

表3. C型肝炎276例の患者背景

Characteristic	Total	PNPLA3 rs738409			P <sup>a</sup>
		CC	CG	GG	
Number	276 (100)	90 (32.6)	128 (46.4)	58 (21.0)	
Age (years)	58.2 ± 13.0	59.5 ± 11.9	57.7 ± 13.3	57.1 ± 13.7	0.29
Male sex(%)	112 (40.6)	36 (40.0)	50 (39.1)	26 (44.8)	0.61
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.4	23.0 ± 3.7	22.9 ± 3.4	23.1 ± 2.8	0.49
Diabetes(%)	13 (4.7)	4 (4.4)	6 (4.7)	3 (5.2)	0.84
Platelet count (×10 <sup>4</sup> /μL)	16.0 ± 5.8	15.5 ± 5.1	16.4 ± 6.3	16.0 ± 5.7	0.52
AST (IU/L)	58.7 ± 43.6	61.7 ± 53.7	58.2 ± 38.7	55.0 ± 36.4	0.95
ALT (IU/L)	67.4 ± 58.0	69.2 ± 61.0	68.4 ± 60.1	62.3 ± 48.4	0.92
γ-GTP (IU/L)	59.8 ± 79.4	62.8 ± 94.3	57.5 ± 69.9	60.3 ± 74.8	0.53
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.4	0.27
HCV genotype					0.09
1	198 (71.7)	55 (61.1)	102 (79.7)	41 (70.7)	
2	76 (27.5)	33 (36.7)	26 (20.3)	17 (29.3)	
ND	2 (0.8)	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)	
HCV RNA level (logIU/mL)	6.0 ± 1.1	6.0 ± 1.1	6.1 ± 1.0	6.1 ± 1.3	0.37
Liver histology					
Steatosis					
<1%	139 (50.4)	67 (74.5)	53 (41.4)	19 (32.8)	
1-10%	100 (36.2)	17 (18.9)	58 (45.3)	25 (43.1)	
11-33%	26 (9.4)	3 (3.3)	15 (11.7)	8 (13.8)	
>33%	11 (4.0)	3 (3.3)	2 (1.6)	6 (10.3)	
Activity grade <sup>b</sup>					
0	7 (2.5)	3 (3.3)	2 (1.5)	2 (3.5)	
1	120 (43.5)	42 (46.7)	60 (46.9)	18 (31.0)	
2	120 (43.5)	35 (38.9)	56 (43.8)	29 (50.0)	
3	29 (10.5)	10 (11.1)	10 (7.8)	9 (15.5)	
Fibrosis stage <sup>b</sup>					
0	10 (3.6)	3 (3.3)	4 (3.1)	3 (5.2)	
1	111 (40.2)	41 (45.6)	53 (41.4)	17 (29.3)	
2	83 (30.1)	26 (28.9)	40 (31.3)	17 (29.3)	
3	45 (16.3)	10 (11.1)	20 (15.6)	15 (25.9)	
4	27 (9.8)	10 (11.1)	11 (8.6)	6 (10.3)	

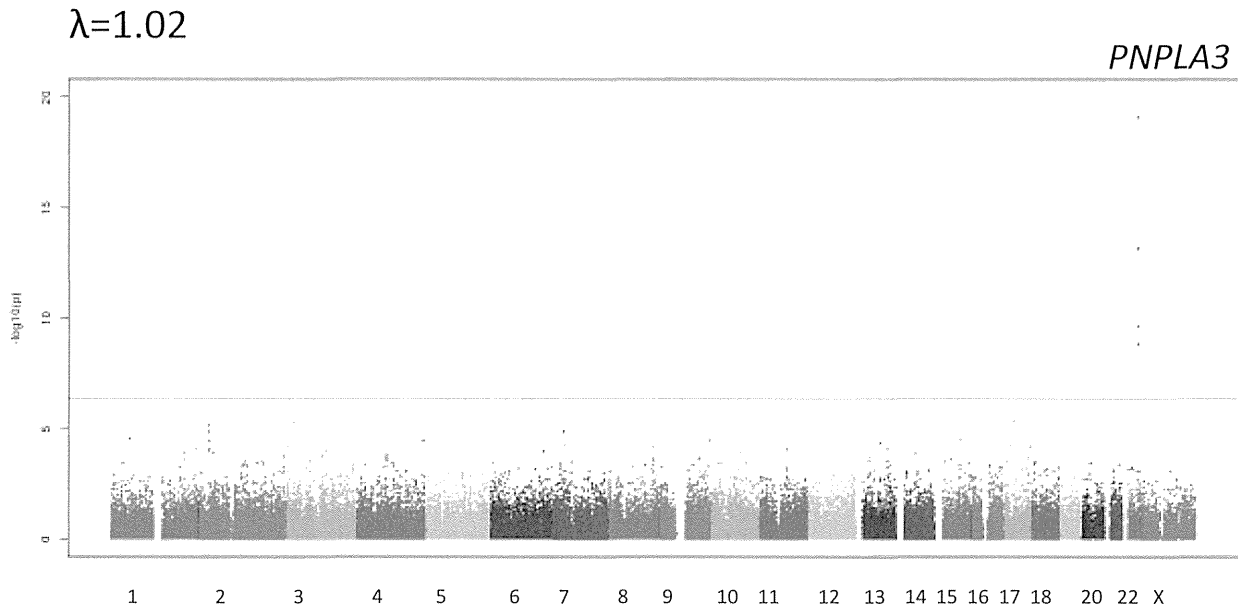
Values are mean ± standard deviation or numbers (%). Where no other unit is specified, values refer to numbers (%) of patients.

<sup>a</sup> Jonckheere-Terpstra test or Cochran-Armitage trend test

表4. NAFLDのMatteoni分類別及びNASH肝癌とPNPLA3の遺伝子多型<sup>\*1</sup>

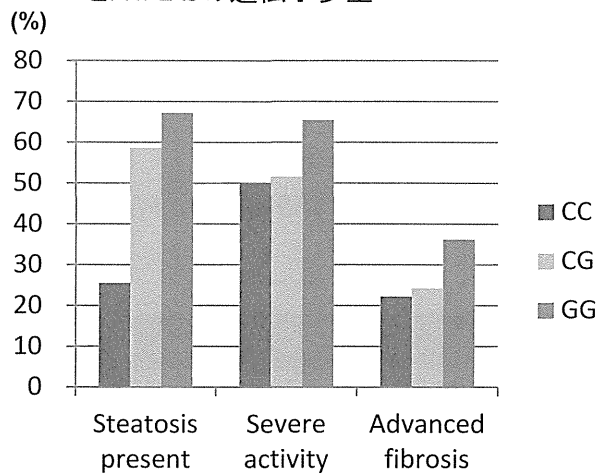
	TT	TG	GG	N	AF	P-value <sup>*2</sup>
Control	529	1269	726	2524	0.46	-
Matteoni 1	31	72	27	130	0.52	0.08
Matteoni 2	49	54	31	134	0.57	7.5×10 <sup>-4</sup>
Matteoni 3	37	43	25	105	0.56	6.4×10 <sup>-3</sup>
Matteoni 4	227	209	63	499	0.66	1.34×10 <sup>-29</sup>
NASH-HCC	34	18	6	58	0.74	1.7×10 <sup>-9</sup>

