

201030001B

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～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 有井 滋樹

平成23（2011）年3月

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～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 有井 滋樹

平成23（2011）年3月

## 班研究を終えて

研究代表者 有井 滋樹

平成20年度から22年度の3年間、「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」という班研究を肝炎等克服緊急対策研究事業の一つとしてさせていただく機会を得た。関係各位に深謝する次第である。

肝疾患で死亡する患者は年間4万人以上であり、肝炎ウイルスの汚染地帯の一つである我が国では多くの肝疾患は肝炎ウイルスにより引き起こされる。そのうちで肝癌が最大の死因であり、我が国の4大癌のひとつとなっている。したがって、肝炎等克服緊急対策研究において肝癌に対する予防、早期診断、治療法の開発は喫緊の課題であり、ここに本研究の最大の意義があるものと考えた。また、我が国は1960年代より積極的に肝炎、肝癌の研究を展開し、世界をリードする立場でもあり、その責務の大きさも感じた。

研究テーマが「分子マーカー」と「画像」という距離のある二つのキーワードからなり、両者の研究には異なった切り口、手法が必要であり、各領域のエキスパートの研究者に班員をお願いしたため、大きな班を組織することとなった。そして、画像診断に関する研究については松井修教授（金沢大学放射線科）にリーダー役をお願いした。

画像診断については丁度この時期にふたつの新規造影剤が臨床現場で使用可能となった。ひとつは従来の細胞外液性造影剤と異なる肝細胞性造影剤がMRIに導入されたことであり、あと一つは血管イメージだけではなくクッパー相を有する新しい超音波用造影剤の登場であった。ともに造影機序が全く新しいものであり、新たな成果が期待された。とくに現在の診断ガイドラインの弱点である非典型的（非多血性）肝癌の診断を確立し、ガイドラインに組み込むことを目指した。一方、分子マーカー研究についてはAFP、PIVKA-IIを凌駕する腫瘍マーカーが容易に発見できると思えず、難題であると予想した。最近の文献からいくつかの血清腫瘍マーカー候補を挙げて解析したが、治療後にもかかわらず血清レベルが高頻度に上昇することなどが観察され、いずれも臨床的意義は見出せなかった。当初から分子マーカーという意味には血清マーカーのみではなく、組織マーカーも含まれていると解釈し、さらには早期診断のみならず、再発・発癌予測、悪性度判定に有用なマーカーの探索、そして治療標的候補の発見、分子イメージングへの取り組みを意図した。各々の成果については総括報告、分担報告をご覧になっていたきたい。

本班研究を実践するにあたってもっとも基本的で重要なことは多くの症例を集積することであった。内科症例200例、外科症例150例を一つの目標として開始したが、班員の多大なご尽力で、約2年で各々、350例、280例が登録され、望外の喜びであった。本班を立ち上げるに際して、多くのポジティブな評価にまじって、ネガティブな評点者のコメントもいただいた。なかでも、「班員が多く、統一性、研究の連帯が心配である。密な連携が求められる」、「総花的な感が否めず、研究のまとまりに疑問なきにしもあらず」という至極もつともなご意見を賜った。この貴重なコメントを忘れずに、研究の推進に努めたつもりである。

最後に、本研究に絶大なご尽力をいただいた班員各位とその教室の先生方、また、登録症例の整理、会計処理に携わっていただいた教室秘書の大成裕美さんに深謝する次第である。

## 目次

班研究を終えて

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]

### I. 総合研究報告[総括]

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. 総合研究報告[分担]

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]…………… 61

「肝癌早期発見を目的とした画像による病態の解明と診断法の開発」

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]…………… 69

「小肝癌における腫瘍肉眼型の画像診断予測と意義」

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]…………… 76

「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]…………… 84

「肝細胞癌の再発予測分子マーカーの探索」

5. 研究分担者 森安 史典 [東京医科大学 消化器内科 教授]…………… 87

「肝細胞癌診断における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と Sonazoid 造影超音波の位置づけ」

6. 研究分担者 川崎 誠治 [順天堂大学肝胆膵外科 教授]…………… 89

「肝細胞癌 (HCC) 切除例における腫瘍マーカー測定の臨床的意義の検討」

7. 研究分担者 角谷 眞澄 [信州大学 画像医学講座 教授]…………… 92

「肝細胞癌における単純 MRI の信号強度と悪性度に関する検討

・ Gd-EOB-DTPA による dynamic MRI の至適撮像法に関する検討

・ 肝細胞癌における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と肉眼病理所見に関する検討

・ 肝細胞癌の動脈性 vascularity 描出能における EOB-MRI とダイナミック CT との比較」

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]…………… 95

「EOB 造影 MRI 肝細胞相を含む早期乏血肝細胞癌の診断の進歩と

ラジオ波焼灼療法後再発の progenitor cell marker の意義」

9. 研究分担者 高山 忠利 [日本大学医学部 消化器外科 教授] .....	99
「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」	
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] .....	104
「肝細胞癌切除患者におけるソナゾイド術中造影超音波と Gd-EOB-DTPA-MRI の有用性と意義」	
11. 研究分担者 稲澤 譲治 [東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝 教授] .....	117
「肝癌早期発見を目的とした分子マーカーの探索研究」	
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] .....	122
「肝細胞癌における血管新生関連遺伝子の発現に関する研究」	
13. 研究分担者 飯島 尋子 [兵庫医科大学 超音波センター センター長・ 内科学肝胆膵科 教授] .....	126
「肝癌高リスク群の絞り込みと早期肝癌の治療時期の判定法」	
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] .....	134
「EGFR・新生血管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] .....	145
「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 [徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人類遺伝学 教授] ..	151
「肝癌早期発見を目的とした分子マーカーの探索研究」	
17. 研究分担者 田中 真二 [東京医科歯科大学医歯学総合研究科 准教授] .....	156
「術中造影超音波画像および網羅的遺伝子解析による肝癌悪性度および再発の予測」	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 20 年度～平成 22 年度） .....	161
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷（抜粋） .....	175

## I. 総合研究報告[総括]

「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 本研究は分子マーカーの開発と早期画像診断の開発という二つのテーマから構成された。ともに、臨床情報と切除・生検標本、診断画像が必要であることから、多くの症例を集積し、解析することが肝要と考えた。当初の予定を上回る症例（内科症例 303 例、外科症例 282 例）が集積された。分子マーカーについては網羅的遺伝子解析により再発に関連する遺伝子を test sample で同定し、Tissue microarray にて validation を行った。その結果、非癌部（背景肝）の CYP1A2 が多中心性再発、発癌にかかわる分子マーカーであることを示した。さらに、EOB-MRI の肝細胞相の信号強度との関連性の解析から、OATP8 が多段階発癌にかかわる分子マーカーであることを明らかにした（松井修班員）。画像診断については EOB-MRI が結節の検出力、診断能に優れており、診断アルゴリズムの中心として位置付けられること、乏血性肝癌診断においても造影超音波検査と組み合わせることにより、診断能が向上することを示し、新しい診断アルゴリズムを提唱した。各班員の個別研究については各々の項で詳述する。

研究分担者

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（徳島大学）  
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ともいえ、その多くがウイルス性慢性肝障害を母地とする肝細胞癌である。肝細胞癌発生の高危険群は明らかにされつつあるが、適切な治療時期を失した患者も多く、より精緻で効率の良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。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

I. 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, APL3, PIVKA-II に加え、Glypican-3, VEGF, Angiopoietin-2, IGF-II、TGF  $\beta$  1, Osteopontin の血清蛋白のデータを集積す

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い、早期肝癌に特異的な分子マーカーを同定する。さらには、分子標的治療の開発へとつなげる。

## II. 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

Perflubron (ソナゾイド) による造影超音波法、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) 画像の精緻な質的診断の開発に加え、I.(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。

[平成 21 年度]

### I. 分子マーカーによる早期発見システムの開発

- (1) 血清マーカー ミラノ基準内症例 (3cm、3 個以内または 5cm 単発) の治療前後および早期肝癌症例 (小型乏血性肝癌など) につき種々の候補マーカーを測定し、早期診断、早期再発診断、治療効果判定などに対する有用性を臨床経過との関連性において解析する。
- (2) 分子病理学的マーカー 臨床検体、肝癌細胞株などから包括的微小ゲノム解析、cDNA マイクロアレイ解析などを行い、早期肝癌に特異的な分子マーカーを同定する。本研究で得られた分子を治療標的とする分子標的治療の可能性を探索する。

### II. 早期画像診断システムの開発

EOB-MRI、造影超音波、拡散協調 MRI による早期診断法を明らかにする。最大の問題点は乏血性結節の質的診断、言い換えれば多段階発

癌の初期過程、異形性結節と早期肝細胞癌との鑑別がその中心となる。小結節の検出能がもっとも高いことが明らかになった EOB-MRI でのみ発見された結節の経過観察、生検所見などを解析する。また、EOB の細胞内取り込み機構の解析からもこの課題を追求する。

ソナゾイド造影超音波では血管相、クッパー相の解析から早期肝細胞癌診断の可能性、異形結節との鑑別を検討する。さらに腫瘍血管構築、クッパー相の染色度から分化度診断、悪性度診断を構築する。EOB-MRI と造影超音波の組み合わせによる高度異型結節と早期肝癌の鑑別についても検討する。

### III. 再発予知・発癌予知診断への展開

切除標本の cDNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子解析と患者の予後調査から再発予知、発癌予知にかかわる遺伝子群を明らかにする。

### IV. 分子標的治療、分子イメージングへの展開

3 などで得られた知見から分子標的、分子イメージングの補遺伝子を同定し、分子標的治療、分子イメージングの開発へと展開する。

### V. Tissue microarray の作成

本研究で得られた様々な分子の組織における発現を効率よくスクリーニングするために切除標本を用いて Tissue microarray を作成する。

[平成 22 年度]

全体研究としての症例集積は予定を上回り完了した。今年度は登録症例の再発、生命予後などを観察することにより分子マーカーを検証し、早期画像診断については乏血性肝細胞癌の症例を中心に以下の検討を行った。

#### I. 分子マーカーによる早期発見システムの開発

- (1) ステージおよび再発に関するデータから AFP, PIVKA-II、高感度 AFPL3 分画の意義について解析する。
- (2) ミラノ基準内肝細胞癌の切除標本の癌部、非癌部組織を用いた DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子解析を行い、早期再発と関連する遺伝子群を解析し、同定した遺伝子に対して gene set enrichment analysis (GSEA)



解析を行う。さらに多施設症例のティッシュマイクロアレイ解析によって validation を行う。

## II. 早期画像診断システムの開発

EOB-MRI の診断能を従来の診断法と以下の点について比較した。

### (1) 多血性古典的肝細胞癌

- ① MDCT との比較（動注 CT, とくに double-phase CTHA をゴールドスタンダードとして）
- ② 動脈優位相での動脈性 vascularity 描出能について MDCT との比較
- ③ 動脈性 vascularity の描出について造影超音波との比較

### (2) 乏血性高分化肝細胞癌

- ① 検出能について MDCT, 超音波診断との比較
- ② 結節の悪性度診断についての従来法との比較
- ③ EOB 肝細胞相低信号、動脈優位相乏血性結節に対する対応

### (3) ソナゾイド造影超音波検査の有用性

#### (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

[平成 20 年度]

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。

### I. 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- $\beta$ 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。

### II. 早期画像診断システムの開発

画像解析では、EOB-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-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、ソナゾイド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。

[平成 21 年度]

#### I. 分子マーカーによる早期発見システムの開発

(1) 血清マーカー 文献的に報告のある6つの候補マーカー (Glypican-3, VEGF, Angiopoietin-2, IGF- II , TGF-  $\beta$  1、Osteopontin) を測定したが、いずれも有用性は認めなかった。最近開発された高感度 AFP L3 分画が AFP 低値例でも測定可能であり、早期診断、早期再発診断に有用との結果を得た。

(2) 分子病理学的マーカー polycomb-group gene の一つである Bmi-1 が発癌の早期に発現し、さらにその下流に存在する ABCB1 (ABC トランスポーターの I 種) の発現とよく相関した。これらはともに多段階発癌の初期段階の変化であると考えられ、早期肝癌のマーカーになりうる可能性が示唆された。また、トランスポーターの1種である OATP-8 も多段階発癌の初期に低下することが示唆された (後述)。

#### II. 早期画像診断システムの開発

EOB-MRI により以下のことが明らかとなった。

1) 多段階発がんを鋭敏に描出する。2) 従来の診断法に比べて境界病変・早期肝癌を鋭敏に描出する。しかし、高度異型結節と早期肝癌の鑑別は現時点では困難である。3) 微小な肝癌

の検出に優れる。また、OATP-8 が EOB の細胞内取り込みに深くかかわることが示され、多段階発癌の初期から OATP-8 発現が低下することが示された。

造影超音波では通常の B モードに比べてくにそのクーパー相が微小肝癌の検出能に優れていること、そして血管相と組み合わせることにより質的診断が可能となることが明らかとなった。

#### III. 分化度・悪性度の判定

造影超音波の血管相における腫瘍血管構築パターンとクーパー相における染色度から分化度判定が可能となることが推察された。また、血管相にて描出される腫瘍血管パターンから門脈侵襲の多寡などが推定された。肝癌生検標本の CK-19 免疫染色陽性症例は陰性症例に比べて予後不良であり、悪性度指標の可能性が示唆された。

#### IV. 再発予知・発癌予知診断への展開

すでに観察期間が長く、予後の判明している東京医科歯科大学肝胆膵外科の切除標本の cDNA microarray の結果から癌部、非癌部から各々6つの早期再発関連遺伝子群が示された。これらの組み合わせによる再発予測は臨床因子、病理因子よりも高い予測精度を示した。さらに、肉眼的門脈侵襲のない症例について同様の解析をおこなったところ、非癌部の7遺伝子による早期再発予測が最も高い予測精度を示した。この結果は再発予知のみならず、発癌予知の可能性を示唆する可能性が考えられた。来年度に登録症例の切除標本を用いて validation を行う。

#### V. 分子標的治療、分子イメージングへの展開

切除標本の cDNA microarray からミラノ基準外再発 (aggressive recurrence) に深くかかわる遺伝子として Aurora kinase B を同定した。この阻害剤を製薬メーカーと共同開発し、その分子標的治療薬の可能性を示した。分子イメージングについてはヒト肝癌細胞株 HuH-7 移植腫瘍の上皮成長因子受容体 (EGFR) を標

的とする分子イメージングに成功した。

[平成 22 年度]

