

犬の肝細胞癌における遺伝子発現量の変化を CT画像から推測できる可能性を示唆

<概要>

肝細胞癌（HCC）では、一つの腫瘍内で異なる組み合わせの遺伝子変異を持つ細胞集団が存在することが知られており、この現象は腫瘍内不均一性^{*1}と呼ばれています。そのため、病理検査を行っても腫瘍内全てのゲノム情報や病理組織学的特徴を把握することができません。ゲノム情報の違いによって予後や治療反応が異なりますが、腫瘍内不均一性を示すHCCでは腫瘍内のゲノム情報の把握が難しく、最適な治療薬を選択することや犬のHCCの予後を評価することは困難です。

大阪公立大学大学院獣医学研究科の田中 利幸准教授らの研究グループは、犬のHCCの診断に用いるCT検査の際、造影剤注入後の早期段階（造影早期）で強い造影効果を示す部分と示さない部分があり、この違いを遺伝子レベルで解析することでCT画像の所見から腫瘍の特性を推測できる可能性を考えました。そこで、造影早期で強い造影効果を示す、腫瘍内において新生血管が増生した多血HCC、造影効果を示さない非多血HCC、正常な肝臓における遺伝子発現量を比較しました。その結果、多血HCCではDUSP9、SLPI、ALDH1L2の発現量が、正常な肝臓ではTRPV6の発現量が最も上昇していました。また、非多血HCCではSLC1A1の発現量が、正常な肝臓ではTOP2A、CENPFの発現量が最も低下していました（図1）。犬の多血HCCでは、人の多血HCCで発現量が増加する遺伝子の発現量に変化が見られなかったため、犬HCCは人HCCとは異なる血管新生機序が関与する可能性が示唆されました。また、CT画像からHCCの遺伝子発現量を推測できる可能性が示されました。

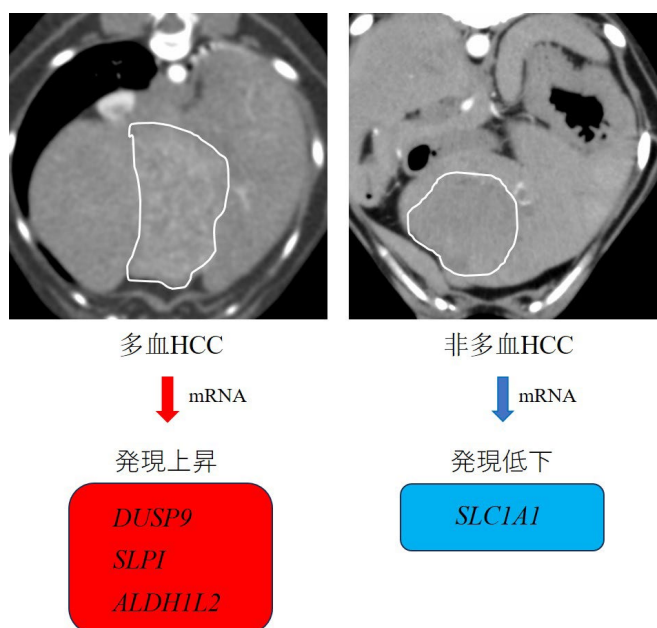


図1 多血HCC、非多血HCCのCT画像と遺伝子発現量の変化

本研究成果は、2025年2月7日に国際学術誌「Veterinary Sciences」のオンライン速報版に掲載されました。

<研究の背景>

がんの予後や治療反応を予測するためには、腫瘍内における正確な遺伝子情報の把握が重要です。しかし、肝細胞癌（HCC）では、腫瘍塊にさまざまな遺伝子異常を持つ細胞集団が存在することが知られており、この現象は腫瘍内不均一性と呼ばれています。本研究グループはこれまで、犬の HCC における分子標的薬候補遺伝子の発現量を明らかにしましたが、犬の HCC でも人の HCC と同様に、症例によっては遺伝子発現量に違いがありました。

造影 CT 検査は獣医療で多く用いられている検査で、HCC 全体の評価ができます。また HCC は造影 CT 検査でさまざまな造影像を示すものの、その造影像がどのような遺伝子異常を反映しているのかは明らかになっていません。そこで、腫瘍内不均一性を克服し、遺伝子発現量を評価する新たな方法として、CT 検査画像と遺伝子発現量の比較を行いました。

<研究の内容>

手術により摘出した犬 HCC および正常肝から mRNA を抽出し、RNA シーケンス^{※2}を行いました。犬 HCC は CT の造影パターンをもとに、多血 HCC および非多血 HCC に分類しました。多血 HCC、非多血 HCC および正常肝組織の 3 群における遺伝子発現量を比較した結果、多血 HCC では DUSP9、SLPI、ALDH1L2 の発現量が、正常な肝臓では TRPV6 の発現量が最も上昇していました。また、非多血 HCC では SLC1A1 の発現量が、正常な肝臓では TOP2A、CENPF の発現量が最も低下していました。

<期待される効果・今後の展開>

CT 所見ごとで、遺伝子発現量に違いがあることが明らかになり、画像検査による非侵襲的な遺伝子解析が期待できます。画像検査は臨床現場で多く用いられており、いつもの検査で遺伝子発現状況がわかるようになれば、動物への侵襲性も減り、迅速かつより効果的な治療を提案することが可能になります。今回評価した CT 所見以外にもさまざまな所見があるため、今後はそれぞれの所見についての評価やより詳細なデータをまとめ、臨床現場での応用を目指します。

<資金情報>

本研究は、JSPS 科研費（JP22K05991）の助成を受けて実施しました。

<用語解説>

※1 腫瘍内不均一性…腫瘍の細胞や遺伝的特徴が均一でなく、多様な性質を持つこと。腫瘍内にさまざまな性質を含むことで、悪性度や治療抵抗性に影響を与えている。

※2 RNA シーケンス…次世代シーケンサー（NGS）を使用して RNA を読み取り、その配列情報を網羅的に解析する技術。どの遺伝子がどの程度活性化されているのかを把握できる。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Veterinary Sciences

【論文名】 Early Enhancement in Contrast-Enhanced Computed Tomography Is an Index of DUSP9, SLPI, ALDH1L2, and SLC1A1 Expression in Canine Hepatocellular Carcinoma: A Preliminary Study

【著者】 Toshiyuki Tanaka, Tomoki Motegi, Nanami Sumikawa, Misaki Mori, Shohei Kurokawa and Hideo Akiyoshi*

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.3390/vetsci12020137>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院獣医学研究科
准教授 田中 利幸 (たなか としゆき)

TEL : 072-463-5457

E-mail : t-tanaka@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当 : 竹内

TEL : 06-6967-1834

E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp