

- resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg*, 2010. 251(5): p. 902-9.
20. Kyoden, Y., S. Tamura, Y. Sugawara, Y. Matsui, J. Togashi, J. Kaneko, N. Kokudo, and M. Makuuchi, Incidence and management of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant*, 2010. 24(4): p. 535-42.
 21. Kyoden, Y., H. Imamura, K. Sano, Y. Beck, Y. Sugawara, N. Kokudo, and M. Makuuchi, Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010. 17(2): p. 186-92.
 22. Kudo, M., K.H. Han, N. Kokudo, A.L. Cheng, B.I. Choi, J. Furuse, N. Izumi, J.W. Park, R.T. Poon, and M. Sakamoto, Liver Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol*, 2010. 40 Suppl 1: p. i19-27.
 23. Kokudo, N. and J. Arita, Staging for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Int*, 2010. 30(7): p. 931-3.
 24. Kishi, Y., H. Imamura, Y. Sugawara, K. Sano, J. Kaneko, N. Kokudo, and M. Makuuchi, Evaluation of donor vasculobiliary anatomic variations in liver graft procurements. *Surgery*, 2010. 147(1): p. 30-9.
 25. Kataoka, K., S. Seo, Y. Sugawara, S. Ota, Y. Imai, T. Takahashi, M. Fukayama, N. Kokudo, and M. Kurokawa, Post-transplant lymphoproliferative disorder after adult-to-adult living donor liver transplant: case series and review of literature. *Leuk Lymphoma*, 2010. 51(8): p. 1494-501.
 26. Kaneko, J., Y. Sugawara, J. Togashi, S. Tamura, R. Motoi, M. Fukayama, and N. Kokudo, Sarcomatous change of hepatocellular carcinoma in a patient undergoing living donor liver transplantation. *Biosci Trends*, 2010. 4(5): p. 279-82.
 27. Ishizawa, T., Y. Mise, T. Aoki, K. Hasegawa, Y. Beck, Y. Sugawara, and N. Kokudo, Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010. 17(4): p. 389-93.
 28. Ishizawa, T., Y. Bandai, M. Ijichi, J. Kaneko, K. Hasegawa, and N. Kokudo, Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 2010. 97(9): p. 1369-77.
 29. Ishizawa, T., Y. Bandai, K. Hasegawa, and N. Kokudo, Fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: indocyanine green or new fluorescent agents? *World J Surg*, 2010. 34(10): p. 2505-6.
 30. Inoue, Y., M. Takahashi, J. Arita, T. Aoki, K. Hasegawa, Y. Beck, M. Makuuchi, and N. Kokudo, Intra-operative freehand real-time elastography for small focal liver lesions: "visual palpation" for non-palpable tumors. *Surgery*, 2010. 148(5): p. 1000-11.
 31. Inagaki, Y., W. Tang, L. Zhang, G. Du, W. Xu, and N. Kokudo, Novel aminopeptidase N (APN/CD13) inhibitor 24F can suppress invasion of hepatocellular carcinoma cells as well as angiogenesis. *Biosci Trends*, 2010. 4(2): p. 56-60.
 32. Inagaki, Y., W. Tang, M. Makuuchi, K. Hasegawa, Y. Sugawara, and N. Kokudo, Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-gamma-carboxyprothrombin. *Liver Int*, 2010.
 33. Hasegawa, K., N. Kokudo, S. Shiina, R. Tateishi, and M. Makuuchi, Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular

- carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial). *Hepatol Res*, 2010. 40(8): p. 851-2.
34. Hasegawa, K., N. Kokudo, K. Sano, and M. Makuuchi, Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone: surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010. 17(4): p. 430-3.
 35. Harada, N., T. Ishizawa, A. Muraoka, M. Ijichi, K. Kusaka, M. Shibasaki, K. Yamamoto, K. Hasegawa, Y. Bandai, and N. Kokudo, Fluorescence navigation hepatectomy by visualization of localized cholestasis from bile duct tumor infiltration. *J Am Coll Surg*, 2010. 210(6): p. e2-6.
 36. Deng, Y.B., G. Nagae, Y. Midorikawa, K. Yagi, S. Tsutsumi, S. Yamamoto, K. Hasegawa, N. Kokudo, H. Aburatani, and A. Kaneda, Identification of genes preferentially methylated in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2010. 101(6): p. 1501-10.
 37. Cui, X., Y. Wang, N. Kokudo, D. Fang, and W. Tang, Traditional Chinese medicine and related active compounds against hepatitis B virus infection. *Biosci Trends*, 2010. 4(2): p. 39-47.
 38. Cui, X., Y. Inagaki, H. Xu, D. Wang, F. Qi, N. Kokudo, D. Fang, and W. Tang, Anti-hepatitis B virus activities of cinobufacini and its active components bufalin and cinobufagin in HepG2.2.15 cells. *Biol Pharm Bull*, 2010. 33(10): p. 1728-32.
- 2) 学会発表
1. 國土典宏 特別講演 肝細胞癌外科治療—最近の話題 熊本癌治療セミナー 2010.1月28日 熊本 (ヤンセンファーマ)
 2. 國土典宏 テーマ: Metastectomy 外科的手術 放射線・薬物療法の限界 「脾臓 膵臓」 泌尿器がん治療フォーラム 2010 2010.3月27日 東京
 3. Norihiro Kokudo, Shojiro Hata, Kiyoshi Hasegawa, Taku Aoki, Yoshifumi Beck, Yasuhiko Sugawara, IS-1-3 Aggressive hepatic resection is the first-line therapeutic choice 第110回日本外科学会定期学術集会 2010 4月8日-10日 名古屋
 4. 國土典宏、長谷川 潔 CR-2-3 初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同研究 (SURF Trial) 第110回日本外科学会定期学術集会 2010 4月8日-10日 名古屋
 5. 國土典宏 最新の肝臓外科手術法 第2回 Tokyo-Bay cancer Symposium in MAKUHARI 2010.2月20日千葉
 6. 國土典宏, 廣田省三 シンポジウム 2 門脈圧亢進症治療におけるPSE・脾摘の役割 第16回日本門脈圧亢進症学会総会 2009年9月10-11日 福島 郡山
 7. 國土典宏 外科臨床研究の実践 厚生労働科学研究事業の報告 第8回臨床研究セミナー (第110回日本外科学会定期学術集会 2010.4月8日-10日 名古屋)
 8. 國土典宏 特別講演 Aggressive liver resection for colorectal metastases: Japanese liver surgeons' point of view よこはま外科シンポジウム 2010.5月14日 横浜 (大鵬主催)
 9. 國土典宏 ランチョン 10 肝臓 Specialist による大腸がん転移への新たな挑戦—Cureをめざして— 第22回日本肝胆膵外科学会学術集会 2010、5月26-28日 仙台
 10. 國土典宏、長谷川 潔、幕内雅敏 EL1-2 肝臓診療ガイドライン 2009年版について 第22回日本肝胆膵外科学会学術集会 2010、5月26-28日 仙台
 11. Norihiro Kokudo, Takeaki Isshizawa, Kiyoshi Hasegawa, Hiroyuki Nitta, Go Wakabayashi and Hironori Kaneko Laparoscopic Liver Resection in the View of Liver Surgeon 5th Postgraduate Course of Laparoscopic Surgery

2010 香港

12. Norihiro Kokudo, Sumihito Tamura, Yasuhiko Sugawara Right lobe or Left lobe 5th Postgraduate Course of Laparoscopic Surgery
2010 香港
13. 國土典宏 座長 セッション 5 第2回 日本肝がん分子標的治療研究会 2010.6月19日 大手町サンケイプラザ
14. 國土典宏 特別講演 大腸癌肝転移の外科治療 最近の話題 第33回 長崎県北消化器癌研究会 2010.7月17日 佐世保
15. 國土典宏 ランチョンセミナー19 (LS-19) 肝細胞癌治療のパラダイムシフト：分子標的治療薬と外科医の役割 第65回日本消化器外科学会総会 2010.7月14-16日 下関

16. 國土典宏 司会 シンポジウム 食道胃静脈瘤治療の理論と実践 第17回門脈圧亢進症学会総会 2010.9月9日-10日 富山

G. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1) 特許取得
なし。
- 2) 実用新案登録
なし。
- 3) その他
なし。

肝癌早期発見を目的とした分子マーカーの探索研究

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）

研究要旨 肝細胞癌臨床検体を対象に施行した自作 BAC アレイによるゲノムコピー数解析結果から、臨床病理学的因子と関連異常の検出を試みた。肝癌細胞株・臨床検体を対象に、CpG island の過剰メチル化探索、発現解析、ならびに機能スクリーニングによる統合的解析を実施することで、診断マーカー・治療標的になり得る新規肝癌抑制性 miRNA を同定するとともに、その標的候補遺伝子の同定ならびに機能的意義の解明を行い、臨床的有用性の検討のための基盤を構築した。

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。肝癌の高危険群を分子病理学的に予測する試みがなされ一定の成果をあげてきているが、個性診断に耐えるマーカー群の同定には至らず適切な治療時期を失した患者も多いことから、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、課題のうち、肝癌の細胞株ならびに臨床検体の包括的な分子病理学的解析に基づき、新規早期発見マーカーの開発を含む肝癌関連遺伝子マーカーの同定とその検出法の開発を目的とする。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

研究① 肝癌臨床検体 100 例を対象に自作 bacterial artificial chromosome(BAC)アレイ (MCG Cancer Array-800ならびにMCG Cancer Array-1500) を用いて、既報の方法に従いアレイ comparative genomic hybridization (aCGH) 法を施行し、ゲノム一次構造異常(ゲノムコピー数異常)を評価した。

研究② 肝癌細胞株と非腫瘍部肝組織を用い、近傍に CpG アイランドを有する miRNA を対象として combined bisulfite restriction analysis

(COBRA) 法での癌部特異的 DNA 高メチル化を示す miRNA をスクリーニングし、抽出された miRNA は発現低下細胞株の 5-aza 2'-deoxycytidine (5-aza-dCyd)処理による発現回復、臨床検体における癌部特異的発現低下とその DNA メチル化状態との関連を解析した。

[平成 21 年度]

研究① 平成 20 年度研究 1 により得られたアレイの結果を、その後の追跡調査から得られてきている再発などの臨床病理学的データと比較検討することで、各ゲノム一次構造異常(ゲノムコピー数異常)の臨床病理学的予測因子としての有用性を検討した。

研究② 平成 20 年度研究 2 により得られた結果から、DNA メチル化による発現抑制をうける肝癌抑制 miRNA 候補を同定した。

[平成 22 年度]

Pre 型 miRNA ライブラリーを肝癌細胞株へ遺伝子導入した場合の細胞増殖への効果をハイスループットにスクリーニングし、肝癌細胞増殖抑制作用を示す miRNA 候補を絞込むと共に、Methylated DNA immunoprecipitation-CpG island array (MeDIP-chip) 解析、miRNA の発現解析を行い、これらを統合して、新規肝癌抑制 miRNA の同定を行った。

(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っている。「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」その他を遵守し、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16年文部科学省・厚生労働・経済産業省告示第1号）」に沿い、倫理委員会の審査を経て実施している。動物実験に関しても、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年文部科学省告示第71号）に沿い、実験動物委員会の審査を経て実施している。

C. 研究結果

[平成20年度]

研究① 自作BACアレイ肝臓臨床検体においてゲノムコピー数変化が検出された（図1A）。ゲノムコピー数異常としては、1q、5p、6p、8q、17qなどにコピー数増加、1p、4p、4q、8p、13q、14q、8q、17pなどにコピー数減少を認めた。MCG Cancer Array-800で解析し5年以上経過が追えた19例について、コピー数異常領域の全ゲノム領域に対する割合（fraction of genome altered、FGA）でみたゲノム不安定性は、予後不良例でより著明で、予後不良例で発現の高いAurora B (AURKB) とFGAは相関を示した（図1B）。

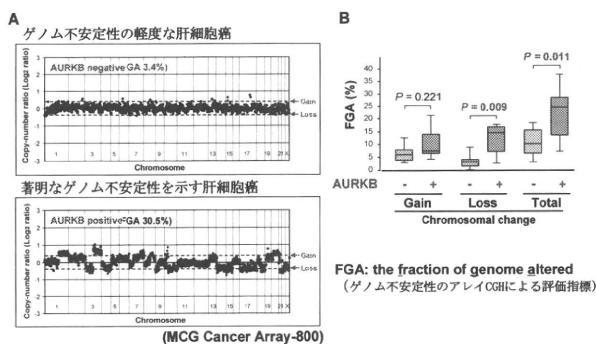


図1. 肝臓癌におけるゲノム不安定性(FGA)とAURKB発現(予後不良例)の相関

研究② 図2に示す戦略に従い、肝臓において異常メチル化により発現抑制を受けるmiRNAを同定した。TaqManアッセイにより発現の評価が可能なmiRNAから、ゲノム上近傍(500 bp以内)にCpGアイランドを持つ39種類(ゲノム上43箇所)を選択し、さらに肝臓細胞株パネルにおいて、正常肝と比較して高頻度にCpGアイランドが高度メチル化される11種類のmiRNAを検出した。これら11種類のmiRNAから、細胞株ならびに肝臓臨床検体において正常肝と比較してCpGアイランドのメチル化と相関して発現低下するmiRNAを同定した。

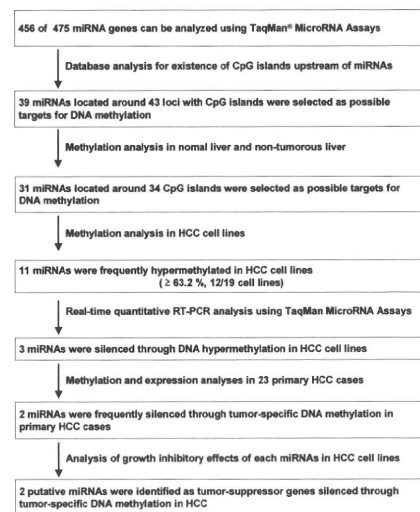


図2. 肝臓癌における新規メチル化標的miRNA候補の同定

[平成21年度]

研究① 平成20年度研究1で、自作BACアレイにより肝臓臨床検体でゲノムコピー数変化が検出された領域について、継時的に更新された臨床病理学的データとの比較検討を行うことで、特定の表現型と関連する異常領域とその標的遺伝子候補の選択が可能であることが確認された。

研究② 平成20年度研究2の結果から、肝臓細胞株ならびに肝臓臨床検体において正常肝と比較してメチル化と相関した著明な発現低下が認められる2種類のmiRNA(miR-124とmiR-203)を同定した。これらのmiRNAは、遺伝子導入により細胞増殖を負に制御するこ

とを確認できた。さらに、miRNA の新規標的分子として miR-124 では VIM (vimentin)、SMYD3、E2F6、IQGAP1 を、miR-203 では ABCE1 を同定した。

