14日. パシフィコ横浜 (神奈川県)
9. 北尾 梓 他. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で高信号を呈する多血性肝細胞癌: 造影 CT および MRI 所見の特徴. 第 72 回 日本医学放射線学会総会. 2013 年 4 月 11-14 日. パシフィコ横浜 (神奈川県)
10. 北尾 梓, 他. シンポジウム: Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞造影相で高信号を呈する肝細胞癌の生物学的特徴の検討. 第19回 肝血流動態イメージ研究会. 2013年1月26, 27日. 東京ビッグサイト (東京都)
11. Kitao A, et al. Hepatocellular carcinoma: Correlation between gadoxetic acid enhanced MR imaging and uptake transporter OATP8

expression. Radiological Society of North America 2012. November 25-30, 2012. McCormick Place, Chicago (USA)

12. 北尾 梓, 他. ワークショップ : Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で高信号を呈する肝細胞癌-分子病理学的特徴と subtype 分類の提唱. 第 48 回 肝癌研究会. 2012 年 7 月 20, 21 日. 金沢 石川県立音楽堂 (石川県)
13. 北尾 梓, 他. シンポジウム : 肝細胞癌における Gd-EOB-DTPA の取り込みおよび排泄に関するトランスポーター. 第 48 回 肝癌研究会. 2012 年 7 月 20, 21 日. 金沢石川県立音楽堂 (石川県)
14. Kitao A, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during hepato- carcinogenesis: correlation with Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. American Roentgen Ray Society annual meeting 2012. April 29-May 4, 2012 Vancouver convention centre (Canada)
15. 北尾 梓 他. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞造影相で高信号を呈する肝細胞癌:腫瘍マーカー産生を中心とする生物学的特徴の検討. 第 71 回 日本医学放射線学会総会. 2012 年 4 月 12 -15 日. パシフィコ横浜 (神奈川県)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

北尾 梓 (KITAO AZUSA)  
金沢大学・大学病院・助教  
研究者番号 : 20608690