

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10354

研究課題名(和文)肝細胞癌の分子・遺伝子的亜分類に基づいたradiogenomics

研究課題名(英文)Radiogenomics of hepatocellular carcinoma based on molecular and genetic classification

研究代表者

北尾 梓(Kitao, Azusa)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：20608690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌のうち予後良好な亜型である  $\beta$ -catenin活性化型では、hepatocyte nuclear factor4 の共発現がある場合にOATP1B3の発現が増加し、Gd-E0B-DTPA造影MRI肝細胞相での増強率の上昇が認められた。またP53変異型肝細胞癌では血清腫瘍マーカーが高値で組織学的に低分化型が多く、術後生存率が低いことから、悪性度の高い亜型と考えられた。画像所見の特徴として、dynamic CT動脈相での腫瘍内の拡張した動脈構造、EOB-MRI肝細胞相における腫瘍/肝信号強度比の低下が有意に認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌の分子遺伝子発現が画像診断により推測することができれば、侵襲的な組織採取を行わずに悪性度や予後の推測が可能となり、個別化診療の時代において重要な役割を果たすものと考えられる。

研究成果の概要(英文)： $\beta$ -catenin activated HCC showed increased enhancement ratio in the hepatobiliary phase of Gd-E0B-DTPA enhanced MRI in case of co-expression of hepatocyte nuclear factor (HNF) 4. Co-expression of  $\beta$ -catenin and HNF4 would be the main mechanism inducing both OATP1B3 expression and less aggressive biological natures in this subtype of HCC. P53 mutated HCC showed significantly higher level of serum tumor markers, poorer differentiation grade and poorer survival rate after resection. Imaging features of intra-tumoral dilated arteries in the arterial phase of dynamic CT, and low signal intensity ratio in the hepatobiliary phase of EOB-MRI would be the independent predictors of this aggressive subtype.

研究分野：放射線診断

キーワード：肝細胞癌 Radiogenomics Dynamic CT Gd-E0B-DTPA造影MRI

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌には多数の遺伝子変異が確認されており、そのパターンによりいくつかの亜型に分類されることが報告されている。それぞれの亜型は生物学的悪性度や予後が異なり、その結果適切な治療法も異なってくる。分子・遺伝子情報は侵襲的な組織採取でしか得られず、また生検では病変全体の評価が困難という限界があったが、その欠点をカバーする方法として、画像診断が注目されている。客観性・再現性・定量性のある画像情報と、分子・遺伝子発現との関連を明らかにし、悪性度診断・治療効果予測・予後予測などを行う手法 (radiogenomics) は今後の個別化診療において重要な役割を果たすものと考えられる。肝細胞癌における radiogenomics にはいくつかの報告があるものの、臨床への応用は十分には進んでいないのが現状である。

肝細胞癌において、肝特異性造影剤 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相 (以後 EOB-MRI) は、肝細胞膜トランスポーター-organic anion transporting polypeptide1B3 (OATP1B3) 発現を間接的に反映した一種の分子イメージングと考えられている。OATP1B3 発現の背景には癌抑制因子 hepatocyte nuclear factor (HNF) 4 や  $\beta$ -catenin が関与していると報告されており、EOB-MRI がこれらの分子マーカーや遺伝子発現を反映する可能性が高いと推測される。EOB-MRI のみならず、dynamic CT など複数の画像所見を組み合わせることでより精度の高い亜型推測が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では外科的切除された肝細胞癌を対象として各種分子・遺伝子発現により亜型に分類し、各亜型での臨床像、病理組織像ならびに画像所見の特徴を解析する。各亜型を画像により非侵襲的に推測できることを示し、悪性度や予後の予測、将来的には治療の適応決定までを可能にするための土台を確立することが本検討の目的である。

3. 研究の方法

(1)  $\beta$ -catenin 活性化型肝細胞癌における HNF4 の共発現が Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相における増強率や OATP1B3 発現、病理所見に与える影響についての検討

外科的切除された肝細胞癌 196 結節を対象とし、免疫染色にて  $\beta$ -catenin・HNF4 共発現群とその他の群とに分類した。EOB-MRI 肝細胞相における信号増強率、OATP1B3 発現、腫瘍分化度について各群で評価した。

(2) P53 変異型肝細胞癌の画像所見の特徴の検討

外科的切除された肝細胞癌 173 結節を対象とし、P53 免疫染色にて核発現を示す 28 結節と発現が認められない 145 結節とに分類した。画像所見および臨床所見、病理所見、予後の解析を行った。

