

研究速報

自然肝癌発症 Long-Evans Cinnamon (LEC) ラットの MR 画像

1) 北海道大学医学部放射線医学教室

2) 同癌研究施設病理部門

3) 同癌研究施設細胞制御部門

中越 凡道¹⁾ 藤田 信行¹⁾ 姜 貞憲²⁾ 武市 紀年³⁾

(平成5年5月17日受付)

MR Images of the Hepatocellular Carcinoma in Long-Evans Cinnamon (LEC) Rats

Tsunenori Nakakoshi¹⁾, Nobuyuki Fujita¹⁾, Kang Jong-Hon²⁾ and Noritoshi Takeichi³⁾

1) Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine

2) Laboratory of Pathology, Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine

3) Laboratory of cell Biology, Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine

Research Code No. : 514.9

Key words : LEC rat, Hepatocellular carcinoma, MR imaging, copper

Long-Evans Cinnamon (LEC) rats which have an abnormal copper accumulation in the liver develop hereditary hepatitis and subsequent hepatocellular carcinoma (HCC). We studied the correlation of MR images of the HCCs developed in LEC rats and histopathological features. The HCCs of LEC rats had high intensity on T1-weighted images and iso-low intensity on T2*-weighted images. Histopathological examination showed that the HCCs were highly differentiated. Copper concentration in the HCCs was lower than that in the surrounding non-cancerous liver tissues. From these results, we suggest that copper accumulation may not be responsible for the high intensity of HCCs on T1-weighted images.

はじめに

早期の肝細胞癌 (HCC) は異型性の少ない高分化癌であると考えられている。高分化型の HCC の MR 画像上の特徴の解析に病理組織的な裏付けをえることは、MRI によって HCC を早期に発見するために有用なと考えられる。

北海道大学動物実験センターにおいて樹立された Long-Evans Cinnamon (LEC) ラットは肝炎および肝癌を自然発症し、その肝癌は高分化型である。今回我々は、この LEC ラットの肝癌の MR 画像を撮像し、その病理組織像と対比して検討した。

対象と方法

1年11カ月齢の雄 LEC ラット2頭 (体重400g) の MR 画像を撮像を行った。1頭には腹部に腫瘤を触知した。

使用装置は Magnetom H15 (Siemens 社) 1.5 T 臨床用装置で、膝用コイルを用いた。パルス系列は T1 強調 Spin-Echo 法 500/13/4 (TR/TE/excitations), T2* 強調 FLASH 法 300/18/8 flip angle 20°, いずれも 256×256 matrix である。

MRI 撮像後、解剖して肝臓を摘出し、ホルマリンおよびカルノア液にて固定した。ホルマリンにて固定した標本から Hematoxylin-Eosin (H-

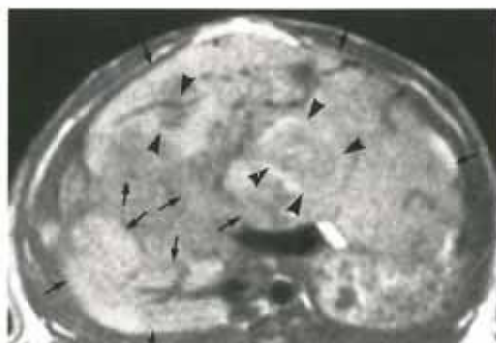


Fig. 1(A) T1-weighted MR image (TR/TE: 500/13): Hepatocellular carcinomas (HCCs) (arrow) showed high signal intensity. Areas of low signal intensity (arrowhead) were necrosis.



Fig. 1(B) T2*-weighted MR image (TR/TE/flip angle: 300/18/8°): Areas of high signal intensity (arrowhead) were necrosis.

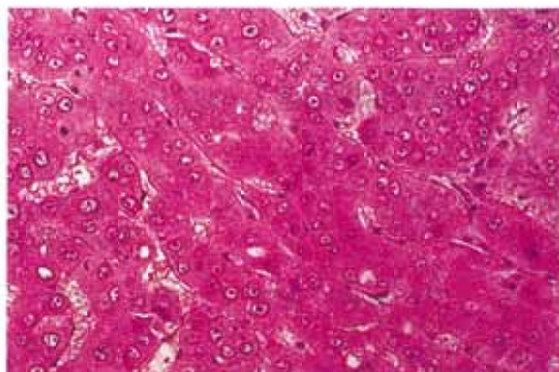


Fig. 2 A light microscopic section of HCCs (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 400$)



Fig. 3 Copper distributions of the liver: This was the same cross section as Fig. 1.

