

Title	肝細胞癌サブクラス分類におけるさらなるマーカー分子の検討および病理診断への応用
Sub Title	Research of useful molecular markers for hepatocellular carcinoma subclassification and the application to pathological diagnosis
Author	辻川, 華子(Tsujikawa, Hanako)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>Extracellular signal-regulated kinase (ERK) はRas/Raf/MEK/ERK経路の下流に位置する分子である。Ras/Raf/MEK/ERK経路は切除不能な肝細胞癌に用いられるソラフェニブのターゲットの一つであり、リン酸化ERKの核内移行が経路活性化の指標として知られる。</p> <p>我々は慶應義塾大学病院で切除された肝細胞癌パネル154例を用い、total ERK抗体/リン酸化ERK抗体 (tERK/pERK抗体) を用いた免疫組織染色を行い、臨床病理学的因子および申請者が報告した免疫組織学的肝細胞癌サブクラス分類と比較検討した。ただし、リン酸化ERK抗体を用いた免疫組織染色による評価法では真の活性化ERKを過小評価する可能性があり、Total ERK抗体を用いた免疫組織染色において腫瘍細胞の核内でERKが検出されたものを活性化ERK症例と定義した。核陽性像が認められた肝細胞癌は20例であり (20/154例) 、血中AFP値が低分化であり、ki67-index高値、c-MET陽性、CK19陽性またはSALL4陽性を呈し、肝細胞癌の予後不良因子として知られる脈管侵襲/肝内転移が多く認められた。さらに、肝細胞癌細胞株にHepatocyte growth factor (HGF) を投与して検討したところ、細胞株でHGF刺激によるERKリン酸化 (活性化) と共に細胞増殖が促進され、腫瘍悪性度に関連するCK19 mRNAが誘導された。またsorafenibによりERKリン酸化および細胞増殖能が抑制された。今回、ERK活性化が肝細胞癌の予後因子の一つであり、高悪性度を呈する胆管上皮・幹細胞マーカー陽性群と関連していることが示された。しかしERK/pERK抗体の染色や評価は日常診断で用いるのは難しく、すぐに肝細胞癌の免疫組織化学的亜分類に加えるのは困難である。今後も引き続きサブクラス分類を特徴づける有用な因子の検索を行い、病理診断への応用を試みる。</p> <p>Extracellular signal-regulated kinase (ERK) is a downstream effector of the rat sarcoma virus (Ras)/rapidly accelerated fibrosarcoma (Raf)/mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) pathway, one of the main pathways targeted by sorafenib. Nuclear translocation of phosphorylated ERK (pERK) indicates activation of this pathway.</p> <p>We evaluated nuclear total ERK (tERK) expression and pERK expression in tumor cells by immunohistochemistry in 154 resected hepatocellular carcinoma (HCC) nodules were resected at Keio University Hospital. In our validation study using an anti-pERK antibody, pERK staining was exclusively observed in tERK strong positive tumors. Therefore, we defined tERK strong positive as representing high-level nuclear expression of ERK. ERK-activated HCC was found in 20 of 154 HCC nodules, and was characterized by a high serum alpha-fetoprotein level, poor tumor differentiation, and a high ki67-index, c-MET positive expression, cytokeratin 19 (CK19) and/or Sal-like protein (SALL4) positive expression, the presence of venous invasion and/or intrahepatic metastasis, which are all known malignant clinicopathological factors in HCC. Furthermore, the effect of ERK activation by hepatocyte growth factor (HGF) on HCC cell lines were examined. HCC cells treated with HGF showed enhanced cell proliferation together with ERK activation and upregulated CK19 expression, both of which were inhibited by sorafenib.</p> <p>In this study, High-level ERK activation is one of the prognostic factors for HCC and is associated with biliary and stem cell markers positive group it reflects aggressive HCC phenotypes. The immunohistochemical evaluation of ERK/pERK are difficult to add to our subclassification for routine work immediately. Further research is needed to search for more useful molecular markers for subclassification.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200261

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部中央診療施設等	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	辻川 華子	氏名 (英語)	Hanako Tsujikawa		
研究課題 (日本語)						
肝細胞癌サブクラス分類におけるさらなるマーカー分子の検討および病理診断への応用						
研究課題 (英訳)						
Research of useful molecular markers for hepatocellular carcinoma subclassification and the application to pathological diagnosis						