図1. NAFLD vs control (888 cases vs 2,525 cases)  
116,761 SNPs



構造化補正あり

図2. C型肝炎の脂肪蓄積、線維化進展  
とPNPLA3の遺伝子多型



分担研究報告書

非アルコール性脂肪性肝障害を基盤とした  
肝細胞癌に関する病理組織学的検討  
—steatohepatic hepatocellular carcinoma を中心に—

研究分担者 橋本 悦子 東京女子医科大学消化器内科 教授

研究要旨：わが国において急増している非アルコール性脂肪性肝障害を基盤とする肝細胞癌（NAFLD-HCC）の病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。癌部・非癌部の組織を得た NAFLD-HCC34 例において、臨床背景、主腫瘍径、分化度・組織型、癌部の早期肝細胞癌マーカー、肝前駆細胞マーカー、癌幹細胞関連因子、細胞分化・増殖制御因子の発現に関して、年齢・性をマッチさせた C 型肝炎ウイルス関連の HCV-HCC34 例との比較検討では、HCV-HCC と比較し NAFLD-HCC は主腫瘍径が大きく、癌部に steatohepatic (SH) な特徴を呈した肝細胞癌（HCC）を高率に認め、癌幹細胞関連分子 Nanog を強く発現していた。癌部組織の 60% 以上に SH な特徴を呈した HCC である SH-HCC 群 20 例と、年齢・性をマッチさせ SH-HCC の所見を有さない標準 HCC 群 20 例の比較検討では、SH-HCC 群は標準 HCC 群に比し、原因肝疾患としてアルコール性肝障害と NAFLD が多く、肥満あるいは生活習慣病を高率に合併し、腫瘍径が大きいにもかかわらず脈管・胆管浸潤と無再発生存が同程度であった。

A. 研究目的

飽食の時代を迎えたわが国では、肥満・糖尿病など生活習慣病に基づくメタボリック症候群の急増に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）も急増し、現在は日本人一般成人の約20%がNAFLDを合併していると考えられている。このような状況を受け、肝細胞癌（HCC）の原因疾患としてNAFLDが注目されている。NAFLDを基盤とするHCC（NAFLD-HCC）は、絶対数・HCC全例中に占める割合とも急増し今後さらに増加の予想されることが、複数の報告で明らかである。しかし、NAFLD-

HCCの疫学的実態や肝発癌メカニズムなどは明らかでなく、HCC発生高リスク群の囲い込みには至っていない。

最近、HCCに関連する新たな病理学的知見として、癌部にsteatohepatic features (steatosis, ballooning, Mallory体, pericellular fibrosisなど) を認めるsteatohepatic HCC (SH-HCC) が報告された。SalomaoらによるSH-HCCの初報はC型肝炎ウイルス感染を基盤とするHCC (HCV-HCC) であったが、その後複数の検討でSH-HCCの基盤疾患として最も重要なのはNAFLDとされている。NAFLD-HCCとSH-HCCとの病因論

的な関連やSH-HCCの生物学的特徴などは明らかでない。

SH-HCCとNAFLD-HCCの関連やSH-HCCの臨床病理学的特徴を明らかにすることで、NAFLDにおける発癌メカニズムが解明されれば、多数のNAFLD患者の中からHCC発生高リスク群の設定および臨床現場での効果的な症例囲い込みと能率的な外来フォローアップ体制の確立が見込まれる。その結果、HCCの早期発見と治療、さらにHCC発症抑止が可能となり、国民全体の予後改善と医療費削減が期待される。

そこで、SH-HCCを含めたNAFLD-HCCの病理学的・生物学的特徴を明らかにすることを目的として検討を行った。

## B. 研究方法

### 検討1. NAFLD-HCCとC型肝炎ウイルス感染に関連するHCC(HCV-HCC)の比較

1990年から2013年までに当科で経験したNAFLD 677 (男 58%) 例中、HCCを合併し癌部および非癌部肝組織を採取したNAFLD-HCC 34例 (肝切除30例、RFA時針生検2例、剖検2例) NAFLD-HCCと同時期に経験し年齢・性・組織採取方法をマッチさせたHCV-HCC34例を臨床病理学的に比較検討した。HCCの主腫瘍径・肉眼分類・分化度は34例で、組織型は肝切除例30例で評価した。

SH-HCCに関しては、癌部のsteatosis, ballooning, Mallory体、pericellular fibrosisいずれも中等度以上の所見を3項目以上認めるものと定義し、各所見の出現率を検討した。

免疫組織学的検討は肝切除した30例で、

早期HCC関連マーカー (HSP70, Glypican3, CD34)、肝前駆細胞マーカー (CK7,CK19)、癌幹細胞自己増殖促進分子 Nanog、細胞分化・増殖抑制因子 (リン酸化・非リン酸化 LKB1)、酸化的DNA傷害マーカー8-OHdGに関して、癌部での染色性を評価した。

### 検討2. 典型的SH-HCC症例と標準HCC例の比較

2000年から2014年までに当科で経験したHCCに対し肝切除を施行された385例中、癌部組織の60%以上に steatohepatitisに特徴的な所見を認めた典型的SH-HCC 20例と、年齢・性をマッチさせたSH-HCC以外の20例を臨床病理学的に比較した。

病理学的には、非癌部ではfibrosis stageとsteatohepatitisの特徴所見の合併頻度、癌部では肉眼分類、分化度、組織型、脈管浸潤と胆管浸潤の有無を比較した。

免疫組織学的検討は、肝細胞マーカーHep-1、Glypican3、CD34、CK7、CK19、肝トランスポーターOATP8、Nanog、リン酸化・非リン酸化LKB-1に関して、癌部での染色性を評価した。

初回HCC術後無再発生存率をKaplan-Meier法にて検討した。

統計； 数値はMann-Whitney U検定、比率はカイ2乗検定、Kaplan-Meierによる生存曲線間の差はlog rank testにて解析し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

(倫理面の配慮)

本研究は医療情報と病理組織標本を用いた後ろ向き研究である。研究内容は東京女子医科大学倫理委員会の承認を受け同大学ホ

ームページに掲載されており、これをもって研究参加患者へのインフォームドコンセントとした。本研究ではヒトゲノム・遺伝子情報は取り扱わない。全データは症例番号のみで管理され個人を特定する情報は収集していない。解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者（東京女子医科大学消化器内科 谷合麻紀子）を決め管理した。

## C. 研究結果

### 検討 1. NAFLD-HCC と C 型肝炎ウイルス感染に関連する HCC (HCV-HCC) の比較

臨床背景では、BMI、肥満(BMI $\geq$ 25)・II型糖尿病(DM)・脂質異常症 (DL)の合併率はいずれもNAFLD-HCCで高く、高血圧 (HTN)では両群に差が無かった (表1)。

HCC主腫瘍径は、NAFLD-HCCで中央値40mmに対しHCV-HCCで20mmと、NAFLD-HCCで高値であった。分化度は両群とも中分化が約70%と最多であった。高分化型のうち、内部に中分化結節を含むnodule in nodule型を呈した症例がNAFLD-HCCでは7例含まれ、HCV-HCCの3例に対し高率であった。組織型は、両群とも索状型が約70%と最も多かった (表2)。