[平成 22 年度]

3 種類の細胞株 (Hep3B、HepG2、Huh7) あるいは正常肝臓を用い、miRNA を対象にしたメチル化 CpG アイランド (MeDIP-chip)、発現、および癌細胞増殖抑制効果の網羅的解析を行い、これらの統合解析により 86 個の miRNA が候補に上がりそこからさらに、新規の miRNA を含む 8 種の miRNA を抽出した (図 3)。これらの miRNA は、スクリーニングの過程ならびにその後の多数の細胞株を用いた詳細な解析で癌抑制活性を確認しており、肝癌抑制 miRNA と考えられた。

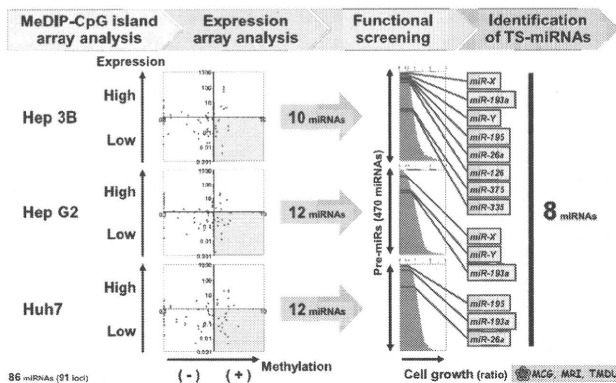


図 3. 統合解析による新規肝癌抑制 miRNA の同定

D. 考察

肝癌細胞株ならびに臨床検体のゲノム・エピゲノム解析あるいは細胞株を用いた機能スクリーニングを行うことで、肝癌特異的あるいは肝癌の悪性形質と関連するゲノムコピー数異常や DNA メチル化異常とその標的領域、あるいは肝癌関連 miRNA が同定できることが証明された。

特に、miRNA に注目して進めた本課題においては、第一のスクリーニングとして用いたメチル化を指標にした体系的解析、あるいは第二のスクリーニングとして用いた癌細胞増殖抑制機能をはじめとする統合解析のいずれも、効果的に新規に肝癌抑制性 miRNA 候補を同定できた。

今後、予後を含めた肝癌の臨床病理学的因子との関連を明らかにすることでメチル化や発現を指標とした診断マーカーとしての有用性を検証するとともに、遺伝子導入により肝癌細胞株の増殖を負に制御しうることから治療に用いることができる可能性がある (図 4)。また、miRNA 発現ならびにその DNA メチル化異常は、血中での検出が可能であることから、本課題における目標である早期発見や病態と関連するマーカーとなりうる遺伝子・遺伝子群の同定ならびに検出方法の開発に寄与する可能性が高く、今後キットを含めた臨床応用が期待される。

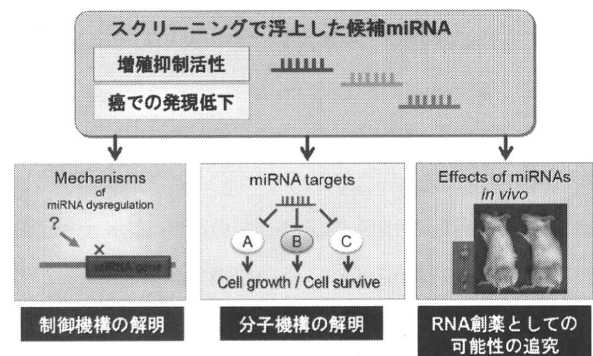


図 4. 今後の展望

E. 結論

肝癌細胞株ならびに臨床検体のゲノム・エピゲノム解析や機能的スクリーニングを行うことで、肝癌特異的あるいは肝癌の悪性形質と関連するゲノムコピー数異常や DNA メチル化異常とその標的となる肝癌抑制 miRNA を同定できた。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

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.

2. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arai S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular-invasion-negative hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2009; 208(3): 368-374.

2) 学会発表

1. 藍原有弘、田中真二、Mahmut Yasen、茂櫛薫、野口典夫、工藤篤、中村典明、伊東浩次、井本逸勢、稲澤譲治、三木義男、田中博、有井滋樹. 肝癌に対する選択的 Aurora kinase B 阻害剤の前臨床研究. 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2008.10.29

[平成 21 年度] (2009)

1) 論文発表

1. Arai E, Ushijima S, Gotoh M, Ojima H, Kosuge T, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profiles in liver tissue at the precancerous stage and in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 2009; 125(12): 2854-2862.
2. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arai S. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery*. 2010; 147(3): 405-414.

2) 学会発表

1. 井本逸勢、松村聡、小崎健一、有井滋樹、稲澤譲治. ゲノムワイドな統合的 DNA メチル化異常解析による肝癌抑制遺伝子候補探索. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 2009.9.26
2. 田中真二、藍原有弘、茂櫛薫、ヤーセン マームット、野口典夫、入江工、工藤篤、中村典明、井本逸勢、三木義男、稲澤譲治、田中博、有井滋樹. 肝癌再発ネットワーク解析に基づく Aurora kinase B 分子標的治療

の開発. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1

3. 新井恵吏、牛島抄織、後藤政広、尾島英知、小菅智男、細田文恵、柴田龍弘、近藤格、横井左奈、井本逸勢、稲澤譲治、廣橋説雄、金井弥栄. 肝細胞がんとその前がん状態である慢性肝炎・肝硬変症におけるゲノム網羅的 DNA メチル化プロファイル. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.2
4. 古田繭子、小崎健一、田中真二、有井滋樹、井本逸勢、稲澤譲治. 肝細胞癌において腫瘍特異的 DNA 過剰メチル化により発現抑制される癌抑制 microRNA. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.2
5. 松村聡、井本逸勢、小崎健一、有井滋樹、稲澤譲治. 肝細胞癌においてエピゲノムで制御されるがん抑制遺伝子の統合的アレイ解析. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.2

[平成 22 年度] (2010)

1) 論文発表

1. Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arai S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, 2010;31(5):766-776.

2) 学会発表

1. Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arai S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research, Washington, DC, USA, 2010.4.19
2. 松村聡、井本逸勢、小崎健一、田中真二、有井滋樹、稲澤譲治. 肝細胞癌における CpG アイランドの過剰メチル化により発現抑制される新規がん抑制遺伝子の同定. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23.

3. 古田繭子、小崎健一、田中真二、有井滋樹、井本逸勢、稲澤譲治。Functional スクリーニングを用いた肝細胞癌抑制性 microRNA の同定。第 69 回日本癌学会学術総会，大阪，2010.9.24.
4. 田中真二、茂櫛薫、藍原有弘、松村聡、ヤセンマハムット、稲澤譲治、田中博、有井滋樹。肝細胞癌の肉眼形態が示す特異的遺伝子発現パターンと分子標的 EpCAM の意義第 69 回日本癌学会学術総会，大阪，2010.9.24.(ワークショップ)
5. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, Arie S, Imoto I, Inazawa J. Functional genomics-assisted approach identifies candidates for tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会，神戸，2010.12.8

G. 知的財産の出願・登録状況

1) 特許取得

【特許出願】

1. 2010.3.3、「癌の検出方法および抑制方法」、稲澤譲治・小崎健一・井本逸勢・古田繭子・有井滋樹、富士フィルム株式会社・国立大学法人東京医科歯科大学、特願 2010-046564 (P09-034)

【海外特許】

1. 【米国】「核酸マイクロアレイの異常スポット

トを検出する方法」、金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2010.5.26、12/787,953 特願 2009-128162

