

200831019A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 有井 滋樹

平成21（2009）年3月

目次

I. 総括研究報告

- 研究代表者 有井 滋樹 [東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科 教授]
「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」…………… 1

II. 分担研究報告

1. 研究分担者 松井 修 [金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授]…………… 17
2. 研究分担者 佐田 通夫 [久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授]…………… 23
切除肝癌の病理学的特徴と腫瘍肉眼型
3. 研究分担者 青柳 豊 [新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授]…………… 27
高感度測定法による AFP、AFP-L3 および PIVKA II の臨床的有用性の評価
4. 研究分担者 田中 博 [東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部 教授]…………… 33
パスウェイおよび遺伝子ネットワークを用いたマイクロアレイデータの解析手法に関する研究
5. 研究分担者 森安 史典 [東京医科大学 消化器内科 教授]…………… 35
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝癌診断における有用性
6. 研究分担者 川崎 誠治 [順天堂大学肝胆膵外科 教授]…………… 37
肝細胞癌に対する肝移植の適応に関する画像情報を基にした基準の限界と、
新しい基準の提唱：ミラノ基準の再検討に関する研究
7. 研究分担者 角谷 眞澄 [信州大学 画像医学講座 教授]…………… 41
8. 研究分担者 泉 並木 [武蔵野赤十字病院 副院長・消化器科部長]…………… 43
腫瘍内蛋白（分子マーカー）発現からみた肝細胞癌の悪性度診断：
ラジオ波焼灼術後の再発や長期予後からみた検討
9. 研究分担者 高山 忠利 [日本大学医学部 消化器外科 教授]…………… 47
10. 研究分担者 國土 典宏 [東京大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科 教授]…………… 49
肝細胞癌患者に対するソナゾイドを用いた肝切除術中造影超音波の臨床的有用性の検討
11. 研究分担者 稲澤 諒治 [東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝 教授]…………… 57
12. 研究分担者 山本 雅一 [東京女子医科大学 消化器外科 教授]…………… 61

13. 研究分担者 飯島 尋子 [兵庫医科大学 超音波センター・内科学肝胆膵科 教授]	63
14. 研究分担者 佐賀 恒夫 [放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター 分子病態イメージング研究グループ・グループリーダー]	65
EGFR を標的とする肝細胞がんイメージングの基礎研究	
15. 研究分担者 坂元 亨宇 [慶應義塾大学 医学部病理学教室 教授]	69
包括的分子解析に基づく新規早期発見マーカーの開発に関する研究	
16. 研究分担者 井本 逸勢 [東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝 准教授]	73
17. 研究分担者 田中 真二 [東京医科歯科大学情報処理センター 特任准教授]	77
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
IV. 研究成果の刊行物・別刷(抜粋)	99

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

総括研究報告書

「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 大学院医歯学総合研究科 肝胆膵・総合外科 教授

研究要旨：症例が順調に集積されており、これをもとに表記課題に取り組んでいる。分子マーカーについては切除標本の網羅的遺伝子解析と臨床・病理的解析から発生、進展、悪性度などに関与する候補分子を得た。今後、それらから臨床上有用な分子を絞り込む予定である。画像診断についてはEOB-MRI、造影超音波検査が他の診断法よりも結節検出能に優れていた。今後、これら新規画像診断による早期診断、さらには分化度診断、悪性度判定などを含む詳細な質的診断の確立に取り組む予定である。

分担研究者

松井 修（金沢大学）
佐田 通夫（久留米大学）
青柳 豊（新潟大学）
田中 博（東京医科歯科大学）
森安 史典（東京医科大学）
川崎 誠治（順天堂大学）
角谷 眞澄（信州大学）
泉 並木（武蔵野赤十字病院）
高山 忠利（日本大学）
國土 典宏（東京大学）
稲澤 譲治（東京医科歯科大学）
山本 雅一（東京女子医科大学）
飯島 尋子（兵庫医科大学）
佐賀 恒夫（放射線医学総合研究所）
坂元 亨宇（慶応義塾大学）
井本 逸勢（東京医科歯科大学）
田中 真二（東京医科歯科大学）

A.研究目的

年間約4万人が死亡している肝疾患は我が国の国民病であり、その多くがウイルス性慢性肝障害を基盤とする肝細胞癌（肝癌）である。高危険群が明らかになりつつあるが、適切な治療時期を失した患者も多く、より精緻で効率のよい早期診断法の開発が喫緊の課題である。本研究では分子マーカーと画像診断的手法により臨床に有用な肝癌早期発見システムを構築することを目的とする。

B.研究方法

(1)分子マーカーによる早期発見システムの開発

1. 腫瘍マーカーによる複合的早期発見システムの開発；腫瘍マーカーAFP、AFP-L3、PIVKA-IIに加え、Glypican-3、

VEGF、Angiopoietin-2、IGF-II、TGF- β 1、Osteopontinの血清蛋白のデータを蓄積する。これらを基盤として、複合的早期発見システムを開発する。