E) 染色，銅を観察するための Timm 染色を行い，カルノア液固定標本には糖を観察するために PAS 染色を施行した。

結 果

腹部腫瘍を触知した1頭では肉眼的に多数の腫瘍が肝臓の大部分を占め，肝外性に発育した部分も2個認めた。他の1頭では1個の径約5mmの小さな腫瘍を認めた。

Fig. 1に腫瘍が肝臓の大部分を占めるラットのMRIを示す。腫瘍部はT1強調像でhigh intensityを基本に一部low intensityが混在し，T2*強調像ではvery high intensityとiso~low intensityを示した。

肝臓のH-E染色標本の顕微鏡像をFig. 2に示す。腫瘍内の肝細胞は核の異型性に乏しく索状に

配列しており，構造の乱れも少なく，Edmondson分類でI型からII型の高分化型肝細胞癌であった。出血や脂肪成分は肝外性に発育した部分には認められたが，Fig. 1のMR画像の部分には認めなかった。また，T1強調像でのlow intensity，T2強調像でのhigh intensityと一致した壊死の部分が一部にあった。Timm法による銅染色標本(Fig. 3)をMRIと対比して見るとHCC内の銅は明らかに非腫瘍部より低い分布を示した。PAS染色標本では，腫瘍部と非腫瘍部に明らかな違いは認められなかった。

考 察

従来，肝腫瘍のモデル動物としては腫瘍細胞の移植あるいは発癌物質による誘発モデルが用いられてきた²⁾。しかし，これらは臨床経過や病理組

織像がヒトの HCC とは異なる点が多い。特に、従来の実験肝癌は画像診断上では、ヒトの高分化型の HCC とは大きく異なるものであった。LEC ラットにおける HCC は慢性肝炎の自然経過中に発生するものであり、その組織型も高分化肝癌である。

MRI におけるヒト HCC の他の悪性腫瘍と異なる特徴として、出血や脂肪変性が伴わないにもかかわらず T1 強調像で約半数が周囲肝組織より high intensity を示すことが挙げられている。そして、この high intensity は高分化型に多いと言われている³⁾。今回、LEC ラットの HCC も high intensity を示した。

また、LEC ラットは遺伝的に銅代謝異常を有し、肝内に著明な銅の蓄積があることが報告されている⁴⁾。Ebara ら³⁾は、前述の HCC の high intensity の原因として腫瘍細胞内の銅の蓄積を報告しているが、今回の実験ではむしろ腫瘍細胞における銅は低濃度であった。このことは、Li らの報告⁵⁾とも一致する。したがって、我々は HCC の high intensity の原因として銅を挙げるのは不適切であると考えた。

他の原因として、我々は腫瘍細胞内における glycogen など糖質の蓄積を考えたが、今回の PAS 染色では証明できなかった。今後、電子顕

微鏡による観察などのさらに鋭敏な方法を用いて検討する予定である。

稿を終えるにあたり、本実験に協力いただいた北海道大学医学部附属病院放射線部の菊地務氏、同第二病理学教室の藤井幸子さんに心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Kozma M, Szerdahelyi P, Kasa P: Histochemical detection of zinc and copper in various neurons of the central nervous system. *Acta Histochem* 69: 12-17, 1981
- 2) Ni Y, Marchal G, van Damme B et al.: Magnetic resonance imaging, microangiography, and histology in a rat model of primary liver cancer. *Invest Radiol* 27: 689-697, 1992
- 3) Ebara M, Watanabe S, Kita K, et al.: MR imaging of small hepatocellular carcinoma: effect of intratumoral copper content on signal intensity. *Radiology* 180: 617-621, 1991
- 4) Li Y, Togashi Y, Takeichi N: Abnormal copper accumulation in the liver of LEC rats: a rat form of Wilson's disease. (In) Mori M, Yoshida MC, Takeichi N, Taniguchi N, ed: *The LEC rat*. 1991, 122-132, 1991, Springer-Verlag, Tokyo
- 5) Li Y, Togashi Y, Sato S, et al.: Abnormal copper accumulation in non-cancerous and cancerous liver tissues of LEC rats developing hereditary hepatitis and spontaneous hepatoma. *Jpn J Cancer Res* 82: 490-492, 1991