#### I. 分子マーカーによる早期発見システムの開発

- (1) 高感度 AFPL3 分画の有用性を明らかにした。とくに従来法では測定不能であった AFP 低濃度症例の約 50% が測定可能となり、早期腫瘍進展の判定に有用であり、早期診断、早期再発診断に貢献することが明らかとなった。
- (2) 再発に関与する因子として癌部、非癌部からいくつかの候補遺伝子を同定し、多施設の切除標本を用いて免疫染色による validation を行った。その結果、非癌部における CYP1A2 の発現度（低発現例で高頻度に再発する）が有意に再発に関与することが明らかになった。

#### II. 早期画像診断システムの開発

- (1) EOB-MRI は従来の dynamic CT, dynamic MRI を明らかに凌ぐこと、5 mm 以下の多血性肝細胞癌の診断能では動注 CT よりやや不確実であることが明らかとなった。
- (2) 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は EOB-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、1 cm 以上で肝細胞相で明瞭な低信号を示すもの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 に及ばないものが示された。

以上の結果から後に示す診断アルゴリズム (図 11) を作成した。

#### D. 考察

本研究は分子マーカーの開発と早期画像診断の開発という二つのテーマからなっている。これらは多少の関連性はあっても、基本的には各々が独立したものである。したがって、各々について、

全体研究の立場から主たる研究成果を図示しながら、考察する。詳細な分担研究の成果については各分担研究者の項をみていただきたい。

#### I. 分子マーカーの開発

候補となる分子を網羅的遺伝子解析から発見・同定し、これらを適正に評価する場合、多数の臨床情報と臨床検体が必要となる。このために最初の 2 年間で多くの症例とそれらの血液検体、組織検体を集積する必要があると考え、班員に強くお願いした。その結果当初の予想を 2 倍ほど上回る症例数を登録することができた (図 1)。血清マーカーについては全く新しい分子を発見することは短い研究期間では不可能と考え、すでに報告されているが、いまだその評価が定まっていない新規マーカーについて検討を行った。しかし、いずれのマーカーも診断的価値を有さないことが明らかとなった。そこで、最近、開発された高感度 AFPL3 分画に着目した。従来の L3 測定は AFP が低濃度の場合には測定不能であったが、高感度法では約 50% が測定可能となった。その結果、図 2,3 に示すように癌のステージの早い時期においても陽性率が向上し、AUC も従来法よりも良好であった。

組織由来の分子マーカーについては有機アニオン輸送ポリペプチドである OATP8 と薬物代謝酵素 CYP1A2 が同定された。OATP8 は後述する EOB-MRI の肝細胞相における信号強度を規定する重要な分子であることが検証され、その発現度は図 4 に示すように多段階発癌の各過程と相関することが明らかとなった。CYP1A2 については東京医科歯科大学の切除標本の非癌部肝組織から網羅的遺伝子解析により図 5 の方法にしたがって同定した。そして、班員から得られた切除標本 (非癌部) とその患者情報から validation を行い、図 6 に示すように非癌部における CYP1A2 の低発現症例では再発率が高いことが検証された。解析対象とした症例はすべてミラノ基準内の肝細胞癌患者であることから多中心性再発がその主たる

様式であると考えられ、図 7 に示すように CYP1A2 は発癌に関与する分子であると推察された。実際、CYP1A2 は酸化ストレスによって発現が抑制され (J.Biol Chem 1994) , CYP1A2 ノックアウトマウスでは酸化ストレスが亢進し (Free Rad Biol Med, 2004) ,NASH では CYP1A2 発現が低下する (Drug Metabol Dispos, 2009) などの報告がみられる。すなわち、CYP1A2 の発現が非癌部肝組織で低下していることは酸化ストレスが蓄積している可能性が示唆され、このことが発癌にかかわっていると推察した。また、網羅的遺伝子解析で得られた結果を蛋白レベルで確認するためには組織の免疫染色が欠かせないが、本研究ではすべての切除標本の DNA, RNA 用サンプリング以外に Tissue microarray も作成しており、これが免疫染色の high through-put の手法として有用であった。

## II. 早期画像診断システムの開発

早期画像診断については班研究が開始された時期に新規の肝細胞性 MRI 造影剤 Gd-EOB-DTPA、超音波検査用の新規造影剤ソナゾイドが臨床使用が開始された。そこで EOB-MRI, ソナゾイド造影超音波検査を中心にして検討することにした。とくに、現在の診断アルゴリズムの弱点である非典型的 (乏血性) 肝細胞癌についての早期診断法の構築に力を注いだ。本研究については撮像条件などの相違から各施設の個別研究を集めて検討する方法をとった。その結果、以下のようなデータを得た。図 8 は動脈性血流の描出能が EOB-MRI と従来型の MD-CT を比較した結果を示しているが、両者は同等と判定された (角谷、松井)。結節の検出能では図 9 に示すように EOB-MRI が最も優れていることが判明した (飯島)。さらに、表 1 は MD-CT では乏血性と判定され質的診断の困難な結節が EOB-MRI で低信号となった場合には 81% が肝細胞癌であったことを示す (泉)。図 10 は乏血性結節において EOB-MRI と造影超音波 (術中) を比較した結