2. 【EP】「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」、金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2010.5.27、10164051.4 特願 2009-128162

3. 【CN】「核酸マイクロアレイの異常スポットを検出する方法」、金原秀行・吉田淳哉・氏原大・稲澤譲治・井本逸勢、国立大学法人東京医科歯科大学・富士写真フィルム株式会社、2010.5.27、201010193364.8 特願 2009-128162

【特許取得】

1. 発明の名称：新規キメラ蛋白質およびそれをコードする遺伝子、並びに、これらの遺伝子と蛋白質を用いた白血病の判別手段、稲澤譲治、井本逸勢、他、特許第 4473870、出願年月日：平成 16 年 2 月 26 日、取得年月日：平成 22 年 3 月 12 日。
- 2) 実用新案登録
特になし。
- 3) その他
特になし。

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

研究分担者 山本雅一（東京女子医科大学 消化器外科 教授）

研究要旨 早期肝細胞癌は乏血性であるが、進行肝細胞癌は多血性である。肝細胞癌の発生進展に関わる血管新生関連遺伝子の発現を網羅的に検索し、多血性肝細胞癌の発育進展に関与する遺伝子を同定する。今回癌部と非癌部で遺伝子発現量に差がみられた血管新生に関わる 13 遺伝子は、乏血性から多血性肝細胞癌に変化する過程で関与する血管新生関連遺伝子の可能性がある。そのうちの 1 つ MDK 遺伝子は早期の段階での多血性肝細胞癌との関連が示唆された。

A. 研究目的

肝細胞癌の発生進展に関わる血管新生関連遺伝子の発現を網羅的に検索し、多血性肝細胞癌の発育進展に関与する遺伝子を同定する。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

2008 年 10 月よりミラノ基準を満たす肝細胞癌と診断した 12 例切除例。男性 10 例、平均年齢 68 歳。全例術前に EOB-MRI 検査を行ない、肝細胞癌と診断した。手術時に癌部および非癌部組織を新鮮凍結保存した。

[平成 21 年度]

新鮮凍結標本から全 RNA を抽出し cDNA を合成、遺伝子発現をリアルタイム PCR を用いて解析した。測定は TaqMan Array Gene Expression 96-Well Plate Human を用いた。癌部の遺伝子発現が非癌部より亢進していた血管新生に関わる遺伝子が 6 遺伝子認められた。

[平成 22 年度]

癌部で遺伝子発現が亢進していた 6 遺伝子のうちの 1 つである MDK 遺伝子発現量について、早期肝細胞癌 7 例と単純結節型肝細胞癌 13 例の CT 所見と比較した。

(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、「ヘルシンキ宣言」、「易学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する指針」を遵守した。

C. 研究結果

[平成 20 年度、21 年度]

癌部の遺伝子発現が非癌部より亢進していた血管新生に関わる遺伝子が 6 遺伝子認められた。癌部の遺伝子発現が非癌部より低下していた遺伝子は 7 遺伝子であった。

[平成 22 年度]

MDK 遺伝子の発現は、早期肝細胞癌と単純結節肝細胞癌で有意差はなかった。しかし早期肝細胞癌 2 例を含む多血性の肝細胞癌 17 例で MDK 遺伝子発現量が有意に高値であった。

D. 考察

早期肝細胞癌は乏血性であるが、進行肝細胞癌は多血性である。今回癌部と非癌部で遺伝子発現量に差がみられた血管新生に関わる 13 遺伝子は、乏血性から多血性肝細胞癌に変化する過程で関与する血管新生関連遺伝子の可能性がある。そのうちの 1 つ MDK 遺伝子は早期の段階での肝細胞癌の多血化（腫瘍濃染）との関連が示唆された。

E. 結論

肝細胞癌の血管新生に関与する可能性のある遺伝子を同定した。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

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. Semiya M, Tomonaga T, Matsushita T, Sunaga M, Ohishi M, Maeda T, Takano S, Togawa A, Yoshitomi H, Ohtsuka M, Yamamoto M, Nakano M, Nomura F. Identification of novel immunohistochemical tumor markers for primary hepatocellular carcinoma; clathrin heavy chain and formiminotransferase cyclodeaminase. *Hepatology*, 2008;48:519-530

2) 学会発表

1. Yamamoto M. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (Surgical strategy against liver malignancies). 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Seoul, 2008.
2. Yamamoto M. Vascular control in hepatic resection glissonean approach. 8th World Congress of the International Hepato Pancreato Biliary Association. INDIA, 2008
3. Yamamoto M. How to perform anatomical subsegmentectomy using glissonean pedicle approach. 8th World Congress of the International Hepato Pancreato Biliary Association. INDIA, 2008.
4. 山本雅一. 肝門部胆肝癌の治療戦略：切除断端と剥離面の陰性化を目的とした術式の工夫と限界点). 第 63 回日本消化器外科学会総会. 札幌.2008.
5. Yamamoto M. Clinicopathological aspects of

patients with small hepatocellular carcinoma and systematic hepatectomy by the glissonean pedicle approach. Mongolian-Japanese 6th Joint Symposium. Mongolia. 2008.

6. 山本雅一. 肝癌の外科病理 (会長講演). 第 13 回日本外科病理学会学術集会. 東京 2008.
7. Yamamoto M. Surgical Resection: Eastern Experience (Symposium 6A: Treatment of Single HCC in 2-5cm: Debate on Gray Zone). 6th International Meeting Hepatocellular Carcinoma: Eastern and Western Experiences. Seoul (Korea). 2008
8. Yamamoto M. Anatomical subsegmentectomy using glissonean pedicle approach in liver surgery. XXXVI biennial World Congress of the International College of Surgeons. Vienna (Austria). 2008

[平成 21 年度] (2009)

1) 論文発表

1. Yamamoto M, Ariizumi S, Katagiri S, Kotera Y, Takahashi Y. The Value of Anatomical Liver Sectionectomy for Patients With a Solitary Hepatocellular Carcinoma From 2 to 5 cm in Greatest Diameter. *J Surg Oncol*, 2009; 100:585-588
2. Ariizumi S, Yamamoto M, Takasaki K. Right Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Patients with an Indocyanine Green Retention Rate at 15 Minutes of 10% or Higher. *Digestive Surgery* 2009; 26:135-142.
3. Katsuragawa H, Yamamoto M, Katagiri S, Yoshitoshi K, Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y, Takasaki K. Graft size and donor age are independent factors for graft loss in adult-to-adult living-donor liver transplantation using the left liver. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery* 2009;16:178-183

2) 学会発表

1. Yamamoto M. Resection in Cirrhotic Liver. 7th

- Conference on EVIDENCE BASED
MANAGEMENT OF CANCER IN INDEA.
India.2009
2. Yamamoto M., Ariizumi S, Katagiri S. The value of anatomical liver section for hepatocellular carcinoma less than 5cm in diameter. Symposium: Nowadays'approaches in cancer treatment. Ulaanbaatar (Mongolia). 2009.
 3. 山本雅一. (サテライトシンポジウム) 女子医大式右葉切除. 第 21 回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 名古屋. 2009
 4. Yamamoto M. The Glissonean pedicle approach in liver surgery. Laparoscopic surgery new technique symposium. China. 2009.
 5. Yamamoto M. Colangiocarcinoma intrahepatico. Diagnostico y tratamienoto. SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO.サンホセ (コスタリカ). 2009
 6. 山本雅一. 胆管細胞癌の治療について. 第 16 回肝癌治療シンポジウム.名古屋. 2009.
 7. 山本雅一. 肝癌進行度と系統的切除. 第 42 回神奈川県消化器医学会総会. 横浜, 2009
 8. Yamamoto M. Glissonean pedicle approach in liver surgery. 61st Annual Congress of the Korea Surgical Society. Korea. 2009.
 9. Yamamoto M. Surgical approach for cholangiocellular carcinoma (including hilar & intrahepatic lesions) Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. 61st Annual Congress of the Korea Surgical Society. Korea. 2009.
 10. Yamamoto M. Surgical Treatment of Interhepatic Cholangiocarcinoma. The 2009 DMA Annual Scientific Conference and The 10th National Cancer Conference: A Joint Meeting. Bangkok (Thailand). 2009
- [平成 22 年度] (2010)
- 1) 論文発表
 1. Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, Yamamoto M. Favorable Long-Term Surgical Outcomes of Hapatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis B Envelope Antibody. J Surg Oncol.2010;101:471-475
 2. Suguki T, Yamamoto M., Takasaki K. Specific Characteristics of Scirrhou Hepatocellular Carcinoma. Hepato-Gastroenterology. 2010; 93: 1086-1089.
 3. Higuchi R, Ota T, Araida T, Kobayashi M, Furukawa T, Yamamoto M. Prognostic relevance of ductak margins in operative resection of bile duct cancer. Surgery. 2010; 148:7-14
 4. Matsuda A, Kuno A, Kawamoto T, Matsuzaki H, Irimura T, Ikehara Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yamamoto M., Okouchi N, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H. Wisteria floribunde Agglutinin-Postive Mucin 1 Is a Sensitive Biliary Marker for Human Cholangiocacinoma. Hepatology. 2010; 52: 174-182
 - 2) 学会発表
 1. 山本雅一. 小型肝癌の画像形態・肉眼分類による治療選択. 外科治療の立場から「小型肝癌に対する肝領域切除」. 第 4 回大塚リバーシンポジウム静岡, 静岡, 2010
 2. 山本雅一. 肝硬変合併肝細胞癌の外科治療. 第 50 回東海肝臓外科懇談会記念大会 - 次世代の肝臓外科医育成を目指して -. 名古屋. 2010.
 3. Yamamoto M. Liver resection combined with IVC graft replacement. 9th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA2010). Argentina. 2010.
 4. Yamamoto M. Surgical anatomy of the liver in the Glissonean pedicle approach- What we need to know-. The liver Cancer: diagnosis and treatments. Mongolia. 2010

5. Yamamoto M. The Value of anatomical sectionectomy for patients with a hepatocellular carcinoma 2 to 5 cm in diameter. 内科及外科新地国際研討會. Taiwan. 2010.
 6. Yamamoto M. Glissonean pedicle approach for hepatic resection. German-Japanese Cancer Symposium. Cologne. 2010.
 7. Yamamoto M. Symposium 2. The present status of HCC treatment in Asian countries. Systemic resection for HCC. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society. Gifu. 2010.
 8. 山本雅一. 特別講演.肝硬変合併肝癌の外科治療. 第38回青森県肝胆膵研究プログラム. 青森. 2010.
 9. 山本雅一, 有泉俊一. パネルディスカッション 10. 肝臓学会・消化器病学会合同. 進行性慢性肝疾患からの胆管癌、混合型肝癌の発生とその病態) 進行性肝性肝疾患から発生した肝内胆管癌の臨床病理像の特徴. 第14回日本肝臓学会大会, 第52回日本消化器病学会大会. 横浜. 2010.
 10. 山本雅一. ランチョンセミナー. 肝内胆管癌の外科病理. 第15回日本外科病理学学術集会. 横浜. 2010.
 11. 山本雅一. ランチョンセミナー. 外科医が必要とする肝臓MRI画像所見. 第38回日本磁気共鳴医学会大会. つくば. 2010.
 12. 山本雅一. 肝切除術の変遷 開腹肝切除術から内視鏡下肝切除術. 第72回日本臨床外科学会総会. 横浜. 2010.
 13. 山本雅一. 特別講演 I. 肝硬変合併肝細胞癌の外科治療. 東京外科系臨床研究会第29回学術集会. 東京. 2010.
- G. 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。

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

研究分担者 飯島 尋子（兵庫医科大学 内科肝胆膵科 教授・超音波センター センター長）

研究要旨

- 1) 肝癌の Super high risk 群の設定を、超音波を用いて実際の肝の障害度や硬度より推定する方法を Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) による Vs 値 (m/s) により推定により推定する方法を検討し、これによる肝硬度判定で肝の線維化進行度を高精度に判別できることを報告した。更にこれに影響する因子として、炎症グレードを指摘しえたとともに、その影響は比較的小さいことを示した。
- 2) 造影超音波検査を用いた肝癌微細血管構築パターンと Kupffer 相を組み合わせた悪性度分類が、境界病変と肝細胞癌の判別および組織学的分化度の推測に有用であることを報告した。さらに Kupffer 相での輝度低下が治療決定に極めて重要であること、門脈侵襲予測にも有用であることを示した。

A. 研究目的

- (1) 肝癌の早期発見を行うためには、高リスク群を明らかにする必要がある。肝癌の高リスク群は肝硬変であるが、この非侵襲的診断には確立された方法がないため、新たな超音波検査技術 ARFI による線維化診断法について検討する。さらにこの診断法に影響する因子も明らかとし、さらにその影響の程度についても検討する
- (2) 肝内に新たな結節を認めた際、それが肝細胞癌か異型結節かを判断することは組織診断をもっても困難である。そこで境界病変と肝細胞癌判別および組織学的分化度を造影超音波により推定する方法を検討する。また造影超音波による悪性度分類より治療時期を決定する方法についても検討する。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

- (1) 造影超音波検査での肝実質 (L) と脾実質 (S) の輝度比 (L/S 比) や ARFI の測定値を肝の障害度や線維化グレードと対比する。

- (2) 造影超音波検査による微細血管構造、クッパー相の所見を肝癌の分化度と対比し肝癌の悪性度推定を行う。

[平成 21 年度]

- (1) 非侵襲的な硬度測定を可能とする新たな技術である Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) を用いて、肝硬変 (F4) と非肝硬変を判別する方法を ROC 解析等により検討する。さらに線維化グレード別の測定値を明らかとし、線維化が推測可能な方法を確立する。
- (2) 造影超音波による肝腫瘍微細血管構築パターンと Kupffer 相を組み合わせた悪性度分類を手術標本や腫瘍生検で得られた組織学的分化度と対比検討する。
- (3) 乏血性肝細胞癌から境界病変の診断を、Sonazoid 造影の血管相および Kupffer 相を EOB-MRI 検査、CT 検査、組織診断と検討し明らかとする。

[平成 22 年度]

- (1) Vs 値に影響する因子について、血液データおよび臨床所見などより検討する。さらにこれらの因子がどの程度 Vs 値に影響するか

についても同時に検討する。

- (2) 組織診断の得られた患者の肝癌分化度と造影超音波所見を検討することで、異型結節と肝癌の鑑別が可能となり、治療開始に最も適切な時期を明らかとする。

(倫理面への配慮)

倫理委員会で承認された(第 621 号)。これに基づき研究を開始した。また本研究はいずれも非侵襲的な検討であり、実際の臨床に沿って行われるものであるが、倫理面については当院の倫理委員会においても了承済みである。

C. 研究結果

[平成 20 年度]