SH-HCCの頻度は50%に対し20%とNAFLD-HCCで高率であった。各特徴的所見の出現頻度では、steatosis, ballooning, Mallory体、pericellular fibrosisの全項目がNAFLD-HCCで有意に出現率が高かった (表3)。

免疫組織染色では、早期HCC関連マーカーと肝前駆細胞関連マーカーはNAFLD-

HCCとHCV-HCC両群間に差は無く、癌幹細胞・細胞分化増殖関連因子では、癌部での陽性率がNAFLD-HCCとHCV-HCC群間で異なっただけで、NAFLD-HCCで陽性率が高く、結節内の全癌細胞の50%以上が陽性の6例はいずれもNAFLD-HCCで、全例SH-HCCであった (表4)。  
検討 2. 典型的 SH-HCC 症例と標準 HCC 例の比較

臨床背景では、SH-HCC 群は標準 HCC 群に比し、背景とする肝疾患としてアルコール性肝障害と NAFLD が多く (合計で SH-HCC の 95% vs. 標準 HCC の 25%)、肥満あるいは生活習慣病を高率に合併 (SH-HCC での合計合併率 100% vs. 標準 HCC での 60%) し、BMI も高値であった (表 5)。

原因別全症例中の SH-HCC の割合では、NAFLD の 37%、ALD の 12%が典型的 SH-HCC であり、肝炎ウイルス感染を基盤とする HCC では、典型的 SH-HCC の合併率は 1%未満と低率であった (図 1)。

SH-HCC と標準 HCC の肉眼所見・非癌部組織・癌部の分化度・組織型の比較では、SH-HCC は発癌時主腫瘍径が有意に大きく (中央値 35mm vs. 20mm)、非癌部における steatohepatitis 合併率が高率 (85% vs. 10%) であった (表 6)。脈管浸潤合併は 40% vs. 35%、胆管浸潤合併は 10% vs. 10%と両群で有意差は無かった。癌部の免疫組織染色陽性率の比較では、Nanog 陽性率が SH-HCC 群で高く (80% vs. 20%) 癌部の強陽性例は SH-HCC 群の 5 例のみであった (表 7)。

SH-HCC と標準 HCC の無再発生存率では、5 年無再発生存率に有意差はなかった (52% vs. 41%,  $p=0.453$ )。注目すべき事項として、初回肝切除術施行時の主腫瘍径が 50mm 以上で術後 5 年以上無再発生存例は、SH-HCC の 3 例のみであった。

#### D. 考察

NAFLD-HCCは、HCV-HCCと比較し肥満・生活習慣病合併率が高く、主腫瘍径が大きく、SH-HCCの頻度が高く、癌部のNanog陽性率が高く、癌部Nanog強陽性例は全例NAFLD-HCCのSH-HCC例であった。SH-HCC 典型例の背景肝疾患は脂肪性肝疾患が主体で、肥満・生活習慣病と深く関連していた。SH-HCC は標準 HCC に比し、主腫瘍径が大きいかにかかわらず脈管浸潤・胆管浸潤は同程度、術後 5 年無再発生存率は同等であったが、直径 50mm 以上の術後 5 年無再発例と癌部 Nanog 高発現例は SH-HCC 典型例でのみ認められた。

NAFLDは性・年齢分布に特徴があり、50歳程度を境に若年層では男性例が多く、高齢層では女性例が多い。当科におけるNAFLD全体の症例分布も50歳以下では男性が多く50歳以上では女性が多い。一方NAFLD-HCCでは男女とも50歳以上の症例が約95%と高齢であるが男性が65%と多かった。この原因として、NAFLDにおけるHCC合併の危険因子とされる肥満・DMの合併率が男性で高いこと、男性で女性より高頻度に合併する喫煙・少量飲酒の影響などの関与が推測される。

NAFLD-HCCでは高分化型HCCが多いという複数の報告があるが、当科の検討では

HCV-HCCと差が無かった。しかし、HCV-HCCに比し主腫瘍径が大きいかにかかわらず分化度が同等であること、高分化型の中に中分化型の成分を含む症例はNAFLD-HCCに高頻度という事実は考慮を要する。

癌部steatohepatitic featuresに関しては、前述した2010年の論文における対象疾患はHCV-HCCであったが、その後複数の論文で、癌部のsteatohepatitic featuresは非癌部の脂肪沈着の有無と関連し、基盤となる疾患の中で最も重要なのはNAFLDと報告された。当科の検討でも、NAFLD-HCCはHCV-HCCに比較しSH-HCCの頻度が高く、癌部steatohepatitic featuresの各特徴的所見の出現頻度も高率であった。

NAFLD-HCCとHCV-HCCの免疫染色において、Nanog陽性率にのみ差異を認めた。Nanogは癌幹細胞の自己増殖促進分子であり、その染色性が異なることは、非癌部の線維化の程度を含め発癌メカニズムや発癌危険因子の差異に繋がる可能性がある。今後、非癌部での発現との関連や動物モデルでの検証など更なる検討を要する。

SH-HCC 典型例と標準 HCC との比較では、SH-HCC の背景肝疾患は脂肪性肝障害を基盤とする症例が高率であることは米国とわが国の芝原らの報告と同様の結果であった。HCC 例中の SH-HCC 典型例の頻度に関して、最近 15 年間の当科で経験した肝切除例における典型的 SH-HCC は 6%であり、13.5%~35.5%とする米国からの報告や 14.1%とするわが国の柴原らの報告より低率であった。この原因として、米国においてはわが国に比し一般人口におけるメ

タボリック症候群リスク合併例が高率であること、肝炎ウイルス感染に関連する HCC は米国よりわが国で高率であること、我々の今回の SH-HCC 典型例の定義が癌組織の 60%以上が steatohepatitis に特徴的な所見を呈するものという厳格なものであったことなどが推測される。

柴原らは、SH-HCC と標準 HCC の予後を比較し、SH-HCC 全体と標準 HCC では HCC 無再発生存率と全生存率に差が無かったが、SH-HCC 典型例は他の SH-HCC および標準 HCC に比し HCC 無再発生存率が良好であったこと、しかし Cox 比例ハザードモデルでは SH-HCC も典型的 SH-HCC も有意な予後規定因子として抽出されなかったと報告した。今回の自験例の検討でも HCC 無再発生存率は SH-HCC 典型例と標準 HCC 例とで差異を認めなかった。しかし、主腫瘍径は標準 HCC より有意に大きいものにも拘わらず、脈管浸潤と胆管浸潤、HCC 無再発生存率が同等であったこと、巨大 HCC 術後無再発例の存在、Nanog 発現の差異などから、癌腫としての動態が通常 HCC とは異なる可能性も示唆される。SH-HCC 典型例を多数例集積し、再発や予後など生物学的動態に関連する事項を中心に、更なる検討が必要と考える。

今後の NAFLD-HCC および SH-HCC 研究に関しては、多施設共同研究による更なる症例集積を目指す。検討項目としては、今まで未検討の HCC 関連マーカー (Bmi-1, glutamine-synthetase, adenylate cyclase-associated protein2 など)、慢性炎症関連分子 (Cox2 など)、マロリー体関連分子 (抗