2. 包括的分子解析に基づく新規早期発見マーカーの開発

臨床検体を用いて、包括的微小ゲノム情報解析、cDNAマイクロアレイ解析などを行ない、早期肝癌に特異的な分子マーカーを同定する。得られたマーカーを治療対象とする分子標的治療の可能性を評価する。

(2) 早期画像診断システムの開発

1. 新しい肝癌スクリーニング法の開発

慢性肝疾患患者に対して、安全・非侵襲的で、比較的安価で、簡便な肝癌スクリーニング法を開発しsuper high risk groupを特定する。

2. 精緻な質的診断の開発

造影超音波法、EOB-MRI画像の精緻な質的診断の開発に加え、(1)2.によって見出された新規分子マーカーおよび代謝異常を標的とした分子イメージングの開発により、早期画像診断システムを構築する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、事前に患者に対して十分なインフォームドコンセントを交わし、標本データの匿名化と孤立化によりプライバシーの完全な保護を図る。「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する指針」その他を遵守する。また遺伝子研究に際しては科学技術会議生

命倫理委員会「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」を遵守するとともに、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日 文部科学省、厚生労働省、経済産業省 告示）及び平成13年3月29日 12 文科振第266号文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、倫理委員会の審査を経て実施する。既に全施設での倫理委員会の承認が得られ、症例の蓄積が始まっている。

C. 研究結果

我々は約6ヶ月で既に約200例の早期肝癌症例を登録しており、予定の300症例は達成可能と考えられる。以下、分子マーカーおよび画像診断の解析により、様々な新しい知見が得られている。

(1) 分子マーカーによる早期発見システムの開発

腫瘍マーカーAFP、AFP-L3、PIVKA-IIに加え、Glypican-3、VEGF、Angiopoietin-2、IGF-II、TGF- β 1、Osteopontinの血清蛋白ELISA解析を開始し、平成20年12月中に80例の結果が得られる。外科手術症例の切除標本を用いた研究では、高精度CGHマイクロアレイによる包括的微小ゲノム情報解析、およびcDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析のpilot test analysisを行なった。その結果、肝癌の進展、悪性度を予測する新規分子マーカー候補を同定することに成功した。

この分子を標的とした特異的阻害剤が既に開発されており、本研究により早期発見の分子マーカーのみならず、肝癌の新しい予防治療の開発へと発展できる可能性が得られたことは特筆すべきである。また、早期肝癌で特異的に発現する2種類の分子マーカー候補を検出し、幹細胞と高い関連性を認めており、発癌メカニズムの解析を進めている。

(2) 早期画像診断システムの開発

画像解析では、Gd-EOB-DTPA (EOB) 造影MRIのファントム実験にて、従来の細胞外液性造影剤と造影能を比較した至適撮像条件の検討を終了した。EOB造影MRI(EOB-MRI)については他の従来型のCT, MRIと比較して結節検出力が優れていることが明らかとなった。質的診断能についてはEOB-MRIのみで得られた小結節を経過観察して検証する試みを開始している。さらにはEOB-MRIの画像所見が従来型の画像所見よりも詳細に腫瘍の性状を表現するか否かについて解析するために切除標本・生検標本から得られた情報との照合をすすめている。また、癌細胞のレセプター分子を標的としたイメージング開発を進めている。さらに、Perflubutaneを用いた造影超音波検査によって、肝癌の血流動態、血管構築、腫瘍形態、肝組織の微小循環の可視化について精緻で詳細なデータを蓄積している。現在 pilot test analysisとして、病理組織像との比較に

より、①肝癌の血流動態が3パターンに分類され癌分化度と有意に相関すること、②腫瘍形態を明瞭に描出し周囲組織や血管への浸潤能を示すという新しい知見を得ており、非侵襲的画像検査によって癌の悪性度、進展様式を予測できる結果に高い期待が集まっている。

D. 考察

(1) 分子マーカーによる早期発見システムの開発: AFP, PIVKA-IIについてはすでにその有用性が確立しているが、これらを補完、あるいは凌駕するマーカーの探索を行っている。まづは最近の文献からいくつかの候補マーカーを抽出し血液サンプルを用いて治療前後の推移を含めて測定し、その有用性を検証している。本年度中には結論が得られる予定である。新規の分子マーカーについては、単に診断的意義のみではなく、早期発見、悪性度判定、予後予測などへの活用を意図して探索している。切除標本を用いたcDNAマイクロアレイ、高精度CGHマイクロアレイの結果、多くの候補遺伝子・分子が同定された。これらから真に有用な分子を絞り込む必要があるが、結果の項で述べたようにいくつかの分子に期待を寄せて、さらに詳細な解析をすすめている。また、これらの研究の波及効果として新たな分子標的薬の開発にも着手している。また、血液サンプルから測定される新規分

子マーカーが希求されることであり、これについては分泌タンパクの検索をすすめている。

(2) 早期画像診断システムの開発：EOB-MRIの優れた結節検出力を確認することができた。現在の最も重要な課題はその質的診断能を明らかにすることである。これを解決する一つの方法としては従来法では発見されず、EOB-MRIのみで発見された結節の臨床的・病理学的性状を解析することであり、そのためにこれら結節を経過観察しその変化を追求する。あと一つの方法はEOB-MRIの画像所見と生検・切除標本で得られた所見を照合することである。これらの研究により、EOB-MRIの意義が明らかにされるであろう。造影超音波もB-モード超音波検査に比べて微小結節の検出に優れ、その血管相は他の画像診断法に比べて腫瘍内血流・血管構築の描出に勝っている。クーパー相と血管相を組み合わせることにより、存在診断、悪性度予測、微小脈管浸潤同定などを含んだ詳細な質的診断に貢献することが期待される。次世代の画像として分子イメージングに期待が寄せられる。まだ基礎研究のレベルであるが、本研究において行われる分子マーカーの探索と組み合わせることにより新たな手法の開発を計っている。

E. 結論

予定通り順調に症例の集積が行われた。分子マーカーの開発については肝

癌の発生や進展などに関する新規の分子が同定されつつあり、早期診断、悪性度判定への有用性が期待される。画像診断についてはEOB-MRI、造影超音波検査が優れた結節検出力を有していることが明らかにされるとともに、詳細な質的診断の可能性が示唆された。また、造影超音波検査では腫瘍血管の描出に優れ、質的診断に新たな展開が期待された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

有井 滋樹

1) Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res*, 2008; 38(9):886-95.

2) Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Okanoue T. CREB3L4, INTS3, and SNAPAP are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogene*, 2008; 180(1):30-6.

3) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami

M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma. *Cancer Letter*, in press.

4) Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry.

Genes Chromosomes Cancer, in press.

松井 修

1) Matsui O, Gabata T, Kobayashi S. Optimal imaging of hepatic mass lesions. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008;23:1466-1468.

2) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Matsui O. Usefulness of Cone-Beam Computed Tomography During Ultrasensitive Transcatheter Arterial Chemoembolization for Small Hepatocellular Carcinomas that Cannot be Demonstrated on Angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008 Dec 9. [Epub ahead of print]

3) Miyayama S, Mitsui T, Zen Y, Sudo Y, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sanada T, Notsumata K, Tanaka N, Matsui O. Histopathological findings after ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2008 Nov 25. [Epub ahead of print]

4) Shinmura R, Matsui O, Kadoya M, Kobayashi S, Terayama N, Sanada J, Demachi H, Gabata T. Detection of hypervascular malignant foci in borderline lesions of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic multi-detector row CT, dynamic MR imaging and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Eur Radiol*, 2008;18:1918-1924.

5) Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, Ryu Y, Takata H, Takeda T, Aburano H, Shigenari N. Detection of hepatocellular carcinoma by CT during arterial portography using a cone-beam CT technology: comparison with conventional CTAP. *Abdom Imaging*, 2008 Mar 29. [Epub ahead of print]

佐田 通夫

1) Ishida Y, Nagamatsu H, Koga H, Yoshida H, Kojiro M, Sata M. Hepatocellular carcinoma with a "nodule-in-nodule" appearance reflecting an unusual dilated pseudoglandular structure. *Intern Medicine*, 2008;47:1215-1218.

2) Fukumori K, Yano Y, Sumie S, Kuwaki K, Yamashita F, Tanaka M, Sata M. Transarterial chemoembolization as salvage therapy after unsuccessful hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Mol Med Report*, 2008;1:521-524.

3) Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, Watanabe Y, Kojiro M, Sata M. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol*, 2008;15:1375-1382.

4) 黒松亮子、安東栄治、高田晃男、福嶋伸良、住江修治、佐田通夫。初発肝癌と再発肝癌の再発、予後の比較と治療法選択。消化器科 2008;47:97-104

5) 田中正俊、佐田通夫。RFA:経皮的ラジオ波焼灼治療 小切開したラジオ波焼灼療法。映像情報Medical 2008;20:696-699

青柳 豊

1) Tsuchiya A, Heike T, Baba S, Fujino H, Umeda K, Matsuda Y, Nomoto M, Ichida T, Aoyagi Y, Nakahata T. Sca-1+ endothelial cells (SPECs) reside in the portal area of the liver and contribute to rapid recovery from acute liver disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 ,(365)595-601

2) Watanabe T, Soga K, Hirono H, Hasegawa K, Shibasaki K, Kawai H, Aoyagi Y. Features of hepatocellular

carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 14;15(2):231-9.

3) Kurita S, Ohkoshi S, Yano M, Yamazaki K, Suzuki K, Aoki YH, Matsuda Y, Wakai T, Shirai Y, Ichida T, Aoyagi Y. Progression of hypermethylation of the p16(INK4A) gene from normal liver to nontumorous liver and hepatocellular carcinoma: an evaluation using quantitative PCR analysis. *Dig Dis Sci*. 2009 Jan;54(1):80-8.

4) Tamura Y, Yamagiwa S, Aoki Y; Kurita S, Suda T, Ohkoshi S, Nomoto M, Aoyagi Y. Serum alpha-fetoprotein levels during and after interferon therapy and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. in press.

田中 博

1) Yasen M, Mizushima H, Mogushi K, Obulhasim G, Miyaguchi K, Inoue K, Nakahara I, Ohta T, Aihara A, Tanaka S, Arii S, Tanaka H. Expression of Aurora B and alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and adjacent tissue. *Cancer Sci*. in press.

2) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with

macrovascular invasion-negative hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. in press.

森安 史典

1) Liu GJ, Moriyasu F, Hirokawa T, Rexiati M, Yamada M, Imai Y. Optical microscopic findings of the behavior of perflubutane microbubbles outside and inside Kupffer cells during diagnostic ultrasound examination. *Invest Radiol*, 2008;43: 829-36.

2) Shiraishi J, Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, Doi K. Computer-aided diagnosis for the classification of focal liver lesions by use of contrast-enhanced ultrasonography. *Med Phys*, 2008;35:1734-46.

3) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, Metoki R, Yamada M, Imai Y, Iijima H. Analysis of morphological vascular changes of hepatocellular carcinoma by microflow imaging using contrast-enhanced sonography. *Hepatol Res*, 2008;38:790-9.

4) 山田昌彦, 森安史典. 【最新の肝胆膵の3Dイメージ】 肝臓の造影超音波3Dイメージから4Dイメージ. 胆と膵, 2008;29:1173-1180.

5) 今井康晴, 佐野隆友, 村嶋英学, 市村茂輝, 平良淳一, 目時亮, 杉本勝俊, 古市好宏, 山田昌彦, 中村郁夫, 森安史典. 【ソナゾイドを用いた肝腫瘍の造影超音波検査】 レボピストとの比較 肝腫瘍のソナゾイド造影超音波検

査 レボピストとの比較. *Rad Fan*, 2008;6:29-31.

6) 脇英彦, 東浦晶子, 山平正浩, 肥塚明日香, 柴田陽子, 橋本眞里子, 吉川昌平, 池田直人, 西口修平, 佐々木俊一, 森安史典, 飯島尋子. 【ソナゾイドを用いた肝腫瘍の造影超音波検査】 Sonazoidによる肝動脈、門脈、肝静脈、肝実質のTime Intensity Curveの検討. *Rad Fan*, 2008;6:9-10.

7) 光法雄介, 田中真二, アディクリスナ・ラマ, 吉武健一郎, 松村聡, 村形綾乃, 藍原有弘, 野口典男, 工藤篤, 黒川敏昭, 中村典明, 有井滋樹, 飯島尋子, 森安史典. 【ソナゾイド造影超音波検査の進歩】 ソナゾイド造影超音波検査の治療支援 肝切除術における術中造影超音波の有用性. *INNERVISION*, 2008;23:41-48.

8) 齋藤和博, 西尾龍太, 柿崎大, 徳植公一, 荒木洋一, 勝山宏章, 目時亮, 森安史典. 【Step up MRI 2008 多様化するアプリ&技術の進歩】 ここまできた造影MRI & MRA Gd-EOB-DTPA(EOB・プリモピスト)の臨床応用. *INNERVISION*, 2008;23:21-23.

9) 森安史典. 【肝がん撲滅へ向けて】 肝がんの診断・治療の現状と最近の進歩 超音波診断. *綜合臨床*. 2008;57:1738-1749.

10) 森安史典. 【Sonazoid造影超音波検査の現状と未来】 造影超音波の基礎. *映像情報*. 2008;40:495-503.

11) 光法雄介, 田中真二, 松村聡, 村形綾乃, 藍原有弘, 平良薫, 工藤篤, 中村典明, 伊東浩次, 有井滋樹, 飯島尋子, 森安史典. Contrast-Enhanced US Imaging ソナゾイドによる造影超音波検査のノウハウ 術中ソナゾイド造影超音波のポイント.

INNERVISION,2008;23:76-77.

12) 森安史典. 【肝癌診療の最近の進歩と問題点】 診断の進歩と問題点 超音波診断. *外科治療*,2008;98:118-132.

