

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860989

研究課題名(和文) β -catenin変異型肝細胞癌のGd-EOB-DTPA造影MRI所見研究課題名(英文) Gd-EOB-DTPA enhanced MRI findings of hepatocellular carcinoma with β -catenin mutation

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) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)： β -catenin変異型肝細胞癌はMRIの拡散強調像での信号強度が低く(ADC値が高く)、Gd-EOB-DTPA造影MRI(EOB-MRI)肝細胞相での信号強度が有意に高いという特徴が認められた。また血清AFP値が低く、組織学的には分化度が高く、偽腺管形成および胆汁産生が高頻度に認められた。拡散強調像低信号、EOB-MRI肝細胞相高信号といった画像所見により、この比較的悪性度の低い肝細胞癌の一群を推測できる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Hepatocellular carcinoma (HCC) with β -catenin mutation showed high ADC value and high enhancement ratio on Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. β -catenin mutated HCC showed lower AFP value, frequent pseudoglandular proliferation pattern with bile production and higher grade of differentiation. Such imaging findings will be useful to diagnose this less aggressive subtype of HCC.

研究分野：放射線診断

キーワード：肝細胞癌 MRI Gd-EOB-DTPA β -catenin

1. 研究開始当初の背景

-catenin は核内で遺伝子の転写 (Wnt/-catenin シグナリング経路) を活性化させる細胞内分子であり、様々な腫瘍でその発現や機能が注目されている。-catenin 活性化型 (-catenin 変異型) 肝細胞癌は胆汁産生の頻度が高く、予後良好な亜型であると報告されている (Audard V, et al. J Pathol 2007; 212: 345-352)。また -catenin は肝細胞癌で MRI 造影剤 Gd-EOB-DTPA を取り込む主なトランスポーターである organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B3 の発現と相関することが示されている (Sekine S, et al. Cancer Sci 2011; 102: 1742-47)。つまり Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) での信号強度が -catenin の発現 (活性化・変異) を反映する可能性がある。

肝細胞癌での -catenin 変異の評価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る。我々は非侵襲的に肝細胞癌の -catenin 発現を推測する方法として、画像診断、特に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の可能性に注目した。

2. 研究の目的

-catenin 変異型肝細胞癌の画像所見、特に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 所見の特徴を解明し、肝細胞癌の悪性度や予後の推測、適切な治療法の選択といった今後の個別化診療への応用を目標とする。

3. 研究の方法

外科的切除された肝細胞癌 138 結節を対象とし、免疫染色で -catenin と glutamine synthetase (GS) の発現を半定量的に評価し、次のような 3 群に分類した。-catenin (+) GS (+) 群を -catenin 変異型肝細胞癌、-catenin (-) GS (+) 群を中間型肝細胞癌、そして -catenin (-) GS (-) 群を -catenin 非変異型肝細胞癌と定義した。これらの 3 群の間で臨床所見、画像所見 (ダイナミック CT、MRI T1 強調像、T2 強調像、拡

散強調像、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相) 病理所見について比較検討した。また免疫染色における -catenin、GS、OATP1B3 の発現の相関についても検討した。

4. 研究成果

-catenin 変異型肝細胞癌 (n=27) は中間型肝細胞癌 (n=23) または -catenin 非変異型肝細胞癌 (n=84) と比較して、拡散強調像での contrast noise ratio (CNR) が低く (P=0.02) (図 1)、apparent diffusion coefficient (ADC) は高値を示した (P=0.008) (図 2)。また EOB-MRI 肝細胞相でも高い CNR および高い増強率を示した (P<0.0001) (図 3, 4)。-catenin 変異型肝細胞癌は血清 AFP と L3 分画が低値であり (P<0.02)、病理学的に分化度が高く、偽腺管形成および胆汁産生の頻度が高かった (P<0.05)。-catenin、GS、OATP1B3 の発現の間にはそれぞれ正の相関を認めた (P<0.0001)。