ユビキチン抗体, p62, CK18 など)、幹細胞関連分子 (Oct4, Sox9, GLP-1, CK18/8 など)、細胞分化・再生関連分子 (hepassocin など)、細胞周期・アポトーシス・DNA 修復関連分子 (Foxo など) を加え、主として免疫組織学的手法により解析していく。また、最近 NAFLD-HCC における前癌病変として注目される肝細胞腺腫や過形成性結節などに関する症例集積や臨床病理学的検討も加える予定である。

#### E. 結論

NAFLD-HCC は、HCV-HCC に比し肥満・生活習慣病合併が高率、肝硬変合併が低率、SH-HCC と癌部 Nanog 強発現例が高率であった。SH-HCC 典型例は、標準 HCC に比し背景肝疾患として脂肪性肝疾患が多く、肥満・生活習慣病合併が高率で、腫瘍径が大きいものにもかかわらず脈管・胆管浸潤と無再発生存率が同程度であった。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Noto H, Tokushige K, [Hashimoto E](#), Tani ai M, Shiratori K. Questionnaire survey on lifestyle of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Biochem Nutr. 2014;55: 191-195
- 2) Kogiso T, Nagahara H, [Hashimoto E](#), Ariizumi S, Yamamoto M, Shiratori K. Efficient induction of apoptosis by weel kinase inhibition in hepatocellular carcinoma

- cells. PLoS One 2014; 24: e100495.
- 3) Matsushita N, Hashimoto E, Tokushige K, Kodama K, Tobar M, Kogiso T, Torii N, Taniai M, Shiratori K, Murayama H. Investigation of ornithine carbamoyltransferase as a biomarker of liver cirrhosis. Intern Med. 2014;53: 1249-1257
  - 4) Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma based on cryptogenic liver disease: The most common non-viral hepatocellular carcinoma in patients aged over 80 years. Hepatol Res. 2014; Jun 13. doi: 0.1111/hepr.12372.
  - 5) 小木曾 智美, 橋本 悦子, 徳重 克年, 千嶋 さやか, 児玉 和久, 戸張 真紀, 松下 典子, 谷合 麻紀子, 鳥居 信之, 白鳥 敬子. 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)における性差と年齢の関与 生活習慣病、脂肪測定、アディポサイトカイン、遺伝子多型を中心に. 肝臓 2014; 55: 199- 205
  - 6) 徳重 克年, 橋本 悦子, 児玉 和久, 谷合 麻紀子, 白鳥 敬子. アルコール性肝障害とNAFLDにおける肝内および肝外発癌の比較. アルコールと医学生物学2014; 32: 30-34
  - 7) Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28 Suppl 4:64-70
  - 8) Tokushige K, Hashimoto E, Kodama K. Hepatocarcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28 Suppl 4:88-92
  - 1) Taniai M, Hashimoto E, Kodama K, Kogiso T, Tokushige K, Shiratori K. Assessment of glycemic variability by continuous glucose monitoring system in patients with nonalcoholic fatty liver disease. アメリカ肝臓学会年次総会 Boston 2014
  - 2) 徳重 克年, 橋本 悦子, 谷合 麻紀子. 生活習慣病と非 B 非 C 型肝細胞癌の変遷. 日本肝臓学会大会 神戸 2014
  - 3) 徳重 克年, 曾我 朋義, 橋本 悦子. NAFLD 診断に有用な血清バイオマーカーの検討 メタボローム解析から. 日本肝臓学会大会 神戸 2014
  - 4) 橋本 悦子, 谷合 麻紀子. 非アルコール性脂肪性肝障害の臨床病理学的検討 -肝細胞癌を中心に. 日本組織細胞化学会総会 松本 2014
  - 5) 松下 典子, 谷合 麻紀子, 橋本 悦子. 非アルコール性脂肪性肝疾患における糖尿病 -肝線維化との関連・治療法と肝発癌に関する検討. 日本肝臓学会総会 東京 2014
  - 6) 小木曾 智美, 谷合 麻紀子, 橋本 悦子. 幹細胞マーカー発現から見た非アルコール性脂肪肝炎の病態の臨床病理学的検討. 日本肝臓学会総会 東京 2014
  - 7) 戸張 真紀, 徳重 克年, 橋本 悦子. 肝硬変の成因別実態. 日本肝臓学会総会 東京 2014
  - 8) 橋本 悦子. メタボリック症候群の肝病変 NASH その病態と診断. 日本病理学会総会 広島 2014
  - 9) 谷合 麻紀子, 徳重 克年, 橋本 悦子. 非

## 2.学会発表



- 10) アルコール性脂肪性肝疾患における耐糖能異常合併に関する検討. 日本消化器病学会総会 東京 2014
- 11) Kogiso M, Hashimoto E, Kodama K, Tobarai M, Matsushita N, Torii N, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinicopathological features of HCC derived from steatohepatitis. Hepatology アメリカ肝臓学会年次総会 Washington DC. 2013
- 12) Taniai M, Kodama K, Kogiso T, Torii N, Tokushige K, Hashimoto E. Comparison of Histopathological Features of Hepatocellular Carcinoma Rising from Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Those of Hepatocellular Carcinoma Rising from Hepatitis C Virus-Related Chronic Liver Disease. ヨーロッパ肝臓学会年次総会 アムステルダム 2013
- 13) 小木曾 智美, 谷合 麻紀子, 橋本 悦子. 非アルコール性脂肪性肝炎を基盤とした肝細胞癌の病理組織学的検討. 日本消化器病関連学会週間 東京 2013
- 14) Kogiso T, Hashimoto E, Nagahara H, Kodama K, Taniai M, Torii N, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features of Wee1 kinase-positive human hepatocellular carcinoma. アメリカ肝臓学会年次総会 Boston 2012
- 15) 谷合麻紀子、橋本悦子、山本雅一 非アルコール性脂肪性肝障害を基盤とした肝細胞癌に関する性差を鑑みた病理組織学的検討 日本肝臓学会東部会、東京、2012
- H.知的所有権の出願・取得状況
- 1.特許取得  
なし
  - 2.実用新案登録  
なし
  - 3.その他  
なし

表1 NAFLD-HCCとHCV-HCC 臨床背景

	NAFLD-HCC n=34	HCV-HCC n=34	p値
<b>BMI</b>	<b>26.5</b> (22.4-35.6) kg/m <sup>2</sup>	<b>22.5</b> (20.7-30.3) kg/m <sup>2</sup>	<b>0.02</b>
<b>肥満合併</b>	<b>56%</b>	<b>29%</b>	<b>0.02</b>
<b>糖尿病合併</b>	<b>62%</b>	<b>44%</b>	<b>0.03</b>
<b>脂質異常症合併</b>	<b>53%</b>	<b>26%</b>	<b>0.02</b>
<b>高血圧合併</b>	<b>65%</b>	<b>56%</b>	<b>ns</b>