- (1) L/S 比は肝障害度の進行と共に低下傾向を認めた。ARFI は肝の線維化グレードと相関がみられた。
- (2) 新たな肝癌分化度分類では、中低分化肝癌を良好に層別化できた。

[平成 21 年度]

- (1) ARFI を使用した肝硬度測定により、肝硬変 (F4) と非肝硬変を ROC 曲線下面積 0.925 と良好に判別可能であったことを報告した。さらにそれぞれの平均線維化グレード別 Vs 値(m/sec)は、F1 1.19、F2 1.24、F3 1.54、F4 2.21 であることを明らかとすることで、非侵襲的に線維化グレード診断を行うことによる発癌リスク予測の可能性を見出した。また脂肪化や炎症により測定値に影響を与える可能性が示唆された。
- (2) 我々の提唱した悪性度分類を用いると、Grade 1 では全て高分化肝癌あるいは Dysplastic Nodule (DN)、Grade 4 ではほとんどが中分化肝癌、Grade 5 では全てが中分化以上で低分化を多く認めるなど、組織学的分化度の推測に有用であった。更に腫瘍マーカーとの相関も検討することで、L3 分画との組み合わせによる効率的な検査方法も提案できた。

- (3) 乏血性肝細胞癌から境界病変の診断では、EOB-MRI は前癌病変まで拾い上げてしまうことが明らかとなったが、造影超音波検査の血管相・Kupffer 相を詳細に評価することで、治療を要するべき結節を指摘し得る可能性が判明した。

[平成 22 年度]

- (1) 急性肝炎症例の経過観察などから、炎症による Vs 値の上昇が確認された。その他の臨床パラメータと Vs 値の関連について検討したところ関連のある因子は F ステージ ($P < 0.001$)、血小板 ($P = 0.029$)、ヒアルロン酸 ($P = 0.003$) のみであった。これにより、炎症が著しい場合は測定値に影響するものの、その影響は通常観察では小さいと考えられた。
- (2) 造影超音波による悪性分類と組織学的悪性度の検討では、Kupffer 相が iso となる Grade 2 までには門脈侵襲陽性症例は認めなかった。また悪性度別の中分化肝癌の割合は Grade 1 から 5 でそれぞれ 0%、33%、50%、87%、100%と Grade 3 以降で急速に増加しており、Kupffer 相評価が重要であった。

D. 考察

ARFI を用いた肝線維化診断は、非侵襲的な検査にもかかわらず、高精度に肝癌高リスク群である肝硬変患者の拾い上げに期待できる。しかし炎症や脂肪化などに影響する可能性が示唆されていたため、Vs 値に関連する因子について検討したところ、炎症や脂肪化では有意差を認めなかった。炎症グレードについてさらに検討すると、炎症高度群は軽度群より Vs 値が高い傾向を認めたが、これは肝線維化グレードの交絡因子であるためと考えられ、実際の臨床現場で Vs 値は線維化診断の有用なツールとなり得る。

また我々の提唱している造影超音波検査による悪性度分類が、良好に肝細胞癌の組織学的分化度層別化可能であることはこれまででも示した。今回はさらに症例を重ねて精度を上げることで、Kupffer 相が低輝度となる Grade 3 以上より特

に悪性度を増すことが判明し、肝癌サーベイランスなどで発見した小結節の治療時期を決定するのに有用な指標となると考えられた。

E. 結論

ARFI は肝硬変を非侵襲的に判定可能であり、肝障害度を推定するオプションとなりうる。また炎症等の影響の可能性はあっても、大きな補正はすることなし肝硬変を非侵襲的に判定可能な検査法であった。

また造影超音波検査による我々の肝癌悪性度分類は組織学的分化度を良好に反映し、中低分化肝癌の推定など臨床病期の判定のみならず、小肝癌の治療開始時期の判断に有用であると考えた。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

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. *Intervirology*, 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.
 6. 吉川昌平, 飯島尋子, 山口 匡, 西口修平. 肝機能・肝予備力の新しい評価法と対策. *消化器科*, 2008;47:538-544.
- 2) 学会発表
なし。

[平成 21 年度] (2009)

1) 論文発表

1. 飯島尋子. 肝疾患の造影超音波診断—その変遷と新しい展開—. *肝臓* 2009 ; 50 : 105-21.
2. Yamamoto T, Nakamura H, Liu W, Cao K, Yoshikawa S, Enomoto H, Iwata Y, Koh N, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Iijima H, Hada T, Nishiguchi S. Involvement hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K₂. *J Gastroenterol* 2009 ; 44 : 228-35.
3. 田中弘教, 飯島尋子, 齋藤正紀, 會澤信弘, 坂井良行, 吉川昌平, 山本晃久, 榎本平之, 岩田恵典, 康典利, 今西宏安, 下村壯治, 中村秀次, 廣田誠一, 辻村亨, 藤元治朗, 西口修平. Sonazoid 造影超音波による新しい肝癌悪性度分類法の試み. *肝臓* 2009 ; 50 : 397-399.
4. Sasaki S, Iijima H, Moriyasu F, Waki H. Definition of contrast enhancement phases of the liver using a perfluoro-based microbubble agent, perflubutane microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 2009 ; 35 : 1819-27.
5. 飯島尋子, 田中弘教, 吉田昌弘, 池田直人, 山本晃久, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 中正恵二, 廣田誠一,

辻村亨, 西口修平. Acoustic Radiation Force Impulse による非侵襲的肝線維化診断法の有用性. 肝臓 2010 ; 51 : 54-55.

2) 学会発表

1. Enomoto H, Inoue S.I, Yamada D, Sakai Y, Aizawa N, Yoshikawa S, Yamamoto T, Ishii A, Koh N, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Iijima H, Nakamura H, Matsuhisa A, Nishiguchi S. Detection of the causative pathogen using the in-situ hybridization kit in a patient with spontaneous bacterial peritonitis. 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2009.2 Hong Kong
2. Liu W.d, Nakamura H, Cao K, Yamamoto T, Enomoto H, Iwata Y, Koh N, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Iijima H, Nishiguchi S. Vitamin K2 suppresses the expression of fibroblast growth factor receptor 3 in Hepatocellular carcinoma cell. 9th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2009.2 Hong Kong
3. Tanaka H, Iijima H, Saito M, Aizawa N, Yamamoto T, Enomoto H, Iwata Y, Imanishi H, Shimomura S, Hirota S, Hirota S, Yamanaka J, Iimuro Y, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignancy grading system for hepatocellular carcinoma using Sonazoid contrast enhanced ultrasonography. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2009) 2009.10 Boston
4. Iijima H, Tanaka H, Saito M, Aizawa N, Yamamoto T, Enomoto H, Iwata Y, Imanishi H, Shimomura S, Yamanaka J, Fujimoto J, Hirota S, Tsujimura T, Nishiguchi S. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis using virtual touch tissue quantification. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2009) 2009.10 Boston
5. Yamanaka J, Sugimoto T, Iijima H, Tanaka H, Hirano T, Kuroda N, Okada T, Saito S, Asano Y, Uyama N, Satake M, Yoshida Y, Suzumura K, Nishiguchi S, Fujimoto J. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in cirrhotic patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2009) 2009.10 Boston
6. Enomoto H, Tsujimura T, Nakamura H, Imanishi H, Saito M, Yamamoto T, Iwata Y, Tanaka H, Shimomura S, Iijima H, Nishiguchi S. Analyses of the antiangiogenic and antitumor effects of interferons. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2009) 2009.10 Boston
7. 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平. Sonazoid 造影超音波による肝細胞癌および前癌病変の診断. (ワークショップ) 第95回日本消化器病学会総会 日本消化器病学会雑誌 (106) ; A126 2009
8. 田中弘教, 飯島尋子, Aoki Noriaki, 下村壯治, 今西宏安, 齋藤正紀, 康典利, 榎本平之, 岩田恵典, 中村秀次, 西口修平. C型肝炎患者に対する造影超音波検査による肝癌サーベイランスの費用効果分析. 第95回日本消化器病学会総会 日本消化器病学会雑誌 (106) ; A197 2009
9. 田中弘教, 飯島尋子, 東浦晶子, 下村壯治, 齋藤正紀, 藤元治朗, 廣田誠一, 廣田省三, 西口修平. 造影超音波検査を用いた肝癌の悪性度分類. (シンポジウム) 日本超音波医学会第82回学術集会 超音波医学 (36) Suppl ; S163 2009
10. 飯島尋子, 田中弘教, 西口修平. ARFIによる肝疾患診断. (シンポジウム) 日本超音波医学会第82回学術集会 超音波医学 (36) Suppl ; S178 2009
11. 吉田昌弘, 田中弘教, 山平正浩, 吉本直喜, 東浦晶子, 柴田陽子, 橋本眞里子, 會澤信弘, 齋藤雅博, 平山秀男, 齋藤正紀, 辻村亨, 廣