果を示している。両者の併用により、大幅に診断能の向上することが判明した (國土)。以上の結果から、図 11 に示すような肝細胞癌に対する新しい診断アルゴリズムを提唱した。最大の特徴は EOB 造影によるダイナミック MRI で多血結節、乏血結節を分け、乏血結節の場合には EOB-MRI の肝細胞相と造影超音波検査で診断を進めるという点にある。すなわち、現行のアルゴリズムと大きく異なり、EOB-MRI がその中心となり、乏血性結節の診断も充実した。ただし、本アルゴリズムの問題点として EOB-MRI が第 1 選択の画像診断として使用できない施設があることであり、これを考慮して MDCT は残すことにした。今後、肝癌診療にかかわっておられる多くの医師の意見を伺い、このアルゴリズムの妥当性を検証しなければならないと考える。

## E. 結論

全体研究として以下の二つの成果を得た。

- I. 新規の分子マーカーとして非癌部肝組織から再発関連分子 (多中心性再発) として CYP1A2 を同定した。この分子は酸化ストレスのバイオマーカーとも考えられ、発癌関連分子にもなると考えられる。
- II. 画像診断研究では新しい診断アルゴリズムを提唱した。とくに乏血性肝細胞癌に有用であることが期待される。

## 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

[平成 20 年度]

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, Okanou 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, Okanou 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, Okanou 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.

[平成 21 年度]

1. Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanou T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating Rho A in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letter*. 2009; 275: 27-34.
2. 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, Okanou 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*. 2009; 48: 109-120.

3. Mahmut Y, 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 their alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and the adjacent tissue. *Cancer Sci*. 2009; 100: 472-480.
4. 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*. 2009; 208: 368-374.
5. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, in press.
6. Aihara A, Tanaka S, Yasen M, Matsumura S, Mitsunori Y, Murakata A, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Arii S. The selective Aurora B kinase inhibitor AZD1152 as a novel treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, in press.
7. Tanaka S, Arii S. Medical treatments: in association or alone, their role and their future perspectives: Novel molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, in press.
8. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery*, in press.

[平成 22 年度]

1. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular

- carcinomas. *Surgery* 147:405-414, 2010.
2. Aihara A, Tanaka S, Yasen M, Matsumura S, Mitsunori Y, Murakata A, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Arii S The selective Aurora B kinase inhibitor AZD 1152 as a novel treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 52:63-71 2010.
  3. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 31:766-776, 2010.
  4. Nakanishi K, Tsujimura T, Nishigami T, Kudo A, Arii S, Nishiguchi S. Crucial role of impaired Kupffer cell phagocytosis on the decreased Sonazoid-enhanced echogenicity in a liver of a nonalcoholic steatohepatitis rat model. *Hepatol Res* 40; 823-831, 2010.
  5. Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. PEG 10 is a probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cancer Genet Cytogenet* 198;118-125, 2010.
  6. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma ; Propensity Score Analysis. *Am J Roentgenol* 194:830-837, 2010.
  7. Uchida U, Tanaka S, Aihara A, Adikrisna R, Yoshitake K, Matsumura S, Mitsunori Y, Murakata A, Noguchi N, Irie K, Kudo A, Nakamura N, Lai PB, Arii S. Analogy between sphere forming ability and stemness of human hepatoma cells. *Oncology Reports* 24:1147-51, 2010.
  8. Yoshikawa S, Iijima H, Saito M, Tanaka H, Imanishi H, Yoshimoto N, Yoshimoto T, Futatsugi-Yumikura S, Nakanishi K, Tsujimura T, Nishigami T, Kudo A, Arii S, Nishiguchi S. Crucial role of impaired Kupffer cell phagocytosis on the decreased Sonazoid-enhanced echogenicity in a liver of a nonalcoholic steatohepatitis rat model. *Hepatol Res* 40(8):823-31, 2010.
  9. Tanaka S, Arii S. Medical treatments; in association or alone, their role and their future perspectives: Novel molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sciences* 17:413-419, 2010.
  10. Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma from the basic and clinical aspects. *Int J Clin Oncol* 15:234, 2010.
  11. Tanaka S, Arii S. Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma.: basic science. *Int J Clin Oncol* 15:235-241, 2010.
  12. Arii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology. *Hepatol Res.* 40:667-685, 2010.
  13. Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, Irie T. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography *Oncology* 78(suppl 1): 125-130, 2010.
  14. 田中真二, 有井滋樹. 現行の肝癌診療ガイドラインと分子標的治療を解釈する *肝胆膵* 60:285-291, 2010.
  15. 光法雄介, 入江工, 野口典男, 工藤篤, 中村典明, 田中真二, 有井滋樹. 術中造影超音波による肝腫瘍の進展度診断 *肝胆膵* 60:417-426, 2010.
  16. 有井滋樹. がん治療ガイドラインの検証 *肝*

癌 癌と化学療法 37:604-608, 2010.

