

肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発

研究代表者: 有井 滋樹(東京医科歯科大学大学院)

肝細胞癌による死亡者は全世界で年間推定約50-100万人と癌死亡の第5-6位であり、我が国においても男性癌死亡の第4位、女性では第6位を占めている。肝細胞癌の特徴はその大多数がウイルス慢性肝障害を母地として発生することであり、肝炎ウイルスの汚染地帯である中国をはじめとするアジアが多発国である。ところが、従来、発生の少なかった米国でC型肝炎ウイルスの蔓延の結果、肝細胞癌患者が著増し、数年以内に多発国の我が国を追い越すと予測されている。

研究の背景と目的

年間約4万人が死亡している肝疾患は我が国の国民病ともいえ、その多くが肝細胞癌である。ハイリスクグループが明らかな疾病にもかかわらず、適切な治療時期を失した患者も多く、より精緻で効率の良い早期診断法の開発が喫緊の課題である。早期診断に有用な方法は肝細胞癌特異的な腫瘍マーカーを血液検査で測定することと非侵襲的画像検査である。前者では早期の段階で陽性となる腫瘍マーカーが必要とされるが、現在のAFP、PIVKA-IIとも早期の段階での陽性率は十分とはいえない。また、発癌が予測できる新たなマーカーの発見も重要である。後者の画像検査では小型肝細胞癌の検出に優れていることが不可欠であるが、まだ不十分である。また、早期肝細胞癌は一般に乏血性腫瘍であり、このような場合にはとくに検出力、質的診断が困難であり、現在の診断アルゴリズムの弱点になっている。

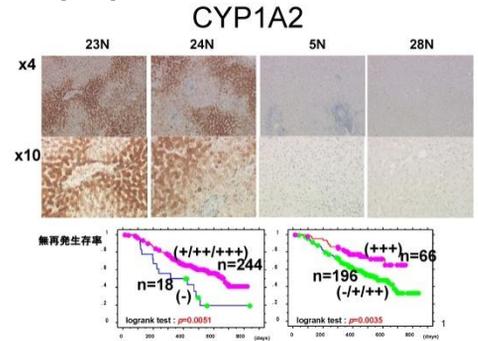
本研究では分子マーカー測定と画像診断的手法により肝細胞癌早期発見システムを開発することを目的とする。

研究の成果

I. 分子マーカー

網羅的遺伝子解析により候補遺伝子を抽出し、異なった母集団のサンプルの免疫染色によりvalidationを行った結果、再発に関与する分子として背景肝(非癌部)におけるCYP1A2を同定した。図1に示すように低発現症例では再発率が高い。また図2に示すように背景肝由来のマーカーであることから、発癌予知マーカーとも考えられる。CYP1A2は酸化ストレスによって発現が抑制され、CYP1A2ノックアウトマウスでは酸化ストレスが亢進するなどの報告がある。したがって、CYP1A2の発現低下は酸化ストレスが組織に蓄積していること、すなわち、酸化ストレスに曝され発癌ポテンシャルが高まっていることを示唆する。

[図1]



II. 画像診断

(1) Gd-EOB-DTPA 造影MRIは従来のdynamic CT, dynamic MRIよりも癌の検出力において優れていることが明らかとなった。

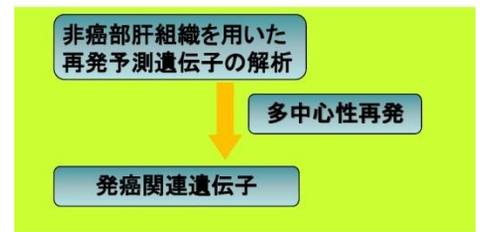
(2) 従来の画像診断の弱点であった乏血性高分化肝細胞癌あるいは早期肝細胞癌の検出能でもGd-EOB-DTPA造影MRIが他の診断法に比べて優れていること、異型結節と早期肝細胞癌の鑑別診断には限界があるが、肝細胞相で明瞭な低信号を示す1cm以上の結節は早期肝細胞癌の可能性が高いことが明らかとなった。

(3) 造影超音波検査はターゲットとした結節についてはEOB-MRIを凌ぐ診断能を有するが全体の評価ではEOB-MRIに及ばないことが示された。

以上の結果から図3に示す診断アルゴリズムを作成した。

[図2]

新たな分子マーカーの同定



今後の課題と展望

本研究により肝組織におけるCYP1A2の発現が発癌にかかわるといふ知見を得たが、多くの症例による一層の検証が必要である。また、早期診断に有用な血清マーカーを発見することはできなかったが、今後も続けて研究すべき重要なテーマである。早期画像診断についてはアルゴリズムを提唱することができた。臨床現場で活用され、問題点についても指摘されることを望む次第である。

[図3]