比率以外は中央値(range)で表示

表2 NAFLD-HCCとHCV-HCC 肉眼・組織所見

	NAFLD-HCC n=34	HCV-HCC n=34	p値	
発癌時主腫瘍径	40(10-150)mm	20(8-45)mm	0.03	
発癌時単発	79 %	74 %	ns	
肉眼所見	単結節型	65 %	59 %	ns
	単結節周囲増殖型	20 %	26 %	ns
	多結節融合型	12 %	15 %	ns
分化度*	高分化	38 %	20 %	ns
	中分化	68 %	71 %	ns
	低分化	9 %	13 %	ns
組織型**	索状	68 %	73 %	ns
	偽腺管	17 %	17 %	ns
	充実	3 %	5 %	ns

\*結節内の主たる分化度 \*\*NAFLD-HCC30例、HCV-HCC30例で評価

表3 NAFLD-HCCとHCV-HCC steatohepatic HCC所見

	NAFLD-HCC n=34	HCV-HCC n=34	p値
<b>Steatohepatic HCC</b>	<b>50 %</b>	<b>24 %</b>	<b>0.01</b>
Steatosis なし	50 %	81 %	0.005
軽度	14 %	9 %	ns
中等度	33 %	9 %	0.001
高度	3 %	0 %	ns
Mallory体あり	59 %	15 %	0.002
癌細胞ballooningあり	56 %	9 %	<0.001
pericellular fibrosis なし	47 %	76 %	0.01
軽度	24 %	12 %	ns
中等度	29 %	12 %	ns

表4 NAFLD-HCCとHCV-HCC 免疫染色陽性率

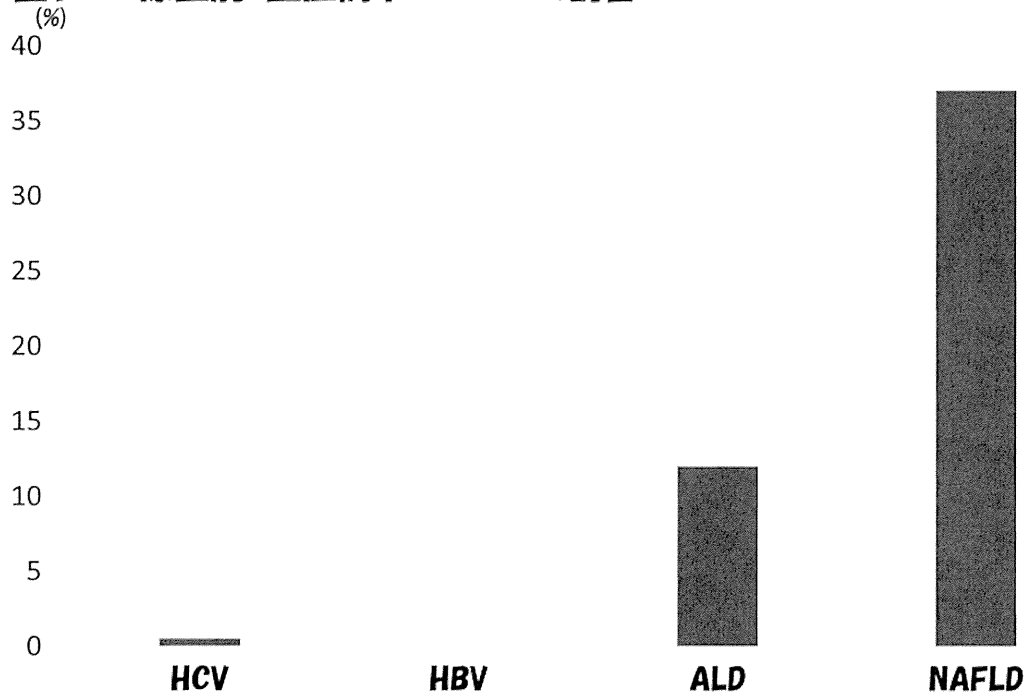
	NAFLD-HCC n=30	HCV-HCC n=30	p値
Hep-1	100 %	97 %	ns
HSP-70	60 %	57 %	ns
Glypican-3	77 %	73 %	ns
CD34	63 %	70 %	ns
CK7	3 %	7 %	ns
CK19	13 %	17 %	ns
Nanog	50 %	17 %	0.02
リン酸化LKB-1	86 %	83 %	ns
非リン酸化LKB-1	100 %	100 %	ns
8-OHdG	73 %	77 %	ns

表5 SH-HCCと標準-HCC 臨床背景

	SH-HCC n=20	標準HCC n=20	p
発癌時年齢	67 (64-75)歳	67 (65-74)歳	—
男性の比率	70%	70 %	—
成因			
HCV	5 %	60 %	0.01
HBV	0 %	15 %	ns
アルコール	30 %	20 %	ns
NAFLD	65 %	5 %	0.01
肥満合併	75%	40%	0.02
糖尿病合併	70%	45%	0.03
脂質異常症合併	50%	20%	0.02
高血圧合併	80%	50%	0.04
BMI	27.3 (19.4-35.6) kg/m <sup>2</sup>	23.5 (22.1-30.3) kg/m <sup>2</sup>	0.02