13) 飯島尋子, 斉藤正紀, 吉川昌平, 東浦晶子, 脇英彦, 森安史典, 西口修平. 【肝脂肪沈着の病態と画像 肝脂肪沈着の臨床】 Non-alcoholic Fatty Liver Disease(NAFLD)の造影超音波診断. *肝胆膵画像*,2008;10:53-57

川崎 誠治

1) Konishi N, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Miwa K, Kawasaki S. Impact of a left lobe graft without modulation of portal flow in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Am J Transpl*,2008; Jan;8(1) 170-174.

2) Ishizaki Y, Yoshimoto J, Sugo H, Miwa K, Kawasaki S. Hepatectomy using traditional Péan clamp-crushing technique under intermittent Pringle maneuver. *Am J Surg*,2008; Sep;196(3):353-357.

角谷 眞澄

1) 上田和彦, 山田 哲, 渡辺智治, 松下 剛, 黒住昌弘, 藤永康成, 角谷眞澄. 救急医療に役立つ画像診断: CTを中心に. *消化器内視鏡*.2008; 20: 752-732.

2) 角谷眞澄. 画像診断の進歩: どこまで病理診断に迫ってきているか5 肝臓. *病理と臨床*.2008;26:165-170.

3) 山田 哲, 角谷眞澄, 藤永康成, 八田朋子, 上田和彦. 肝脂肪沈着のMRI診断. *肝胆膵画像*,2008;10:35-43.

4) 柳澤 新, 角谷眞澄. 画像からみた肉芽腫性肝疾患の鑑別診断. *肝胆膵*.2008; 57: 599-606.

泉 並木

1) Asahina Y, Izumi N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Doi F, Tsuchiya K, Nakanishi H, Matsunaga K, Kitamura T, Kurosaki M, Uchihara M, Higaki M, Miyake S. Pharmacokinetics and enhanced PKR response in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Viral Hepat*,2007;14:396-403.

2) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Miyake S, Enomoto N, Izumi N. The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase level are associated with fibrosis

progression in chronic hepatitis C with non-response to interferon therapy. *J Hepatol*, 2008;48:736-42.

3) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Komatsu N, Umeda N, Hososkawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enooto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S. Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response.

Gastroenterology, 2008; 134:1396-405.

4) 泉並木、赤坂浩明、瀧和博、朝比奈靖浩、土谷 薫、安井豊 他. 腹腔鏡下腫瘍生検により確定診断された肝原発類上皮性血管内非種の1例.

Japanese Society of Gastroenterology Tokyo Japan, 2008;105:1640-1647.

5) 泉並木. 究極の目標—抗ウイルス治療による発癌イベント発生率の抑制効果とその問題点— ウイルス制御可能症例での発癌イベントの抑制効果とその盲点. *Medical*

Practice, 2008;25:1875-1879.

6) 泉並木、朝比奈靖浩. 肝がんの地域連携とクリティカルパス. *治療 増刊号*. 2008 ; 90 : 757-763.

高山 忠利

1) Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y. Development of

evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan.

Hepatol Res. 2008 ; 38: 37-51.

2) Yamazaki S, Takayama T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Evidence-based outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14:685-692.

3) Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, Lauwers GY, Adams RB, Wilson SR, Jang HJ, Charnsangavej C, Taouli B. Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15:972-978.

4) Suzuki K, Mazaki T, Mannmoto J, Ishii Y, Masuda H, A Henmi and Takayama T. Hepatic Angiomyolipoma Mimicking Malignancy: A Case Report. *The Nihon University Journal of Medicine*. 2008; 67:238-241.

5) Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kudo M, Kojiro M, Nakanuma Y, Takayasu K, Monden M, Matsuyama Y, Ikai I; for the Liver Cancer Study Group of Japan. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey. *Journal of Hepatology*. 2008;49:589-594.

6) Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T,

Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment. *Hepatology Reseach*.2008;38: 37-51.

國土 典宏

1) Gao FJ, Cui SX, Chen MH, Cheng YN, Sun LR, Ward SG, Kokudo N, Tang W, Qu XJ. Des-gamma-carboxy prothrombin increases the expression of angiogenic factors in human hepatocellular carcinoma cells. *Life Sci* ,2008;83(23-24): 815-820.

2) Ma M, Qu XJ, Mu GY, Chen MH, Cheng YN, Kokudo N, Tang W, Cui SX. Vitamin K(2) Inhibits the Growth of Hepatocellular Carcinoma via Decrease of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin. *Chemotherapy* ,2008;55(1): 28-35.

3) Zhang W, Tang W, Inagaki Y, Qiu M, Xu HL, Li X, Sugawara Y, Nagawa H, Nakata M, Kokudo N. Positive KL-6 mucin expression combined with decreased membranous beta-catenin expression indicates worse prognosis in colorectal carcinoma. *Oncol Rep*, 2008;20(5): 1013-1019.