図 1 拡散強調像 CNR

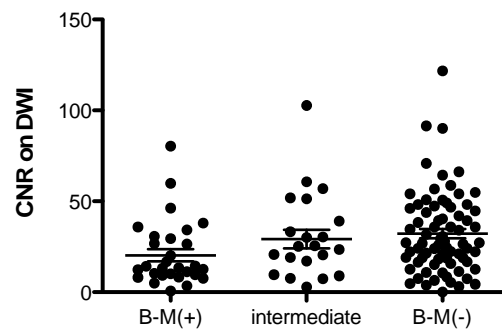


図 2 ADC

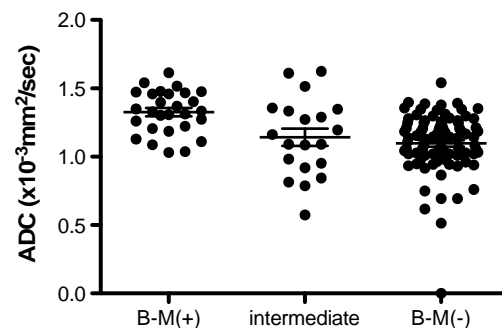


図3 EOB-MRI 肝細胞相 CNR

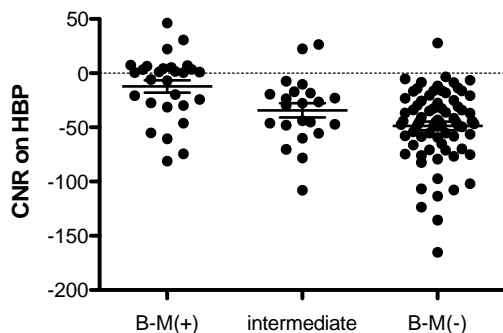
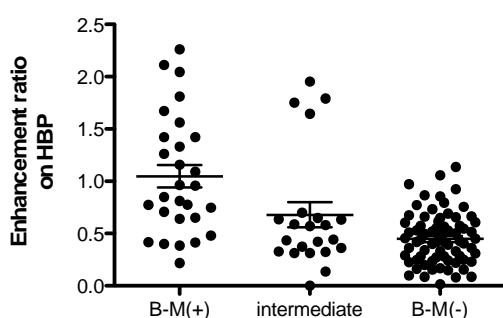


図4 EOB-MRI 肝細胞相 増強率



B-M(+): β -catenin 変異型, intermediate: 中間型, B-M(-): β -catenin 非変異型

結論として、 β -catenin 変異型肝細胞癌は OATP1B3 の発現が高く、EOB-MRI 肝細胞相で高い増強率を示すことが明らかとなった。また拡散強調像での信号強度が低く、ADC が高値という結果も得られた。これらの画像所見は、比較的悪性度が低いこの亜型の診断に有用であり、将来の個別化診療にも貢献するものと考えられる。

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10件)

1. Ozaki K, Matsui O, Kobayashi S, Minami T, Kitao A, Gabata T. Morphometric changes in liver cirrhosis: aetiological differences correlated with progression. Br J Radiol. 2016

Mar;89(1059): 20150896. doi:

10.1259/bjr.20150896. (査読あり)

2. 北尾 梓 (他10名、1番目). 肝腫瘍性病変の画像、病理、臨床 肝悪性腫瘍の画像診断: 肝細胞由来. 臨床画像 32(2):180-188,2016. (査読なし)
3. Yoneda N, Matsui O, Ikeno H, Inoue D, Yoshida K, Kitao A, Kozaka K, Kobayashi S, Gabata T, Ikeda H, Nakamura K, Ohta T. Correlation between Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging findings and OATP1B3 expression in chemotherapy-associated sinusoidal obstruction syndrome. Abdom Imaging. 2015;40:3099-103. doi: 10.1007/s00261-015-0503-z. (査読あり)
4. 北尾 梓 (他14名、1番目). 画像診断の診療への貢献 -CT/MRI を中心に-EOB-MRI と AFP による肝癌のサブタイプ分類およびその各種遺伝子発現パターン. 日独医報 60(1):71-78,2015. (査読なし)
5. 北尾 梓 (他2名、1番目). 最新肝臓学 肝細胞膜トランスポーター発現 (OATP1B3). 日本臨床 73(増刊号1):343-347,2015 (査読なし)
6. 北尾 梓 (他7名、1番目). 肝血行異常に伴う結節性病変:NRH を中心に. 画像診断 35(2):218-229,2015. (査読なし)
7. Wu Z, Matsui O, Kitao A, Kozaka K, Koda W, Kobayashi S, Ryu Y, Minami T, Sanada J, Gabata T. Hepatitis C related chronic liver cirrhosis: feasibility of texture analysis of MR images for classification of fibrosis stage and necroinflammatory activity grade. PLoS One. 2015;10:e0118297. doi:

- 10.1371/journal.pone.0118297. (査読あり)
8. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Sanada J, Koda W, Minami T, Inoue D, Yoshida K, Yamashita T, Yamashita T, Kaneko S, Takamura H, Ohta T, Ikeda H, Nakanuma Y, Kita R, Gabata T. Hepatocellular carcinoma with β -catenin mutation: Imaging and pathologic characteristics. *Radiology*. 2015;275:708-17. doi: 10.1148/radiol.14141315. (査読あり)
 9. 北尾 梓 (他 1 名、1 番目). 『前癌病変・早期肝癌』『進行肝細胞癌』『肝細胞癌治療後』. 腹部疾患画像アトラス (後関武彦編) P20-33, 2014, 羊土社、東京. (査読なし)
 10. 北尾 梓 (他 10 名、1 番目). 画像診断の進歩をふまえた原発性肝癌の鑑別. *病理と臨床* 32(12):1318-1325, 2014. (査読なし)
- [学会発表](計 16 件)
1. 北尾 梓. 肝細胞癌の多段階発癌. 第 35 回日本画像医学会. 2016 年 2 月 26 日. ステーションカンファレンス東京 (東京都千代田区)
 2. 北尾 梓, 他. 肝細胞癌の EOB-MRI 所見と癌抑制因子 HNF4 発現との相関. 第 20 回肝血流動態・機能イメージ研究会. 2016 年 2 月 5 日. 東京ビッグサイト(東京都江東区)
 3. Kitao A, et al. A tumor suppression factor HNF4 expression correlates with gadoteric acid enhanced MRI findings in hepatocellular carcinoma. 101th RSNA (Radiological Society of North America). Nov.29-Dec.4, 2015. McCormick Place (USA, Chicago)
 4. Kitao A, et al. Current status of imaging biomarker in hepatocellular carcinoma: from radioproteomics to radiogenomics. 101th RSNA (Radiological Society of North America). Nov.29-Dec.4, 2015. McCormick Place (USA, Chicago)
 5. 北尾 梓. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による肝細胞癌診断-分子病理学的背景に基づいた臨床的意義. 第 37 回大分肝臓疾患研究会. 2015 年 10 月 6 日. 大分オアシスタワーホテル (大分県大分市)
 6. 北尾 梓. リフレッシャーコース 1-3 肝良性腫瘍および類似病変の画像診断 肝血行異常に伴う結節性病変. 第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2015 年 10 月 2-4 日. アイーナ・いわて県民情報交流センター、マリオス・盛岡市民文化ホール (岩手県盛岡市)
 7. 北尾 梓, 他. β -catenin 変異型肝細胞癌の画像所見および病理学的特徴. 第 51 回日本肝臓研究会. 2015 年 7 月 23-24 日. 神戸国際会議場・ポートピアホテル (兵庫県神戸市)
 8. Kitao A, et al. Imaging and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma with β -catenin mutation. The 6th asia pacific primary liver cancer expert meeting Apple. 2015 年 7 月 3-5 日. ハイアットリージェンシー大阪(大阪府大阪市)
 9. Kitao A, et al. Imaging and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma with β -catenin mutation. 5th Asian Congress of Abdominal Radiology (ACAR). 2015 年 6 月 19-21 日. アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)
 10. 北尾 梓, 他. 肝細胞癌の EOB-MRI 所見と HNF4A 発現との相関. 第 74 回日本医

- 学放射線学会総会. 2015 年 4 月 16-19 日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
11. 北尾 梓. 肝細胞癌の MRI. 1st Radiology Today in OKAYAMA. 2015 年 1 月 31 日. 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
 12. Kitao A, et al. Correlation between gadoxetic acid enhanced MR imaging and molecular/genetic background of hepatocellular carcinoma: Implication for radiogenomics. 100th RSNA (Radiological Society of North America). Nov.28-Dec.3, 2014. McCormick Place (USA, Chicago)
 13. Kitao A, et al. Imaging and biological characteristics of hepatocellular carcinoma with -catenin mutation. 100th RSNA (Radiological Society of North America). Nov.28-Dec.3, 2014. McCormick Place (USA, Chicago)
 14. 北尾 梓. ランチョンセミナー:肝細胞癌の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI : Radiogenomics の可能性. 第 50 回日本医学放射線学会 秋季臨床大会. 2014 年 9 月 27 日. 神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市)
 15. 北尾 梓, 他. シンポジウム: 早期肝細胞癌の基礎・診断・治療・予後 肝癌多段階発癌と早期肝癌の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 所見: 分子病理学的背景からの考察. 第 50 回日本肝癌研究会. 2014 年 6 月 5 日. 国立京都国際会館(京都府京都市)
 16. 北尾 梓, 他. -catenin 変異型肝細胞癌の画像所見および組織学的特徴の検討. 第 73 回日本医学放射線学会総会. 2014 年 4 月 10-13 日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

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