比率以外は中央値(range)で表示

**図1 原因別 全症例中SH-HCCの割合**



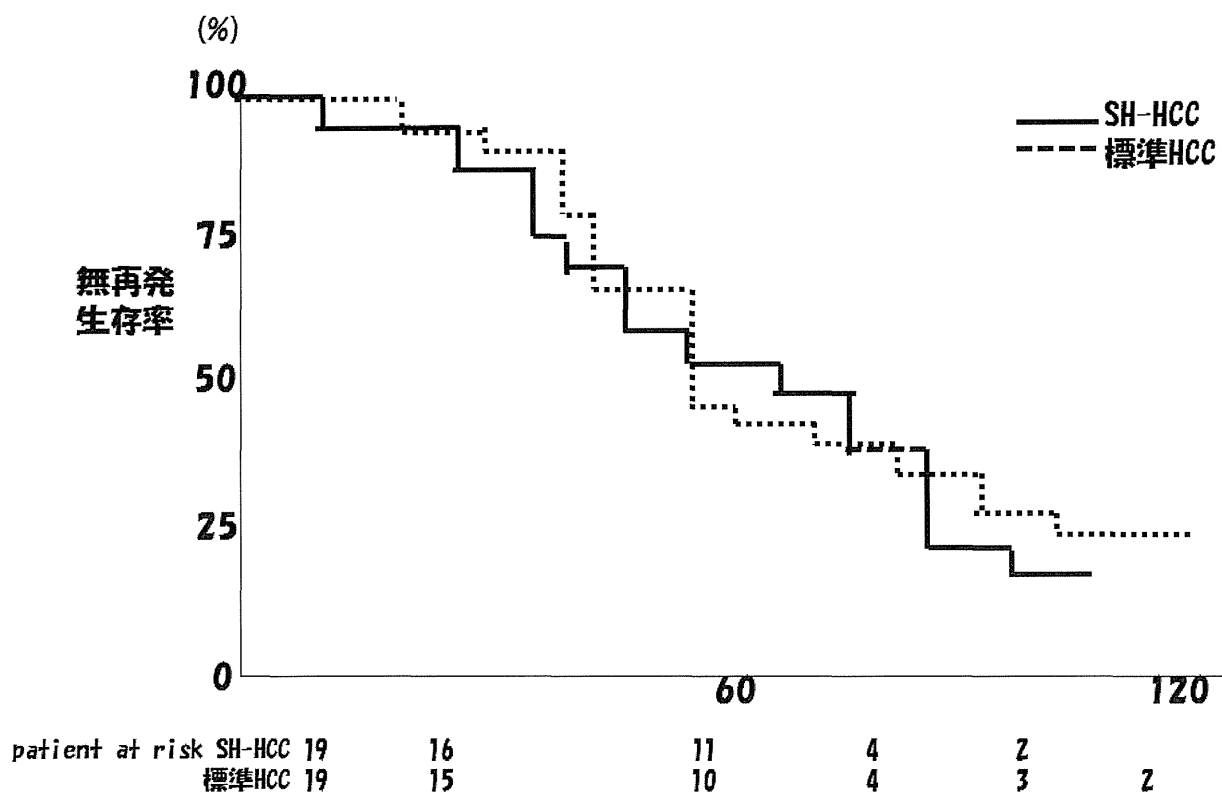
**表6 SH-HCCと標準HCC 肉眼・組織所見**

	SH-HCC n=20	標準HCC n=20	p
発癌時単発	60%	80%	ns
発癌時主腫瘍径	35(15-80)mm	20(8-45)mm	0.02
肉眼所見 単結節型	65%	65%	ns
単結節周囲増殖型	25%	20%	ns
多結節融合型	10%	15%	ns
非癌部肝硬変あり	55%	60%	ns
非癌部steatohepatitisあり	85%	10%	0.02
分化度 高分化(結節内結節型を含む)	30%	25%	ns
中分化	70%	70%	ns
低分化	0%	5%	ns
組織型 索状	65%	70%	ns
偽腺管	30%	25%	ns
充実	5%	5%	ns

**表7 SH-HCCと標準HCC 癌部免疫染色陽性率**

	SH-HCC n=20	標準HCC n=20	p
<b>Hep-1</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	ns
<b>Glypican-3</b>	<b>75 %</b>	<b>80 %</b>	ns
<b>CD34</b>	<b>65 %</b>	<b>70 %</b>	ns
<b>CK7</b>	<b>10 %</b>	<b>10 %</b>	ns
<b>CK19</b>	<b>5 %</b>	<b>10 %</b>	ns
<b>OATP8</b>	<b>80 %</b>	<b>85 %</b>	ns
<b>Nanog</b>	<b>80 %</b>	<b>20 %</b>	<b>0.01</b>
<b>LKB-1</b>	<b>90 %</b>	<b>85 %</b>	ns

**図2 SH-HCCと標準HCC 初回術後無再発生存率**



## HCV および NASH による代謝パスウェイ異常と 肝細胞癌の関連解析

研究分担者 田中 真二 東京医科歯科大学分子腫瘍医学 教授

研究要旨：生活習慣病などに伴う、C型肝炎及び非ウイルス性肝癌の肝切除検体を用いた網羅的遺伝子発現解析から遺伝子機能(gene ontology)解析を行い、代謝関連肝癌に特異的な遺伝子パスウェイを同定し、代謝関連肝癌の発癌及び再発リスクに対する臨床病理学的、分子生物学的意義を検証する。

### A. 研究目的

肝癌切除検体の癌部・非癌部組織の網羅的遺伝子発現解析から、肥満度や糖尿病歴などの代謝関連臨床因子のクラスタ解析を行い、さらに遺伝子機能(gene ontology)解析を行って代謝関連肝癌に特異的な遺伝子パスウェイを同定し、代謝関連肝癌の発癌及び再発リスクに対する臨床病理学的、分子生物学的意義を検証する。

### B. 研究方法

2000年から2012年までに本学で初回肝切除を施行した肝癌555例を対象として、背景肝疾患別に代謝関連因子などの臨床病理学因子の検討を行った。次に癌部・非癌部組織の網羅的遺伝子発現解析に基づき、肥満度や糖尿病などの代謝関連因子によってクラスタ解析を行った。非B非C型(NBNC)肝癌症例の肥満度および糖尿病に正相関する非癌部遺伝子群の遺伝子機能(gene ontology)パスウェイ解析によって、代謝関連遺伝子群を抽出した。さらに、培養ヒト肝癌細胞を用いた遺伝子発現解析に

よって検証を加え、代謝関連遺伝子を抽出した。遺伝子導入による in vitro, in vivo 機能解析の結果に基づき、臨床検体を用いた病理学的検証を行った。

(倫理面の配慮)

【ヒトゲノム・遺伝子解析研究】「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の定める細則に従って、倫理審査委員会の審査を経る手続きを行う(本学医学部倫理審査承認番号1080)。

### C. 研究結果

症例はB型肝炎101例、C型肝炎286例、重複感染4例、NBNC164例であった。NBNC肝癌はC型肝炎に比べて有意に男性に多く( $p=0.0039$ )、B型肝炎に比べて高齢発症であり( $p=0.031$ )、背景肝は肝硬変が少なかった( $p=0.0003$ )。腫瘍因子では腫瘍径は大きいにも関わらず( $p<0.001$ )、有意にAFPが低値であった( $P=0.001$ )。NBNC肝癌の予後は、B型肝炎・C型肝炎に比べて

無再発生存期間、全生存期間とも有意に良好であった( $p<0.005$ )。また B 型肝炎、C 型肝炎、NBNC 肝癌の代謝関連因子の合併は、肥満(BMI30 以上; 1%, 3%, 8.3%)、糖尿病(13.3%, 17.2%, 49.4%)、高血圧(20%, 45.5%, 61%)、高脂血症(11.4%, 17.2%, 25.6%)、アルコール多飲(70g/day 以上; 30.5%, 33.8%, 49.4%)の全てにおいて NBNC 肝癌で頻度が高かった( $p<0.005$ )。NBNC 肝癌症例の網羅的遺伝子発現解析の結果、肥満度および糖尿病と正相関する非癌部発現遺伝子群として、90 遺伝子を抽出した。その遺伝子機能パスウェイ解析では細胞接着、細胞骨格、インテグリンシグナル、血管発生などと有意な相関を認め( $p<0.01$ )、発現および機能の検証によって *SLAMF7*, *CTGF*, *ITGBL1*, *LIMA1* の 4 遺伝子を抽出した。培養ヒト肝癌細胞を用いた 4 遺伝子の発現解析では、糖およびインスリン付加によって相乗的に *CTGF* 遺伝子が発現亢進することを見出した。遺伝子導入によって作成したヒト *CTGF* 高発現株では *in vitro* 増殖能には変化を認めなかったが、網羅的遺伝子発現解析・パスウェイ解析によってケモカイン関連遺伝子群の高発現と相関することを見出した( $p<0.0001$ )。*CTGF* 高発現株は *in vitro* マクロファージ遊走能、NF- $\kappa$ B 活性化を惹起することを確認した。*CTGF* 高発現株を用いた *in vivo* 同所性肝腫瘍モデルでは、腫瘍増殖の亢進( $p=0.032$ )および集簇マクロファージの NF- $\kappa$ B 活性化を検出した( $p=0.02$ )。さらに肝癌臨床検体を用いた病理組織学的解析の結果、糖尿病と肥満を有する症例の非癌部 肝細

