

肝がんの病理学研究：成り立ちの解明と、精密な診断法の開発に向けて

慶應義塾大学医学部病理学
坂元亨宇



手術で切除されたがんは、病理学的に観察され、がんの広がりや種類、特徴などが診断されます。同じ種類のがん、例えば肝がんを100例、200例と集めて解析すると、これまで気づかなかった特徴や個性を持ったグループがあることが見えてきます。そして、その理由を明らかにすることで、肝がんの本質に迫ることができます。診断技術の進歩、分子生物学の進歩、さらには、IT技術の進歩により、このようながんの研究は、さらに進歩すると期待されます。ここでは、肝がんの成り立ちの解明と精密な診断法の開発に向けて行ってきた病理学的研究の成果を紹介します。

●はじめに

肝がんは、症状が現れにくい、肝臓全体の機能も低下していることが多い、複数のがんが生じやすく治療後も再発しやすいなどの特徴を有しており、治療が難しい難治がんの一つに数えられています。欧米等においても近年増加傾向にあることから、その早期診断や精密な診断に基づく最適な治療への期待が高まっています。ここでは、患者さんの病気を直接観察して診断をする病理学の立場から行ってきた肝がんの研究の成果を紹介します。

●早期肝がんの発見と、早期がんを分子によって診断する

放射線画像診断で特徴的な所見がみられず、がんの特徴に乏しいものの、顕微鏡的には初期のがんと診断できる段階の病変があることを、類似の症例を多数例集めて検討し報告しました。がんの病理診断は、細胞の形が正常からどれだけずれているか、その程度を参考に判断しますが、初期の肝がんでは、その変化が少ないため、がんを診断することが困難でした。そこで、初期のがんに特徴的な遺伝子を調べ、がんの診断の補助として使えないかと考えました。このような遺伝子は、分子マーカーと呼ばれ、今では多くのがんでも研究が進んでいます。初期の肝がんでは、Hsp70, CAP2, GS という分子マーカーを発見しました。これらの成果により、初期の肝がん（早期肝がん）の概念は国際的にも受け入れられ、WHO 分類第4版（2010）に正式に採用され現在に至っています。また、最近の研究成果として、早期肝がんの中にも、進行がんに近い性格を既に有している症例があることが分かってきました。

●早期がんから進行がんへの段階的な進展と、複数のがんが発生する特徴について

早期がんと進行がんの概念が整理され、肝がんが階段を上っていくように進行することが分かってきました（図）。肝がんはその過程が特に明瞭であることから、がんが段階的に進展する機序や特徴についての共同研究が多く行われ、成果が発表されました。我が国に多いC型

肝炎を背景に発生する肝がんでは、この段階的な進展を示すことが多く、さらに一つの肝臓の中に複数のがんが発生することも多いことを報告しました。複数のがんがみられた際に、それぞれが一つのがんが転移したものか、別々に発生したものを区別する診断法についても報告しました。

●進行がんに見られる個性の違いと、分子パターンによる分類

進行がんの中でも、急速に大きくなるもの、転移や周囲への浸潤傾向に富んでいるものなど、悪性の程度（悪性度）は様々です。肝がんの悪性度を予測するのに役立つ分子マーカーとして、Rho, Akt, LGR5 などの分子を発見しました。Rho, Akt は、肝がんの転移にかかわっており、その働きを抑えることで肝がんの転移を抑制することが出来ました。このような分子マーカーを組み合わせることで、進行肝がんを大きく3つのグループ（悪性度）に分類出来ることを報告しました。その一つのグループは、MRI 画像診断で特徴的なパターンを示すことから、手術の前にどのグループかを予測出来ることを報告しました。現在、このグループ分類が、薬の選択にも有用な可能性が示されつつあり、臨床応用に向けて研究を続けています。

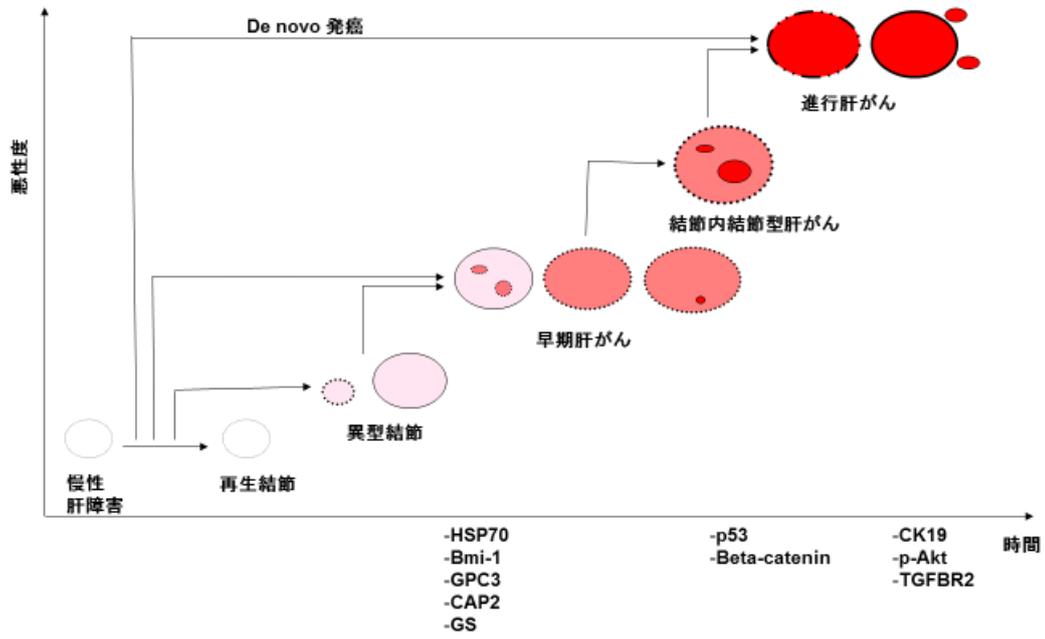
●肝がんはなぜ発生するのか：C型肝炎から脂肪性肝炎へ

C型肝炎ウイルスの新しい治療薬が普及したことで、ウイルス自体は治療出来るようになってきました。肝炎が治るとがんもできにくくなるのか、がんのできる確率を予測する方法はないのか、肝炎ウイルス以外の原因など、関心が高まっています。肝炎によって肝臓の中に生じた線維化の程度を精密に定量すると、その値によりがんができる危険度を予測できることを報告しました。また生活習慣病と関連する脂肪性肝炎とがんとの関連についても注目されるようになってきました。脂肪性肝炎の詳細は不明な点も多く、病理診断の基準も未だ議論のあるところです。そこで先ず、病理診断に重要な所見を整理して、典型例の具体例を示すことで、診断が統一されるように試みました。また、C型肝炎同様に、線維化の程度を定量的に調べ、その意義を研究しています。

●これから：肝がんの病理学研究から病理診断のIT化に向けた取り組み

経済産業省、日本医療研究開発機構の支援の下、企業との産官学共同研究を、肝がんを主な対象として行ってきました。NEC等との共同研究では、デジタル化された病理画像の特徴量を画像解析により定量的に評価する技術を開発して、肝線維化の精密な定量的自動診断システム、肝がんの診断、悪性度診断を可能とする自動解析システムを開発しました。また、キヤノン等との共同研究では、病理診断プロセスの見える化を目的としたシステムを開発しています。これらの技術を日常の病理診断に応用できれば、より詳細な病理情報の解析、いわゆる病理ビッグデータの活用が可能となるものと考え、研究を続けています。

肝がんの段階的な発生・進展と分子マーカー



第 106 回日本病理学会 宿題報告 (平成 29 年度日本病理学賞)
 「肝細胞癌発癌進展過程の病理学的解析と個別化診断への展開」