- 田誠一, 西口修平, 飯島尋子. 肝線維化診断における ARFI の有用性. 日本超音波医学会第 82 回学術集会 超音波医学 (36) Suppl; S403 2009
12. 田中弘教, 飯島尋子, 齋藤正紀, 下村壯治, 今西宏安, 康典利, 榎本平之, 岩田恵典, 山本晃久, 會澤信弘, 坂井良行, 山田大輔, 中村秀次, 西口修平. Sonazoid 造影超音波による肝癌分化度診断の試み. 第 45 回日本肝臓学会総会 肝臓 (50) Suppl.1 ; A124 2009
13. 田中弘教, 飯島尋子, 齋藤正紀, 下村壯治, 今西宏安, 康典利, 榎本平之, 岩田恵典, 山本晃久, 會澤信弘, 坂井良行, 山田大輔, 中村秀次, 廣田誠一, 辻村亨, 西口修平. 造影超音波検査を用いた輝度解析による慢性肝炎進展度の推定の試み. 第 45 回日本肝臓学会総会 肝臓 (50) Suppl.1 ; A372 2009
14. 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平. 非侵襲的肝病態評価法の進歩 Virtual Touch Tissue Quantification による肝疾患診断. 第 13 回日本肝臓学会大会 肝臓 (50) Suppl.2 ; A450 2009
15. 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平. 早期肝細胞癌の診断ストラテジー 早期肝癌の診断における造影超音波検査の位置づけ. (ワークショップ) 第 13 回日本肝臓学会大会 肝臓 (50) Suppl.2 ; A481 2009
16. 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平. 早期肝細胞癌の診断ストラテジー 早期肝癌の診断における造影超音波検査の位置づけ. 第 47 回日本消化器がん検診学会大会 (JDDDW2009) 日本消化器がん検診学会雑誌 (47) ; 110 2009
17. Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Saito M, Aizawa N, Sakai Y, Yoshikawa S, Yamamoto T, Enomoto H, Iwata Y, Imanishi H, Shimomura S, Nakamura H, Hirota S, Tujimura T, Nishigami T, Yamanaka J, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignancy grading system for hepatocellular carcinoma using sonazoid contrast enhanced ultrasonography. 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA joint Scientific Session. 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA joint Scientific Session Program 138 2009
18. 飯島尋子. 肝疾患の造影超音波診断—現状と展望—. (ランチョンセミナー) 日本超音波医学会東北地方会第 38 回学術集会 日本超音波医学会 東北地方会第 28 回学術集会プログラム・抄録集 2009
19. 飯島尋子. 肝臓超音波診断の進歩. (ランチョンセミナー) 日本超音波医学会第 45 回中国地方学術集会・第 8 回中国地方会講習会 2009
20. 東浦晶子, 田中弘教, 山平正浩, 吉田昌弘, 柴田陽子, 橋本眞里子, 藤元治朗, 廣田誠一, 西口修平, 飯島尋子. Sonazoid Kupffer イメージを用いた low MI と high MI による肝細胞癌診断の試み. 日本超音波医学会第 36 回関西地方会学術集会 2009.10 大阪
21. 橋本眞里子, 田中弘教, 東浦晶子, 柴田陽子, 西村純子, 松永桃子, 山平正浩, 吉田昌弘, 西口修平, 飯島尋子. Sonazoid 造影超音波検査の臨床検査値に及ぼす影響. 日本超音波医学会第 36 回関西地方会学術集会 2009.10 大阪
22. 吉田昌弘, 田中弘教, 山平正浩, 東浦晶子, 柴田陽子, 橋本眞里子, 平山秀男, 廣田誠一, 西口修平, 飯島尋子. 肝線維化診断における Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) の有用性. 日本超音波医学会第 36 回関西地方会学術集会 2009.10 大阪
23. 吉田昌弘, 田中弘教, 山平正浩, 東浦晶子, 柴田陽子, 橋本眞里子, 齋藤雅博, 藤元治朗, 西口修平, 飯島尋子. 肝腫瘍性病変における Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) の検討. 日本超音波医学会第 36 回関西地方会学術集会 2009.10 大阪
24. 吉田昌弘, 田中弘教, 橋本眞里子, 柴田陽子, 西村純子, 松永桃子, 吉本直喜, 廣田誠一, 西口修平, 飯島尋子. 慢性肝疾患の線維化診断における肝生検組織所見と ARFI の乖離例の検討. 日本超音波医学会第 36 回関西地方会

学術集会 2009.10 大阪

25. 田中弘教, 飯島尋子. 肝腫瘍における Fundamental B mode と造影超音波の比較. 日本超音波医学会第 36 回関西地方会学術集会 2009.10 大阪
26. 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平. Virtual Touch Tissue Quantification 法を用いた肝線維化の非襲的評価法. 第 38 回日本肝臓学会西部会 肝臓 (50) ; A665 2009
27. 助永憲比古, 田中弘教, 飯島尋子, 石井昭生, 高嶋智之, 坂井良行, 會澤信弘, 山本晃久, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平, 中正恵二, 廣田誠一, 中井紀博, 麻野泰包, 山中潤一, 藤元治朗. EOB-MRI の肝細胞造影相で high intensity を呈した HCC の 1 例. 第 38 回日本肝臓学会西部会 肝臓 (50) Suppl.3 ; A751 2009

[平成 22 年度] (2010)

1) 論文発表

1. 飯島尋子, 田中弘教, 吉田昌弘, 池田直人, 山本晃久, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 中正恵二, 廣田誠一, 辻村亨, 西口修平. Acoustic Radiation Force Impulse による非侵襲的肝線維化診断法の有用性. 肝臓 2010 ; 51 : 54-5.
2. 田中弘教, 飯島尋子. 肝腫瘍診断および治療支援における造影超音波の基礎～投与方法, 装置法, 時相～. 肝胆膵 2010 ; 60 : 355-62.
3. 飯島尋子, 田中弘教, 吉田昌弘, 西口修平. 【マルチモダリティによる Abdominal Imaging 2010 臨床編 日常臨床における戦略と選択】 その他 (最新動向) 超音波による非侵襲的肝線維化診断 剪断弾性波の特性と臨床における有用性の検討. INNERVISION 2010 ; 25 : 71-3.
4. 田中弘教, 飯島尋子, 吉田昌弘, 西口修平. Acoustic Radiation Force Impulse による肝疾患診断. 消化器内科 2010 ; 50 : 476-81.
5. 田中弘教, 飯島尋子. 早期肝細胞癌における

造影超音波検査の位置づけ. 消化器内科 2010 ; 51 : 558-63.