胞および星細胞に *CTGF* 蛋白が有意に高発現し( $p=0.049$ )、*CTGF* 陽性糖尿病症例では非癌部肝のマクロファージ・クッパー細胞における NF- $\kappa$ B 活性化を認めた( $p=0.01$ )。非癌部 *CTGF* 陽性症例は陰性症例に比べて、有意に無再発生存率が低下した( $p=0.041$ )。

#### D. 考察

NBNC 肝癌症例は代謝関連因子と相関が高く、網羅的遺伝子発現解析の結果、ウイルス性肝癌と異なった特異的遺伝子機能異常が内在していることが示された。本研究では糖尿病および肥満に正相関する非癌部遺伝子群から、培養細胞を用いた検証によって代謝関連遺伝子として *CTGF* を同定した。*CTGF* (connective tissue growth factor) は線維化、炎症など間質反応に関与する CCN ファミリーに属する分泌タンパクであり(*J Cell Biol* 1991)、我々は遺伝子クローニングによって CCN ファミリーが癌進展に関与することを報告している(Tanaka et al. *Oncogene* 1999, *Gastroenterology* 2002, 2003, *Hepatology* 2003)。*CTGF* はヒト肝癌細胞の *in vitro* 増殖能には関与しないが、ケモカイン発現亢進によってマクロファージ活性化、遊走能を促し、*in vivo* 解析ではオートクラインよりもむしろパラクライン機序によるマクロファージ活性化を伴った肝癌腫瘍の有意な増殖促進が示唆された。さらに臨床検体を用いた検証によって非癌部肝 *CTGF* 蛋白発現と肝癌再発が有意に相関することが示されており、NBNC 代謝関連肝癌の再発予測バイオマーカーとして有用であるばかりでなく、治療標的と

しても有望である可能性が示唆された。今後、糖尿病による肝組織での CTGF 発現機序および癌微小環境相互作用の解明に加え、大規模臨床検体を用いた validation study が必要である。

#### E. 結論

NBNC 肝癌の臨床検体解析の結果、糖尿病および肥満と相関して特異的に亢進する遺伝子として CTGF を同定した。In vitro, in vivo 解析によって代謝関連機序と癌微小環境を介した肝発癌・進展への関与が示され、臨床応用への展開が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特記なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Katsuta E, Tanaka S, Mogushi K, Matsumura S, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Tanabe M, Arii S. Age-related clinicopathological and molecular features of patients received curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *American Journal of Surgery*, 2014;208(3):450-456.
- 2) Kudo A, Tanaka S, Ban D, Matsumura S, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Arii S, Tanabe M. Alcohol consumption and recurrence of non-B or non-C hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a propensity score analysis. *Journal of Gastroenterology*, 2014;49(9): 1352-1361.
- 3) Ogawa K, Tanaka S, Matsumura S,

Murakata A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanabe M, Arii S. EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 2014;21(4):1314-1322.

- 4) Matsunaga H, Tanaka S, Aihara A, Ogawa K, Matsumura S, Murakata A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Arii S, Tanabe M. A novel therapeutic combination targeting sequentially Aurora B and Bcl-xL in hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, in press.
- 5) Tanaka S. Cancer stem cells as therapeutic targets of hepato-biliary-pancreatic cancers. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, in press.
- 6) Sato K, Tanaka S, Mitsunori Y, Mogushi K, Yasen M, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance. *Hepatology*, 2013;57(4):1436-1447.
- 7) Muramatsu S, Tanaka S, Mogushi K, Adikrisna R, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Nakayama K, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication. *Hepatology*, 2013;58(1):218-228.
- 8) Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma.



- Seminars in Oncology, 2012;39(6):486-92.
- 9) Matsumura S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arii S, Inazawa J. Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2012; 18(13): 3541-3551.
- 10) Adikrisna R, Tanaka S, Muramatsu S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Yamaoka S, Arii S. Identification of pancreatic cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents. *Gastroenterology*, 2012;143(1):234-245.
- 2.学会発表
- 1) 田中真二、藍原有弘、田邊稔. 高度進行肝細胞癌に対するconversion治療の解析と術後高度進行再発に対する治療開発. 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014 (パネルディスカッション)
- 2) 田中真二、松村聡、田邊稔. 肝切除症例における非ウイルス性DM関連肝癌の分子特異性の解明. 第50回日本肝臓学会総会、2014 (パネルディスカッション)
- 3) 田中真二. ゲノム・エピゲノム解析に基づく肝癌診療の将来展望 (コメンテーター). 第50回日本肝癌研究会、宇都宮、2014 (パネルディスカッション)
- 4) Tanaka S. "Novel molecular targets and therapeutic combinations in hepatocellular carcinoma; rationale and significance" (invited lecture), 4th International Kyoto Liver Cancer Symposium, Kyoto, 2014 (Early Morning Breakfast Workshop)
- 5) Tanaka S, Aihara A, Matsumura S, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Arii S, Tanabe M. Molecular targeted therapy for major vascular invasiveness of hepatocellular carcinoma. 第26回日本肝胆膵外科学会、和歌山、2014 (シンポジウム)
- 6) 田中真二、藍原有弘、松村聡、伴大輔、入江工、落合高德、工藤篤、中村典明、有井滋樹、田邊稔. 肝癌臨床および代謝解析に基づく難治性機序解明と癌幹細胞性を標的とする前臨床試験. 第69回日本消化器外科学会総会、郡山、2014 (ワークショップ)
- 7) Tanaka S, Adikrisna R, Mogushi K, Matsunaga H, Matsumura S, Aihara A, Ochiai T, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S. Visualized cancer stem cells for analysis of heterogenic expansion and microenvironments with tumor-host interaction. 第73回日本癌学会総会、横浜、2014 (シンポジウム)
- 8) 田中真二、中尾圭介、有井滋樹. 難治性肝癌を予測するバイオマーカーの探索と治療応用. 第12回日本消化器外科学会大会、第22回日本消化器関連学会週間、神戸、2014 (シンポジウム)
- 9) 田中真二、勝田絵里子、田邊稔. 高齢者肝癌切除症例の臨床病理と遺伝子発現パターン解析に基づいた応用展開. 第18回日本肝臓学会大会、第22回日本消化器関連学会週間、神戸、2014 (ワークショップ)