17. 田中真二, 有井滋樹. 癌転移遺伝子の同定と分子標的治療の開発 分子細胞治療フロンティア (編集 外科分子細胞治療研究会) pp105-111, 2010.
18. 光法雄介, 田中真二, 有井滋樹. 肝切除における術中造影超音波の有用性 手術 64 : 1289-1300, 2010.
19. 田中真二, 有井滋樹. 肝細胞癌の再発と Aurora B 細胞 42(5) 220-40-43, 2010.
20. 田中真二, 有井滋樹. 連載講座「分子標的治療薬」 Sorafenib Biotherapy 24(2):166-171, 2010.
21. 田中真二, 有井滋樹. 特集／消化器癌・悪性腫瘍の分子標的治療薬を用いた薬物療法 肝細胞癌に対する分子標的治療薬と治療の実際 消化器の臨床 13(5): 547-554, 2010.
22. 田中真二, 有井滋樹. 肝癌分子標的治療のトランスレーショナル・リサーチ 癌と化学療法 37(10);1874-1878, 2010.

松井 修

[平成 20 年度]

1. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Aburano H, Shigenari N, Morinaga K, Matsui O. Creation of a cleft in an angiography catheter to facilitate catheterization of branches of the aorta arising at an acute angle. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Dec;19(12): 1769-71.
2. Takamatsu S, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Okuda M, Ougi T, Ikehata Y, Nagano I, Nagae H. Selective induction hyperthermia following transcatheter arterial embolization with a mixture of nano-sized magnetic particles (ferucarbotran) and embolic materials: feasibility study in rabbits. *Radiat Med*. 2008 May;26(4):179-87.
3. Shinmura R, Matsui O, Kadoya M, Kobayashi S, Terayama N, Sanada J, Demachi H, Gabata T. Detection of hyper-vascular 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 Sep;18(9):1918-24.

4. 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*. 2009 Jul;34(4):502-6. [平成 21 年度]
1. Ohtsubo k, Watanabe H, Tsuchiyama T, Mouri H, Yamaguchi Y, Motoo Y, Okai T, Sanada J, Matsui O, Kitamura T, Fujiki R, Tokuyue K, Sawabu N. Advanced hepatocellular carcinoma treated effectively with irinotecan via hepatic arterial infusion followed by proton beam therapy. *J Infect Chemother*. 2009 Oct;15(5):316-21.
2. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Matsui O. The march of extrahepatic collaterals: analysis of blood supply to hepatocellular carcinoma located in the bare area of the liver after chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Jun;33(3): 513-22.
3. Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2010 May 1; 126(9):2164-74.
4. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography-radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 2009 Aug;252(2): 605-14.
5. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Aburano H, Shigenari N, Morinaga K, Matsui O. Anastomosis between the hepatic artery and the

- extrahepatic collateral or between extrahepatic collaterals: observation on angiography. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2009 Jun;53(3):271-82.
6. Okuda M, Miyayama S, Yamashiro M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Sanada T, Kosaka S, Toya D, Matsui O. Sloughing of intraductal tumor thrombus of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Jun; 33(3):619-23.
  7. Kitao A, Sato Y, Sawada-Kitamura S, Harada K, Sasaki M, Morikawa H, Shiomi S, Honda M, Matsui O, Nakanuma Y. Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. *Am J Pathol*. 2009 Aug;175(2):616-26.
  8. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Matsui O. Hepatocellular carcinoma supplied by the right lumbar artery. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):53-60.
  9. Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, Sanada J, Koda W, Minami T, Ryu Y. Radiological and histopathological manifestations of hepatocellular nodular lesions concomitant with various congenital and acquired hepatic hemodynamic abnormalities. *Jpn J Radiol*. 2009 Feb;27(2):53-68.
  10. Liu Y, Li H, Matsui O. The antiangiogenic effect of thalidomide on occult liver metastases: an in vivo study in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;24(6): 1077-81.
  11. Aburano H, Morinaga K, Shigenari N, Inoue D, Okuda M, Minami T, Komatsu T, Yamashiro M, Miyayama S, Matsui O. Common hepatic artery aneurysm treated with an endovascular stent-graft: a case report. *Abdom Imaging*. 2010 Apr;35(2):215-7.
  12. Matsui O, Gabata T, Kobayashi S. Optimal imaging of hepatic mass lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct;23(10): 1466-8.
  13. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Matsui O. Usefulness of cone-beam computed tomography during ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinomas that cannot be demonstrated on angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 Mar;32(2):255-64.
  14. 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 ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2009 Apr;39(4): 374-81.
- [平成 22 年度]
1. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, Kitao A, Nakamura K, Gabata T. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]
  2. Okumura E, Sanada S, Suzuki M, Takemura A, Matsui O. Effectiveness of temporal and dynamic subtraction images of the liver for detection of small HCC on abdominal CT images: comparison of 3D nonlinear image-warping and 3D global-matching techniques. *Radiol Phys Technol*. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]
  3. Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin Exp Immunol*.



- 2011 Feb;163(2):165-77.
4. Miyayama S, Yamashiro M, Hattori Y, Orito N, Matsui K, Tsuji K, Yoshida M, Matsui O. Angiographic Evaluation of Feeding Arteries of Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe of the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]
  5. Miyayama S, Yamashiro M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Yoshida M, Matsui O. Hepatocellular carcinoma in the caudate lobe of the liver: variations of its feeding branches on arteriography. *Jpn J Radiol*. 2010 Oct;28(8):555-62.
  6. Sonoda A, Nitta N, Nitta-Seko A, Ohta S, Takamatsu S, Ikehata Y, Nagano I, Jo J, Tabata Y, Takahashi M, Matsui O, Murata K. Complex comprised of dextran magnetite and conjugated cisplatin exhibiting selective hyperthermic and controlled-release potential. *Int J Nanomedicine*. 2010 Aug 9; 5:499-504.
  7. Yoneda N, Sato Y, Kitao A, Ikeda H, Sawada-Kitamura S, Miyakoshi M, Harada K, Sasaki M, Matsui O, Nakanuma Y. Epidermal growth factor induces cytokeratin 19 expression accompanied by increased growth abilities in human hepatocellular carcinoma. *Lab Invest*. 2011 Feb;91(2): 262-72.
  8. Pugacheva O, Matsui O, Kozaka K, Minami T, Ryu Y, Koda W, Kobayashi S, Gabata T. Detection of small hypervascular hepatocellular carcinomas by EASL criteria: Comparison with double-phase CT during hepatic arteriography. *Eur J Radiol*. 2010 Sep 18. [Epub ahead of print]
  9. Ozaki K, Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Koda W, Minami T, Kawai K, Gabata T. Selective atrophy of the middle hepatic venous drainage area in hepatitis C-related cirrhotic liver: morphometric study by using multidetector CT. *Radiology*. 2010 Dec; 257(3):705-14.
  10. Miyayama S, Yamashiro M, Yoshie Y, Okuda M, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Yoshida M, Matsui O. Inferior phrenic arteries: angiographic anatomy, variations, and catheterization techniques for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Radiol*. 2010 Aug;28(7):502-11.
  11. Tsuda N, Matsui O. Cirrhotic rat liver: reference to transporter activity and morphologic changes in bile canaliculi- gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):767-73.
  12. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Koda W, Kozaka K, Yoneda N, Yamashita T, Kaneko S, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at unenhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):817-26.
  13. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Notsumata K, Toya D, Tanaka N, Mitsui T, Matsui O. Chemoembolization for the treatment of large hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Aug;21(8):1226-34.
  14. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Matsui O. Detection of corona enhancement of hypervascular hepatocellular carcinoma by C-arm dual-phase cone-beam CT during hepatic arteriography. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Feb;34(1):81-6.
  15. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Notsumata K, Watanabe H, Toya D, Tanaka N, Matsui O. Main bile duct stricture occurring after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Dec;33(6):1168-79.
  16. Matsui O, Miyayama S, Sanada J, Kobayashi S, Khoda W, Minami T, Kozaka K, Gabata T. Interventional oncology: new options for

interstitial treatments and intravascular approaches: superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Jul;17(4):407-9.

佐田 通夫

[平成 20 年度]

1. shida 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, Ando E, 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. 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.
4. 斎藤文彦, 岡部義信, 菅 偉哉, 渡邊 徹, 有永照子, 内藤嘉記, 内田信治, 久下 亨, 豊永純, 神代正道, 木下壽文, 鶴田 修, 佐田通夫. 転移性肝癌との鑑別を要した肝内好酸球形肉芽腫症の 1 例. *日消誌* 2008; 105: 1509-1514.
5. 鳥村拓司, 金 基哲, 原田理子, 上野隆登, 佐田通夫. 肝細胞癌における細胞外基質. *肝胆膵* 2008; 57: 269-275.
6. Maeyama M, Koga H, Selvendiran K, Yanagimoto C, Hanada S, Taniguchi E, Kawaguchi T, Harada M, Ueno T, Sata M. Switching in discoid domain receptor expressions in SLUG-induced epithelial-mesenchymal transition. *Cancer* 2008; 113: 2823-2831.
7. 田中正俊, 佐田通夫. RFA: 経皮的ラジオ波焼灼治療 小切開下ラジオ波焼灼療法. *映像情報 Medical* 2008; 40: 696-699.

8. 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.
9. Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Imaizumi T, Takeuchi M, Koga H, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) ameliorates advanced glycation end product (AGE)-induced hepatic insulin resistance in vitro by suppressing Rac-1 activation. *Horm Metab Res* 2008; 40: 620-625.
10. Yoshida T, Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Ueno T, Takeuchi M, Sata M. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits advanced glycation end-product (AGE)-elicited hepatic insulin resistance via peroxisome proliferator -activated receptor- gamma activation. *J Int Med Res* 2008; 36: 237-243.