4) Xiang CH, Zhang W, Inagaki Y, Zhang KM, Nakano Y, Kokudo N, Sugawara Y, Dong JH, Nakata M, Tang W. Measurement of serum and tissue des-gamma-carboxyprothrombin in resectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*,2008;28(4B): 2219-2224.

5) Hasegawa K, Imamura H, Ijichi M, Matsuyama Y, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Inclusion of tumor markers improves the correlation of the Milan criteria with vascular invasion and tumor cell differentiation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver resection (#JGSU-D-07-00462). *J Gastrointest Surg* ,2008;12(5): 858-866.

6) Makuuchi M, Kokudo N, Arai S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res*, 2008;38(1): 37-51.

稲澤 讓治

1) Tanaka S, Arai S, Yasen M, Mogushi K, Su NT, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg*,2008;95(5) 611-619.

山本 雅一

1) Kobayashi S, Katagiri S, Ariizumi S, Yamamoto M. Therapeutic effect of TAE can be predicted by abdominal-enhanced CT findings in HCC.

Hepatogastroenterology,

2008;55:531-534.

- 2) Eimiya M, Tomonaga T, Matsushita K, Sunaga M, Ohishi M, Koderu Y, Maeda T, Takano S, Togawa A, Yoshitomi H, Otsuka M, Yamamoto M, Nakano M, Miyazaki M, Nomura F. Identification of novel immunohistochemical tumor markers for primary hepatocellular carcinoma; clathrin heavy chain and formiminotransferase chlodeaminase. *Hepatology*, 2008;48:519-530.

飯島 尋子

- 1) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, Yamada M, Iijima H. Correlation between parametric imaging using contrast ultrasound and the histological differentiation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2008;38:273-280.
- 2) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, Metoki R, Yamada M, Imai Y, Iijima H. Analysis of morphological vascular changes of hepatocellular carcinoma by micro flow imaging using contrast-enhanced sonography. *Hepatol Res*, 2008;38:790-799.
- 3) Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, Itani T, Kasugai H, Kanematsu M, Ito K, Usuki N, Shimamatsu K, Kage M, Kojiro M. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically

proven liver cirrhosis. *Intervirolgy*,

2008;51:17-26.

- 4) 飯島尋子, 齋藤正紀, 吉川昌平, 東浦晶子, 脇 英彦, 森安史典, 西口修平. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) の造影超音波診断. *肝胆膵画像*, 2008;10:53-57.
- 5) 飯島尋子, 西口修平. NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患) の線維化スコア: NAFLDの非侵襲的線維化スコアリングシステムの検討. *Frontiers in Gastroenterology*, 2008;13:166-167.

坂元 亨宇

- 1) Tanese K, Fukuma M, Yamada T, Mori T, Yoshikawa T, Watanabe W, Ishiko A, Amagai M, Nihsikawa T, Sakamoto M: G-Protein-Coupled Receptor GPR49 is Up-regulated in Basal Cell Carcinoma and Promotes Cell Proliferation and Tumor Formation. *Am J Pathol*, 2008; 173: 835-843.
- 2) Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, Hashiguchi A, Yamada T, Izumi Y, Watanabe M, Kawamura M, Horinouchi H, Shimada N, Kobayashi K, Sakamoto M: Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2008 21: 992-1001.
- 3) Hanada S, Maeshima A, Matsuno Y, Ohta T, Ohki M, Yoshida T, Hayashi Y, Yoshizawa Y, Hirohashi S, Sakamoto M: Expression Profile of Early Lung

Adenocarcinoma: Identification of MRP3 as a Molecular Marker for Early Progression. *J Pathol*, 2008; 216: 75-82.

4) Kuwabara Y, Yamada T, Yamazaki , Du W, Banno K, Aoki D, Sakamoto M: Establishment of an ovarian metastasis model and possible involvement of E-cadherin down-regulation in the metastasis. *Cancer Sci*, 2008; 99: 1933-1939.

5) Du W, Hozumi N, Sakamoto M, Hata J, Yamada T: Reconstitution of Schwannian Stroma in Neuroblastomas Using Human Bone Marrow Stromal Cells. *Am J Pathol*, 2008; 173: 1153-1164.

6) Yamazaki K, Takamura M, Masugi Y, Mori T, Du W, Hibi T, Hiraoka N, Ohta T, Ohki M, Hirohashi S, Sakamoto M. Adenylate cyclase-associated protein 1 overexpressed in pancreatic cancers is involved in cancer cell motility. *Lab Invest*, 2009; in press.

井本 逸勢

1) Tanaka S, Ariei S, Yasen M, Mogushi K, Su NT, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg*, 2008; 95(5) 611-619.

田中 真二

1) Tanaka S, Ariei S, Yasen M, Mogushi K, Su NT, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a

predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg*, 2008; 95(5) 611-619.

2) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Ariei S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular invasion- negative hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, in press.

3) Tanaka S, Ariei S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, in press.

2.学会発表

有井 滋樹

1) 田中真二、藍原有弘、有井滋樹 シンポジウム「肝癌の分子標的治療」肝細胞癌の再発規定分子解析に基づく新規分子標的の同定. 第12回日本肝臓学会大会, 2008. 10. 1

2) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、茂柳 薫、野口典男、工藤 篤、中村典明、伊東浩次、三木義男、稲澤譲治、田中 博、有井滋樹. シンポジウム「分子標的治療の最前線」肝細胞癌 基準外再発のオミックス解析に基づく新規分子標的治療の開発. 第46回日本癌治療学会総会, 2008. 10. 3 1

3) 有井滋樹. 特別企画 5「消化器外科領域の動向と日本の国際的役割：高レ

ベルのエビデンスを提案できる国を目指して」講演「肝細胞癌外科治療に関する臨床研究；新知見の創生と高エビデンスの構築に向けて」第63回日本消化器外科学会総会，札幌，2008.7.18.

4) 有井滋樹. 教育講演 「肝細胞癌治療（切除）」第37回日本肝臓学会東部会 平成20年度日本肝臓学会後期教育講演会，東京，2008.12.4.

5) Arii S, Tanaka S. Development of Novel Molecular Target Therapy for HCC. 6th International Meeting Hepatocellular Carcinoma: Eastern and Western Experiences Current Issues of Hepatocellular Carcinoma, Seoul, Korea, 2008.12.8.

松井 修

1) Matsui O.: Hepatocarcinogenesis: stepwise changes of hemodynamics and angiogenesis. 12th Asian Oceanian Congress of Radiology. Oct. 25, 2008, Seoul, Korea.

2) Matsui O.: Malignant hepatic tumors: radiologic-pathologic correlations. 12th Asian Oceanian Congress of Radiology. Oct. 27, 2008, Seoul, Korea.

3) Kozaka K, Matsui O, Kobayashi S, Koda W, Nakanuma Y, Zen Y: Dynamic CT appearance of interface between hepatic cancers and surrounding liver: correlation with growth pattern. 12th Asian Oceanian Congress of Radiology. Oct. 25, 2008, Seoul, Korea.

4) Kitao A, Zen Y, Nakanuma Y, Matsui O: Late-phase images of CT during hepatic arteriography (CTHA) reflect histological drainage vessels of hepatocellular carcinoma. 12th Asian Oceanian Congress of Radiology. Oct. 25, 2008, Seoul, Korea.

5) Ryu Y, Zen Y, Abo H, Kitao A, Ueda K, Matsui O: Multicystic biliary hamartoma: radiologic-pathologic correlation. 12th Asian Oceanian Congress of Radiology. Oct. 25, 2008, Seoul, Korea.

6) Ozaki K, Matsui O, Suzuki M, Gabata T, Ohta T, Tanaka S: Assessment of the relationship between hepatic artery and portal vein using MDCT. 12th Asian Oceanian Congress of Radiology. Oct. 25, 2008, Seoul, Korea.

7) Matsui O: Intravascular therapies: Spectrum of imaging findings. 19th European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology. June 10-13, 2008, Istanbul, Turkey.

8) Kozaka K, Matsui O, Kobayashi S, Nakanuma Y, Zen Y: Pure bile ductular carcinoma: imaging pathologic correlation in comparison with ordinal type of cholangiocellular carcinoma. June 10-13, 2008, Istanbul, Turkey.

9) 小坂一斗、松井 修、小林 聡、蒲田敏文、全 陽、中沼安二: 細胆肝癌の血流画像：通常型胆肝癌との対比。第67回日本医学放射線学会総会。April, 2008、横浜市。

10) 小林 聡、松井 修、蒲田敏文、眞田順一郎、香田 渉、南 哲弥、龍泰治、宮山士朗：経動脈性門脈造影下CT (CTAP) で高吸収を呈する結節の経静脈性造影CT所見について。第67回日本医学放射線学会総会。April, 2008、横浜市。

11) 津田奈津子、松井 修：Gd-EOB-DTPA造影MRIに関連するトランスポーター活性比較 (ラット)。第36回日本磁気共鳴医学会大会。Sept. 2008, 旭川市。

12) Kitao A, Zen Y, Nakanuma Y, Matsui O: A radiopathological study of drainage veins of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule. ISIR & JSIR 2008, May 14-17, 2008. 軽井沢。

13) 小林 聡、松井 修、蒲田敏文、小坂一斗、瀧 圭一、井上 大、上田和彦、全 陽、原田憲一、中沼安二、眞田順一郎、香田 渉、南 哲弥、龍泰治：小型の細胆管細胞癌の造影画像所見の特徴について。May 22-23, 2008. 大阪市。