2) 学会発表

1. Iijima H, Tanaka H, Ikeda N, Enomoto H, Iwata Y, Imanishi H, Shimomura S, Fujimoto J, Hirota S, Tsujimura T, Mogushi K, Tanaka H, Nishiguchi S. Usefulness of VTTQ (Virtual Touch Tissue Quantification) to diagnose fibrosis and inflammation in chronic hepatitis. The 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2010) 2010.10 Boston
2. Iijima H, Tanaka H, Aizawa N, Ikeda N, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Iimuro Y, Fujimoto J, Nishiguchi S. Malignant grading system using the contrast enhanced agent “Sonazoid” could predict portal venous invasion by Hepatocellular carcinoma? The 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2010) 2010.10 Boston
3. Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Aizawa N, Ikeda N, Enomoto H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Hirota S, Nishigami T, Tujimura T, Fujimoto J, Nishiguchi S. Prediction of portal venous invasion by malignant grading system for Hepatocellular carcinoma using Sonazoid contrast enhanced ultrasonography. 12th International symposium on ultrasound contrast imaging/2th Asian conference on ultrasound contrast imaging 2010.12 Tokyo
4. 田中弘教, 飯島尋子, 東浦晶子, 楊和典, 岩井孝史, 石井昭生, 高嶋智之, 坂井良行, 會澤信弘, 山本晃久, 池田直人, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平. Sonazoid 造影超音波の Kupffer 相もにおける高音圧画像評価の有用性. 第 96 回日本消化器病学会総会 日本消化器病学会雑誌, 2010: 107: A303 新潟

5. 田中弘教, 飯島尋子, 岩井孝史, 楊和典, 石井昭生, 高嶋智之, 坂井良行, 會澤信弘, 山本晃久, 池田直人, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平. 肝癌診断における EOB MRI と造影超音波検査の位置づけ. 第 46 回日本肝臓学会総会 肝臓, 2010:51 Suppl.1:A40 山形
6. 田中弘教, 飯島尋子, 東浦晶子, 會澤信弘, 西上隆之, 辻村亨, 廣田誠一, 山中潤一, 藤元治朗, 西口修平. 造影超音波検査を用いた肝細胞癌の悪性度評価および分子標的薬治療効果判定. (シンポジウム) 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S153 京都
7. 吉田昌弘, 田中弘教, 山平正浩, 東浦晶子, 柴田陽子, 橋本眞里子, 辻村亨, 廣田誠一, 西口修平, 飯島尋子. 肝線維化診断における Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 法の有用性. (ワークショップ) 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S277 京都
8. 飯島尋子, 神山直久, 吉田哲也. びまん性肝疾患のための肝表面凹凸のリアルタイム解析. (ワークショップ) 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S281 京都
9. 飯島尋子, 脇英彦, 佐々木俊一, 田中弘教, 工藤篤, 有井滋樹, 市野瀬志津子, 西口修平, 和氣健二郎. 肝腫瘍の超音波診断基準の検証 ペルフルオロブタンマイクロバブルによる肝臓造影時相の定義. (特別企画) 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S295 京都
10. 田中弘教, 飯島尋子, 東浦晶子, 會澤信弘, 西上隆之, 辻村亨, 廣田誠一, 山中潤一, 藤元治朗, 西口修平. 造影超音波検査による肝癌悪性グレード分類を用いた門脈侵襲予測. 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S313 京都
11. 吉田昌弘, 田中弘教, 吉本直喜, 會澤信弘, 齋藤正紀, 西上隆之, 辻村亨, 廣田誠一, 西口修平, 飯島尋子. 肝腫慢性肝疾患の線維化診断における肝生検組織所見と VTTQ 法の乖離例の検討. 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S385 京都
12. 吉田昌弘, 田中弘教, 西村純子, 松永桃子, 奥平久美子, 平山秀男, 山中潤一, 藤本治朗, 西口修平, 飯島尋子. 肝腫瘍性病変における Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 法の検討. 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S391 京都
13. 東浦晶子, 田中弘教, 山平正浩, 吉田昌弘, 柴田陽子, 橋本眞里子, 藤元治朗, 廣田誠一, 西口修平, 飯島尋子. Sonazoid 造影超音波での HCC および DN 診断における高音圧モード併用の有用性. 日本超音波医学会第 83 回学術集会 超音波医学, 2010: 37 Suppl.: S396 京都
14. 飯島尋子. 最新の超音波医療の潮風—4D プローグを用いた超音波診断と治療への応用—. (ランチョンセミナー) 日本超音波医学会第 83 回学術集会・共催セミナー 2010.4 京都
15. 飯島尋子. エコーで肝疾患の組織診断に迫る. (ランチョンセミナー) 日本超音波医学会第 83 回学術集会・共催セミナー 2010.4 京都
16. 飯島尋子. 腫瘍性肝疾患の超音波診断. (教育セッション) 日本超音波医学会第 83 回学術集会・第 9 回教育セッション 2010.4 京都
17. 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平. 肝細胞癌診断の超音波検査の最適化の方向性を探る. (ワークショップ) 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDDW2010) 肝臓, 2010: 51 Suppl.2: A492 横浜
18. 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平. 費用効果からみた C 型慢性肝炎の効率的な肝癌早期診断システムを考える. (ワークショップ) 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDDW2010) 肝臓, 2010: 51 Suppl.2: A497 横浜
19. 飯島尋子. 肝疾患における線維化診断 (第 18 回講習会) 日本超音波医学会東北地方会第 40 回学術集会 2010.9 仙台

20. 吉田昌弘, 田中弘教, 山平正浩, 東浦晶子, 橋本眞里子, 森脇英一郎, 辻村亨, 廣田誠一, 西口修平, 飯島尋子. 慢性肝疾患における Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 測定値の測定時期による影響. 日本超音波医学会第 37 回関西地方会学術集会 2010.10 神戸
21. 吉田昌弘, 田中弘教, 西村純子, 松永桃子, 平山秀男, 岩井孝史, 會澤信弘, 藤元治朗, 西口修平, 飯島尋子. 肝腫瘍性病変における Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 法の検討. 日本超音波医学会第 37 回関西地方会学術集会 2010.10 神戸
22. 東浦晶子, 田中弘教, 山平正浩, 吉田昌弘, 柴田陽子, 橋本眞里子, 藤元治朗, 西上隆之, 西上隆之, 飯島尋子. Sonazoid 造影超音波の肝細胞癌診断における ADF (advanced dynamic Flow) 併用の有用性. 日本超音波医学会第 37 回関西地方会学術集会 2010.10 神戸
23. 飯島尋子, 山平正浩, 吉田昌弘, 東浦晶子, 柴田陽子, 橋本眞里子, 田中弘教, 赤尾憲二, 西口修平. 正常肝における Kupffer 相 (後血管相) 診断の再循環による影響. 日本超音波医学会第 37 回関西地方会学術集会 2010.10 神戸
24. 飯島尋子. 肝疾患の超音波診断—その変遷と新しい展開—. (教育講演) 第 38 回日本肝臓学会東部会 2010.12 東京

G. 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。