4. 研究成果

(1)  $\beta$ -catenin ならびに HNF4 を共発現している肝細胞癌では他群と比較して OATP1B3 の発現が高く、肝細胞相での信号増強率も有意に高値を示し(図 1)、腫瘍分化度も高いという結果が得られた。つまり肝細胞癌では  $\beta$ -catenin と HNF4 の両者が発現することにより OATP1B3 の発現が促進され、その結果として EOB-MRI 肝細胞相での増強率が増加している可能性が考えられた。また文献的には  $\beta$ -catenin と HNF4 との相互作用により肝細胞癌における上皮間葉間移行や幹細胞様形質発現を抑制するという報告も認められており、OATP1B3 陽性 (肝細胞相高信号) 肝細胞癌の生物学的悪性度低下にも関与していると考えられた。(文献 1)

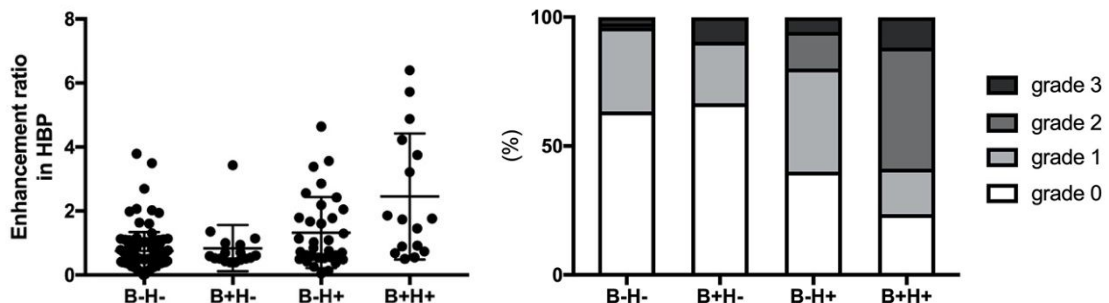


図 1.  $\beta$ -catenin と HNF4 の発現パターンと肝細胞相における増強率と OATP1B3 発現

(2) P53 変異型肝細胞癌では血清 AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II の値がいずれも高値であり、組織学的に低分化型が多いことが明らかとなった。P53 変異型肝細胞癌では dynamic CT 動

脈相での造影不良域、腫瘍内の拡張した動脈構造、EOB-MRI 肝細胞相における腫瘍/肝信号強度比の低下、腫瘍辺縁の不整像、腫瘍周囲の淡い低信号領域が有意に認められた。多変量解析では、腫瘍内の拡張した動脈構造と肝細胞相における信号強度比の低下が P53 変異と有意な相関を示した(図 2)。また術後生存率は P53 変異型肝細胞癌で有意な低下が認められた。予後不良な亜型である P53 変異型肝細胞癌の推測に、上記のような画像所見が有用と考えられた。

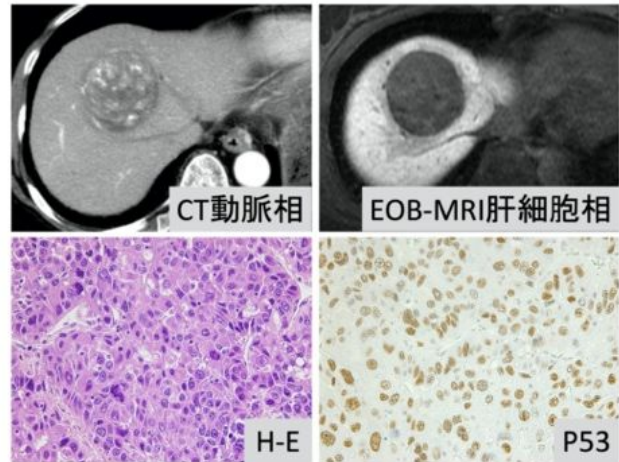


図 2. P53 変異型肝細胞癌の画像および病理所見

今後の展望として、肝細胞癌の分子遺伝子発現が画像診断により推測することができれば、侵襲的な組織採取を行わずに悪性度や予後予測が可能となる。分子標的治療や遺伝子治療が普及していく個別化診療の時代におけるイメージングバイオマーカーとして重要な役割を果たすものと考えられる。

#### 引用文献

Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of  $\beta$ -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 48(2):205-216,2018