[平成 21 年度]

1. Sivakumar R, Koga H, Selvendiran K, Maeyama M, Ueno T, Sata M. Autocrine loop for IGF-I receptor signaling in SLUG-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2009; 34: 329-338.
2. 板野 哲, 久富順次郎, 永松洋明, 有松秀敏, 奥田康司, 佐田通夫. 腫瘍減量術後の動注化学療法および全身化学療法により著効を得た巨大肝細胞癌の 1 例. *Liver Cancer* 2009; 15: 109-116.
3. Kawaguchi T, Kuromatsu R, Ide T, Taniguchi E, Ito M, Sakata M, Abe M, Sumie S, Sata M. Thrombocytopenia, an important interfering factor of antiviral therapy and hepatocellular carcinoma treatment for chronic liver diseases. *Kurume Med J,* 2009; 56: 9-15.
4. 安東栄治, 田中正俊, 佐田通夫. 肝癌の治療 内科的治療 化学療法 肝動注化学療法 (TAI) Low dose FP (5-FU+CDDP) 肝動注療

法. 日本臨床 2009; 67: 493-497.

5. 田中正俊, 黒松亮子, 佐田通夫. 平均腫瘍径 2cm の小肝細胞癌が自然経過で腫瘍径 3cm を超えるまでの期間の検討. 移植 2009; 44:132.

[平成 22 年度]

1. Aarii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010; 40: 667-685.
2. 鳥村拓司, 佐田通夫. 肝・胆道系症候群 (第 2 版) - その他の肝・胆道系疾患を含めて - II. 肝臓編 (下) VIII 肝細胞癌 肝細胞癌の類似病変 (肝細胞の結節性病変) 肝細胞腺腫. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2010; 14: 154-158.
3. 黒松亮子, 隈部 力, 佐田通夫. 6) 硬化型肝細胞癌. 見逃し、誤りを防ぐ! 肝・胆・膵癌画像診断アトラス 2010; 118-124.
4. Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta* 2010; 412: 152-158.
2. Isogawa M, Higuchi M, Takahashi M, Oie M, Mori N, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Rearranged NF-kappa B2 gene in an adult T-cell leukemia cell line. *Cancer Sci.* 2008 Apr;99(4):792-8.
3. Yamagiwa S, Matsuda Y, Ichida T, Honda Y, Takamura M, Sugahara S, Ishikawa T, Ohkoshi S, Sato Y, Aoyagi Y. Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells. *Hepatol Res.* 2008 Jul;38(7):664-72.
4. Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat.* 2008 Apr;15(4):293-9.
5. Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med.* 2008 May;215(1):33-42.
6. Ohkoshi S, Yoshimura A, Yamamoto S, Yano M, Kurita S, Yamazaki K, Aoki Y, Yamagiwa S, Wakabayashi H, Sugiyama M, Takahashi T, Ishikawa T, Matsuda Y, Ichida T, Kamimura T, Aoyagi Y. Successful treatment with lamivudine may correlate with reduction of serum ferritin levels in the patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis type B *Hepatol Int* 2008 2:382-387.
7. 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.
8. Kurita S, Ohkoshi S, Yano M, Yamazaki K, Suzuki K, Aoki YH, Matsuda Y, Wakai T, Shirai

青柳 豊

[平成 20 年度]

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

- 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.
9. 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*. 2009 Nov; 54(11):2530-7.
- [平成 21 年度]
1. 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.
  2. 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.
  3. Suda T, Kamimura K, Kubota T, Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Aoyagi Y, Liu D. Progress toward liver-based gene therapy. *Hepatol Res*. 2009 Apr;39(4):325-40.
  4. Takahashi T, Koike T, Hashimoto S, Miura T, Nakamura J, Yamada S, Miura T, Yanagi M, Yamazaki K, Okoshi S, Aoyagi Y. A case of lamivudine-sensitive de novo acute hepatitis B induced by rituximab with the CHOP regimen for diffuse large B cell lymphoma. *Hepatol Int* Mar;3(1):316-22. 2009.
  5. 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*. 2009 Nov; 54(11):2530-7.
  6. Sato M, Takamura M, Sato Y, Yokoyama H, Nozawa Y, Masui Y, Miida H, Hashimoto T, Ito M, Aoyagi Y. Drug-induced acute pancreatitis associated with 22-oxacalcitriol ointment for treatment of psoriasis. *JOP*. 2009 Mar 18;10(3):336-7.
  7. Yano M, Ikeda M, Abe KI, Kawai Y, Kuroki M, Mori K, Dansako H, Ariumi Y, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Kato N. Oxidative stress induces anti-hepatitis C virus status via the activation of extracellular signal-regulated kinase. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):678-88.
  8. Tsuchiya A, Kamimura H, Takamura M, Yamagiwa S, Matsuda Y, Sato Y, Nomoto M, Ichida T, Aoyagi Y. Clinicopathological analysis of CD133(+) and NCAM(+) human hepatic stem/progenitor cells in damaged livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatol Res*. 2009 Nov;39(11):1080-90.
  9. Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka T, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Dig Dis Sci*. 2010 Jul;55(7):2095-101.
  10. Shoji T, Higuchi M, Kondo R, Takahashi M, Oie, M Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Identification of a novel motif responsible for the distinctive transforming activity of human T-cell leukemia virus (HTLV) type 1 Tax1 protein from HTLV-2 Tax2. *Retrovirology* 2009, 6:83doi:10.1186/1742-4690-6-83 Published: 17 September 2009.