14) 北尾 梓、全 陽、中沼安二、松井 修：肝細胞癌および腺腫様過形成の流出血管：動脈造影下CT所見と病理像による検討。May 22-23, 2008. 大阪市。

佐田 通夫

1) 田中正俊、由谷茂、村島士朗、工藤まいさ、倉岡圭、原田和徳、黒松亮子、佐田通夫。小肝細胞癌患者の自然経過。第94回日本消化器病学会総会、

口演、5月8日、福岡 (日本消化器病学会雑誌Suppl, A176)

2) 黒松亮子、安東栄治、高田晃男、福嶋伸良、住江修治、長岡栄、黒木淳一、佐田通夫。

腫瘍径3-5cm腫瘍個数2個以下の肝細胞癌におけるRFAとTAEの治療効果の比較(Retrospective Study)。第44回日本肝臓学会総会、口演、6月5日、松山 (肝臓Suppl.1:A133)

3) 黒松亮子、安東栄治、佐田通夫。5cm以下単発肝癌の治療方針。第12回日本肝臓学会大会、第50回日本消化器病学会大会合同パネルディスカッション5、10月2日、東京 (肝臓49 Suppl.2:A462)

4) 永松洋明、平城守、佐田通夫。脈管侵襲を伴う肝細胞癌症例に対する治療。第12回日本肝臓学会大会、第50回日本消化器病学会大会合同パネルディスカッション5、10月2日、東京 (肝臓49 Suppl.2:A464)

5) 住江修治、黒松亮子、奥田康司、黒木淳一、安東栄治、高田晃男、福嶋伸良、長岡栄、井上欣哉、新関敬、鳥村拓司、佐田通夫。肝細胞癌の診断におけるSonazoid-USの有用性。第12回日本肝臓学会大会ポスター、10月2日、東京 (肝臓49 Suppl.2:A576)

6) 永松洋明、平城守、水上直久、佐田通夫。脈管侵襲を伴う切除不能肝細胞癌症例に対する治療。第46回日本癌治療学会総会ワークショップ18、10月31日、名古屋

森安 史典

1) Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝癌診療ガイドラインにおける位置づけ (JDDW2008・第12回肝臓学会大会)

泉 並木

1) 黒崎雅之他. 第44回日本肝臓学会総会一般演題 (優秀演題) 長期予後改善を目標としたB型慢性肝炎の治療: 発癌リスク因子のデータマイニング解析および核酸アナログ治療効果の検討 2008.

2) 朝比奈靖浩他. 第44回日本肝臓学会総会シンポジウム C型慢性肝炎に対するPEG-IFN/Ribavirin併用療法における治療成績と難治の要因の検討 2008.

3) 朝比奈靖浩他. 第43回日本肝臓学会総会シンポジウムC型慢性肝炎に対するPEG-IFN/Ribavirin併用療法における難治要因の検討とその対策2007.

4) 平山慈子他. リアルタイムPCR法とアンプリコア法によるウイルス陰性化時期の差異と治療効果予測. 第44回日本肝臓学会総会一般演題. 2008.

高山 忠利

未発表、症例集積ののち発表予定。

國土 典宏

1) 國土典宏 肝腫瘍患者に対するソナゾイドを用いた肝切除術中造影超音波の臨床的有効性の検討 第2回ソナゾイド研究会 2008年7月12日 東

京国際フォーラム

2) 國土典宏 肝癌診療ガイドライン改訂に向けて 外科的治療の位置付け 第63回日本消化器外科学会総会、2008年7月16日

3) Norihiro Kokudo STATE OF THE ART LECTURE

Ultrasound use in liver surgery and living donor liver transplantaion

EUROPEAN SCHOOL OF SURGICAL ULTRASONOGRAPHY 2008年10月27日-11月1日

AUDITORIUM

Istituto Clinico Humanitas - IRCCS

Via Manzoni 56

20089 Rozzano, MI - Italy

山本 雅一

2009年肝胆膵外科学会発表予定。

飯島 尋子

2009年度に予定している。

田中 真二

1) 田中真二、藍原有弘、有井滋樹 シンポジウム「肝癌の分子標的治療」肝細胞癌の再発規定分子解析に基づく新規分子標的の同定. 第12回日本肝臓学会大会 (2008年10月1日)

2) 田中真二、藍原有弘、Mahmut Yasen、茂櫛 薫、野口典男、工藤 篤、中村 典明、伊東浩次、三木義男、稲澤譲治、田中 博、有井滋樹. シンポジウム「分子標的治療の最前線」肝細胞癌 基準外再発のオミックス解析に基づく新

規分子標的治療の開発. 第46回日本癌
治療学会総会 (2008年10月31日)

H.知的財産の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

特になし。

2.実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。