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, Inoue D, Ogi T, Yoshida K, Gabata T	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Gadoxetic acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur Radiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00330-020-06687-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoneda N, Matsui O, Kobayashi S, Kitao A, Kozaka K, Inoue D, Yoshida K, Minami T, Koda W, Gabata T	4. 巻 37
2. 論文標題 Current status of imaging biomarkers predicting the biological nature of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol	6. 最初と最後の頁 191-208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-019-00817-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, Minami T, Inoue D, Yoshida K, Yamashita T, Yamashita T, Kaneko S, Takamura H, Ohta T, Ikeda H, Sato Y, Nakanuma Y, Harada K, Kita R, Gabata T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of $\beta$ -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 205-216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.12911.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kita R, Kozaka K, Kobayashi S, Gabata T	4. 巻 211
2. 論文標題 Differentiation between hepatocellular carcinoma showing hyperintensity on the hepatobiliary phase of gadoxetic acid enhanced MRI and focal nodular hyperplasia by CT and MRI	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Roentgenology	6. 最初と最後の頁 347-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2214/AJR.17.19341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 北尾 梓, 松井 修, 米田憲秀, 小坂一斗, 小林 聡, 香田 渉, 南 哲弥, 井上 大, 吉田耕太郎, 蒲田敏文
2. 発表標題 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 読影のコツと注意点
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北尾 梓, 松井 修, 米田憲秀, 小坂一斗, 小林 聡, 山下太郎, 山下竜也, 金子周一, 原田憲一, 蒲田敏文
2. 発表標題 肝細胞癌の画像バイオマーカーとしてのEOB-MRI
3. 学会等名 第54回肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北尾 梓, 松井 修, 米田憲秀, 喜多竜一, 小坂一斗, 小林 聡, 蒲田敏文
2. 発表標題 EOB-MRI肝細胞相高信号肝細胞癌と限局性結節性過形成との鑑別
3. 学会等名 第54回肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北尾 梓
2. 発表標題 Diagnosis of hypervascular hepatocellular carcinoma by EOB-MRI -Detection, characterization and as an imaging biomarker-
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Azusa Kitao, Osamu Matsui, Norihide Yoneda, Kazuto Kozaka, Satoshi Kobayashi, Wataru Koda, Dai Inoue, Hiroyuki Aburano, Takahiro Ogi, Kotaro Yoshida, Toshifumi Gabata
2. 発表標題 Gadoxetic acid enhanced MRI for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: Knack and pitfalls
3. 学会等名 104th Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Azusa Kitao, Osamu Matsui, Norihide Yoneda, Kazuto Kozaka, Satoshi Kobayashi, Wataru Koda, Dai Inoue, Hiroyuki Aburano, Takahiro Ogi, Kotaro Yoshida, Toshifumi Gabata
2. 発表標題 Imaging of hepatic periportal lesions and perivenous lesions
3. 学会等名 104th Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 51.北尾 梓, 米田憲秀, 小坂一斗, 小林 聡, 松井 修, 蒲田敏文
2. 発表標題 肝細胞癌自然退縮の画像所見の検討
3. 学会等名 第25回肝血流動態・機能イメージ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A Kitao, Matsui O, Yoneda N, Kita R, Kozaka K, Kobayashi S, Gabata T
2. 発表標題 Differentiation between hepatocellular carcinoma showing uptake of gadoxetic acid and focal nodular hyperplasia
3. 学会等名 European Congress of Radiology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 A Kitao, Matsui O, Yoneda N, Kita R, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, Minami T, Inoue D, Ogi T, Yoshida K, Gabata T
2. 発表標題 Gadoxetic acid-enhanced MR imaging reflects coactivation of $\beta$ -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 in HCC
3. 学会等名 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北尾 梓、松井 修、米田憲秀、小坂一斗、小林 聡、蒲田敏文
2. 発表標題 OATP 1 B3陽性 (EOB-MRI肝細胞相高信号) 肝細胞癌のCT/MRI所見の特徴の再検討
3. 学会等名 第53回日本肝癌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北尾 梓、松井 修、米田憲秀、小坂一斗、小林 聡、吉田耕太郎、井上 大、南 哲弥、香田 渉、蒲田敏文
2. 発表標題 OATP1B3陽性肝細胞癌の画像所見の特徴
3. 学会等名 第76回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北尾 梓
2. 発表標題 肝発癌のバイオマーカーとしてのEOB-MRI
3. 学会等名 第76回日本医学放射線学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北尾 梓, 松井 修, 米田憲秀, 小坂一斗, 小林 聡, 香田 渉, 井上 大, 吉田耕太郎, 蒲田敏文
2. 発表標題 異型結節、早期肝細胞癌、小型早期肝細胞癌の画像所見の特徴：病理像との対比
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Azusa Kitao, Norihide Yoneda, Kazuto Kozaka, Satoshi Kobayashi, Osamu Matsui, Toshifumi Gabata
2. 発表標題 Imaging characteristics of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 European Society of Gastrointestinal Abdominal Radiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北尾 梓、松井 修、米田憲秀、小坂一斗、小林 聡、蒲田敏文
2. 発表標題 異型結節、早期肝細胞癌、小型高分化型肝細胞癌の画像所見の検討
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北尾 梓.
2. 発表標題 肝細胞癌の画像バイオマーカーとしてのEOB-MRI
3. 学会等名 第33回JCRミッドウィンターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	蒲田 敏文  (Gabata Toshifumi)  (00169806)	金沢大学・医学系・教授   (13301)	
研究 分担者	原田 憲一  (Harada Kenichi)  (30283112)	金沢大学・医学系・教授   (13301)	