- 10) 田中真二、勝田絵里子、田邊稔. 膵神経内分泌腫瘍の癌幹細胞解析に基づいた新規分子標的治療の開発. 第56回日本消化器病学会大会、第22回日本消化器関連学会週間、神戸、2014 (ワークショップ)
- 11) Tanaka S, Ogawa K, Murakata A, Mogushi K, Matsumura S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S, Tanabe M. Preclinical studies of EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma with specific inhibition of stem cell features. 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, San Diego, USA, 2014
- 12) Tanaka S, Ogawa K, Matsumura S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Arii S, Tanabe M. A preclinical study of EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma with stem cell features. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, Boston, USA, 2014
- 13) 田中真二、茂櫛薫、藍原有弘、村松俊輔、Rama Adikrisna、三浦智也、中尾圭介、松永浩子、勝田絵里子、松村聡、伴大輔、入江工、落合高德、工藤篤、中村典明、田中博、有井滋樹. 肝細胞癌の再発様式に基づく新規分子標的治療の開発. 第113回日本外科学会定期学術集会、福岡、2013 (パネルディスカッション)
- 14) 松村聡、田中真二、茂櫛薫、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、田中博、有井滋樹. 遺伝子機能解析を用いた非ウイルス性肝癌発生メカニズムの解明. 第113回日本外科学会定期学術集会、福岡、2013
- 15) 田中真二、Rama Adikrisna、村松俊輔、松村聡、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、有井滋樹. 癌幹細胞のリアルタイムイメージングに基づいた標的治療の開発. 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会、宇都宮、2013 (ミニシンポジウム)
- 16) 工藤篤、田中真二、伴大輔、松村聡、中村典明、入江工、落合高德、有井滋樹. 肝切除後多中心性再発のバイオマーカー：背景肝のSLC22A7発現低下. 第49回日本肝癌研究会、東京、2013 (ワークショップ)
- 17) 田中真二、松村聡、茂櫛薫、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、田中博、有井滋樹. 切除症例における非B非C肝細胞癌の臨床病理学的特徴と遺伝子発現解析. 第49回日本肝癌研究会、東京、2013 (パネルディスカッション追加発言)
- 18) 小川康介、田中真二、松村聡、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明. EpCAMを標的とした新規肝癌治療と幹細胞性に対する特異的効果. 第68回日本消化器外科学会総会、宮崎、2013 (ワークショップ)
- 19) Tanaka S, Adikrisna R, Mogushi K, Matsumura S, Aihara A, Ochiai T, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma and tumor-host interaction. 第72

- 回日本癌学会総会、横浜、2013
- 20) 田中真二、小川康介、有井滋樹. 腫瘍形態に基づく肝細胞癌の遺伝子解析と特異的分子標的による治療戦略. 第11回日本消化器外科学会大会、第21回日本消化器関連学会週間、東京、2013 (シンポジウム)
- 21) 田中真二、伊藤浩光、有井滋樹. 可視化癌幹細胞に基づいた分子生物学的特徴の解明と治療開発への展開. 第11回日本消化器外科学会大会、第21回日本消化器関連学会週間、東京、2013 (ワークショップ)
- 22) 松村聡、田中真二、有井滋樹. NASH 及びメタボリックシンドローム関連肝癌を含む非ウイルス性肝癌切除症例の解析. 第17回日本肝臓学会大会、第21回日本消化器関連学会週間、東京、2013 (シンポジウム)
- 23) 田中真二、藍原有弘、松永浩子、茂櫛薫、中尾圭介、三浦智也、松村聡、伴大輔、入江工、落合高德、工藤篤、中村典明、田中博、田邊稔、有井滋樹. 臨床検体に基づく肝細胞癌再発機序の解明と新規分子標的治療への応用展開. 第51回日本癌治療学会学術集会、京都、2013 (臓器別シンポジウム)
- 24) Tanaka S, Muramatsu S, Adikrisna R, Mogushi K, Matsumura S, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Nakayama K, Tanaka H, Yamaoka S, Tanabe M, Arii S. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma; tumor-host Interaction and clinical impact. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, Washington DC, USA, 2013
- 25) 田中真二、勝田絵里子、藍原有弘、松永浩子、中尾圭介、松村聡、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、有井滋樹、田邊稔. 肝癌の再発治療の解析と再発パターンに基づく新規治療法の開発. 第75回日本臨床外科学会総会、名古屋、2013 (パネルディスカッション)
- 26) 田中真二、Rama Adikrisna、村松俊輔、藍原有弘、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、有井滋樹. 難治性消化器癌における幹細胞特性の可視化に基づいた治療開発. 第112回日本外科学会定期学術集会、千葉、2012 (シンポジウム・指定演題)
- 27) 田中真二、佐藤公太、光法雄介、藍原有弘、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、有井滋樹. 肝細胞癌に対する系統的肝切除および Surgical Margin の意義と術中造影超音波検査の有用性. 第24回日本肝胆膵外科学会、大阪、2012 (ミニシンポジウム)
- 28) 田中真二、村松俊輔、Rama Adikrisna、藍原有弘、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、有井滋樹. 幹細胞特性の可視化に基づいたヒト肝癌細胞の解析. 「肝再生、幹細胞研究が臨床医学にもたらす可能性」. 第48回日本肝臓学会総会、金沢、2012 (ワークショップ)
- 29) 田中真二、村松俊輔、入江工、工藤篤、中村典明、川崎誠治、山本雅一、高山忠利、國土典宏、有井滋樹. 多施設共同前向き研究による肝癌バイオマーカーの同

- 定と応用展開. 第 67 回日本消化器外科学会総会、富山、2012 (ワークショップ)
- 30) 田中真二、松村聡、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、有井滋樹. 切除標本を用いたバイオマーカー・分子標的の探索. 第48回日本肝癌研究会、金沢、2012 (基調シンポジウム)
- 31) 田中真二. 講演「外科臨床に基づく難治性癌の治療戦略」東京大学先端科学技術研究センター・システム生物医学ラボラトリー・セミナー、東京、2012
- 32) Tanaka S, Adikrisna R, Matsumura S, Aihara A, Ochiai T, Yamaoka S, Arii S. Real-time imaging of pancreatic cancer stem cells to identify the selectively targeting therapy. 第 71 回日本癌学会総会、札幌、2012 (シンポジウム)
- 33) Tanaka S. Surgical oncology to develop novel targeted therapies for advanced digestive cancer. 第 71 回日本癌学会総会、札幌、2012 (JCA-Mauvernay Award 受賞講演)
- 34) 田中真二、中村典明、有井滋樹. VEGF 非依存性メカニズムに基づいた肝癌分子標的治療の開発. 第 54 回日本消化器病学会大会 第 20 回日本消化器関連学会週間、神戸、2012 (シンポジウム)
- 35) 田中真二、坂元亨宇、有井滋樹. 多施設共同前向き研究による肝癌再発の解析と酸化ストレス・パスウェイの同定. 第 16 回日本肝臓学会大会、第 20 回日本消化器関連学会週間、神戸、2012 (パネルディスカッション)
- 36) 田中真二、村松俊輔、有井滋樹. 幹細胞の機能的特性を基盤とした肝癌のニッチ解析と臨床的意義. 第 10 回日本消化器外科学会大会、第 20 回日本消化器関連学会週間、神戸、2012 (シンポジウム)
- 37) 田中真二、Rama Adikrisna、村松俊輔、伊藤 浩光、松村聡、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、山岡昇司、有井滋樹. がん幹細胞の生物学的特徴に基づいた根治的治療開発. 第 23 回日本消化器癌発生学会総会、徳島、2012 (シンポジウム)
- 38) 田中真二、松村聡、伴大輔、落合高德、入江工、工藤篤、中村典明、有井滋樹. 高度進行肝細胞癌に対する治療戦略. 第 74 回日本臨床外科学会総会、東京、2012 (ワークショップ)

#### H.知的所有権の出願・取得状況

##### 1.特許取得

特記なし

##### 2.実用新案登録

特記なし

##### 3.その他

田中真二、有井滋樹 特許出願中。「幹細胞性の蛍光可視化を基盤とした癌幹細胞標的治療の開発と幹細胞治療への応用」

(東京医科歯科大学 整理番号 P12-013 発明等届出日 平成24年9月24日)