



MRI meets molecular biology of HCC

山下 太郎¹⁾ / 金子 周一²⁾

1) 金沢大学附属病院総合診療部助教

2) 同 恒常性制御学教授

▶はじめに

肝細胞癌 (HCC) は生物学的に多様な集団であり, その増殖速度, 脈管浸潤能力, 遠隔転移能力, 抗癌剤や分子標的薬に対する感受性など, その臨床像は症例により大きく異なる¹⁾。近年の大規模ゲノム解析技術の発展に伴い, HCC に生じているゲノムやエピゲノム変化を網羅的に解析することが可能となったが, これまでの解析から判明していることは, ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) プロモーター変異を除き, HCC で生じている遺伝子変異はきわめて多様であることである。この多様性は実臨床像の多様性に関わっている可能性があり, これらの HCC の分子基盤情報を実臨床における HCC 分類に応用する試みが始まっている。

2008年より本邦で導入された Gd-EOB-DTPA 造影MRI (EOB-MRI) は早期では肝の血流変化を反映するが, その後肝細胞における薬物トランスポーターを介して胆道へと排泄されることから, 肝細胞相イメージにより薬物の取り込み排泄機能を評

価することが可能となった。このイメージングは肝細胞機能を評価できる点で肝発癌過程の解析できわめて多くの情報をもたらす。本稿においては, HCC の Gd-EOB-DTPA 造影剤の取り込み能力に関わる遺伝子発現プロフィールとその臨床応用への展望, これまで報告されている知見の概説を試みる。

▶EOB-MRI 所見と薬物トランスポーター

Gd-EOB-DTPA は Gd-DTPA に EOB 側鎖が付いた構造を有し, 静注された約50%が類洞から肝細胞に特異的に取り込まれ胆汁へと排泄される。すなわち通常の細胞外液性造影剤としての血流評価に加えて肝細胞における薬物トランスポーター活性の評価も行うことが可能である²⁾。その取り込みは類洞側肝細胞膜の organic anion transporting polypeptides (OATPs) を介し, 毛細胆管側の multidrug resistance-associated proteins (MRPs) によって胆汁に排泄されると考えられている。よって EOB-MRI の肝細胞相に

おける肝の信号強度は肝細胞機能を反映すると考えられている³⁾。HCC では通常, 肝細胞機能が低下するため Gd-EOB-DTPA の取り込みも低下し, 結果として肝細胞相において低信号結節として捉えられる。しかしながら, 10-15% 程度の HCC では肝細胞相で等~高信号を呈することが報告された⁴⁾。OATPs には OATP1A2, 1B1, 1B3, 2B1 などの発現が知られているが, HCC における OATPs の発現解析から, このような Gd-EOB-DTPA を取り込むトランスポーターは主に OATP1B3 (OATP8) であることが明らかにされた⁴⁾⁵⁾。

▶HCCにおけるEOB-MRI所見とその分子背景

金沢大学放射線科の北尾, 松井らは薬物トランスポーターと肝多段階発癌過程における解析から, OATP1B3の発現はHCCが低分化へ進行するにつれて低下する一方, 前述したように一部のHCCではOATP1B3の発現が保たれ肝細胞相で等~高信号を呈することが示された⁵⁾。さらにこのタイプのHCCで