1. 研究成果実績の概要						
<p>Extracellular signal-regulated kinase (ERK) は Ras/Raf/MEK/ERK 経路の下流に位置する分子である。Ras/Raf/MEK/ERK 経路は切除不能な肝細胞癌に用いられるソラフェニブのターゲットの一つであり、リン酸化 ERK の核内移行が経路活性化の指標として知られる。</p> <p>我々は慶應義塾大学病院で切除された肝細胞癌パネル 154 例を用い、total ERK 抗体/リン酸化 ERK 抗体 (tERK/pERK 抗体) を用いた免疫組織染色を行い、臨床病理学的因子および申請者が報告した免疫組織学的肝細胞癌サブクラス分類と比較検討した。ただし、リン酸化 ERK 抗体を用いた免疫組織染色による評価法では真の活性化 ERK を過小評価する可能性があり、Total ERK 抗体を用いた免疫組織染色において腫瘍細胞の核内で ERK が検出されたものを活性化 ERK 症例と定義した。核陽性像が認められた肝細胞癌は 20 例であり (20/154 例)、血中 AFP 値が低分化であり、ki67-index 高値、c-MET 陽性、CK19 陽性または SALL4 陽性を呈し、肝細胞癌の予後不良因子として知られる脈管侵襲/肝内転移が多く認められた。さらに、肝細胞癌細胞株に Hepatocyte growth factor (HGF) を投与して検討したところ、細胞株で HGF 刺激による ERK リン酸化 (活性化) と共に細胞増殖が促進され、腫瘍悪性度に関連する CK19 mRNA が誘導された。また sorafenib により ERK リン酸化および細胞増殖能が抑制された。</p> <p>今回、ERK 活性化が肝細胞癌の予後因子の一つであり、高悪性度を呈する胆管上皮・幹細胞マーカー陽性群と関連していることが示された。しかし ERK/pERK 抗体の染色や評価は日常診断で用いるのは難しく、すぐに肝細胞癌の免疫組織化学的亜分類に加えるのは困難である。今後も引き続きサブクラス分類を特徴づける有用な因子の検索を行い、病理診断への応用を試みる。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Extracellular signal-regulated kinase (ERK) is a downstream effector of the rat sarcoma virus (Ras)/rapidly accelerated fibrosarcoma (Raf)/mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) pathway, one of the main pathways targeted by sorafenib. Nuclear translocation of phosphorylated ERK (pERK) indicates activation of this pathway.</p> <p>We evaluated nuclear total ERK (tERK) expression and pERK expression in tumor cells by immunohistochemistry in 154 resected hepatocellular carcinoma (HCC) nodules were resected at Keio University Hospital. In our validation study using an anti-pERK antibody, pERK staining was exclusively observed in tERK strong positive tumors. Therefore, we defined tERK strong positive as representing high-level nuclear expression of ERK. ERK-activated HCC was found in 20 of 154 HCC nodules, and was characterized by a high serum alpha-fetoprotein level, poor tumor differentiation, and a high ki67-index, c-MET positive expression, cytokeratin 19 (CK19) and/or Sal-like protein (SALL4) positive expression, the presence of venous invasion and/or intrahepatic metastasis, which are all known malignant clinicopathological factors in HCC. Furthermore, the effect of ERK activation by hepatocyte growth factor (HGF) on HCC cell lines were examined. HCC cells treated with HGF showed enhanced cell proliferation together with ERK activation and upregulated CK19 expression, both of which were inhibited by sorafenib.</p> <p>In this study, High-level ERK activation is one of the prognostic factors for HCC and is associated with biliary and stem cell markers positive group it reflects aggressive HCC phenotypes. The immunohistochemical evaluation of ERK/pERK are difficult to add to our subclassification for routine work immediately. Further research is needed to search for more useful molecular markers for subclassification.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
皆川卓也、山崎剣、眞杉洋平、辻川華子、尾島英知、坂元亨宇、板野理	肝細胞癌における ERK 活性化の臨床的意義に関する検討	第 56 回肝癌研究会	2020 年 12 月			
Minagawa T, Yamazaki K, Masugi Y, Tsujikawa H, Ojima H, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Kitago M, Shinoda M, Itano O, Kitagawa Y, Sakamoto M.	Activation of extracellular signal-regulated kinase is associated with hepatocellular carcinoma with aggressive phenotypes.	Hepatology Reserch	2020 年 3 月			