

Long-Evans Cinnamon ラットの肝細胞癌内の グルコース，脂肪の濃度

中越凡道^{1,2}，梶山政義¹，藤田信行¹，宮坂和男¹

¹北海道大学医学部放射線医学教室 ²美唄労災病院放射線科

はじめに

肝細胞癌の MRI 上の特徴として，他の悪性腫瘍と異なり，出血や脂肪変性がないにもかかわらず，30-40%が T₁ 強調像で高信号を示すことが挙げられる¹⁾。T₁ 強調像で高信号を示す肝細胞癌は早期の高分化癌に多く^{1),2)}，この原因として Ebara ら²⁾は腫瘍内の銅の蓄積を挙げている。

一方，北海道大学動物実験センターで樹立された Long-Evans Cinnamon (LEC) ラットは先天的に銅代謝異常を持つために肝臓内に多量の銅が蓄積し，肝炎および肝癌を自然発症する^{3)~5)}。しかも，その肝癌は正常肝細胞に似た高分化肝細胞癌であることが多い^{3),5)~7)}。現在までに我々は LEC ラットの肝炎期⁸⁾・肝癌期^{6),7)}の画像上の特徴，銅の肝 MRI の信号強度に与える影響^{9)~11)}を報告し，肝組織中の銅が T₁ 強調像での高信号の原因とはなりえないことを示してきた。

しかしながら，高分化肝細胞癌の T₁ 強調像における高信号の真の原因については未だ解明されていない。LEC ラットの肝細胞癌も含めて高分化肝細胞癌にはグリコーゲン顆粒が多いという報告があり^{5),12)}，また，グリコーゲン濃度が T₁ 時間を短縮するという報告もある¹³⁾。

今回我々は LEC ラット肝細胞癌内と周囲の非腫瘍組織のグリコーゲン顆粒から分解したグルコースの濃度を比較し，グリコーゲン顆粒が T₁ 強調像での高信号の原因となりうるかを検討した。また，顕微鏡レベルでの脂肪変性が無くても，組織内の脂肪濃度が上昇して T₁ 強調像での信号強度を上昇させている可能性も考え，脂肪濃度の測定もあわせて行った。

対象と方法

1年9ヶ月から2年1ヶ月齢の雄 LEC ラット7頭と雌 LEC ラット2頭（体重270-400g）を実験に用いたが，雄1頭からは MRI 撮影後の解剖で肝細胞癌が同定できなかったため検討からは除外した。使用 MR 装置は Magnetom H15 (Siemens 社) 1.5T 臨床用装置で，膝用鞍型コイルを用い，抱水クロラール 300~350 mg/kg で麻酔後，背臥位にて撮影した。パルス系列は T₁ 強調 Spin-Echo 法 500/13/4 (TR/TE/excitations)，256×256 matrix，3 mm スライス，0.3 mm ギャップでほぼ全肝をカバーするように 15 スライス撮影した。

MRI 撮影後，解剖して肝腫瘍（肉眼上出血のない部分）の一部と腫瘍周囲の肝組織の一部を摘出し，直ちに凍結保存，8頭からはグルコース濃度を酵素法で測定した。グルコース濃度

キーワード LEC rat, hepatocellular carcinoma, MRI, glucose, lipid

を測定したのは、肝臓内の大部分のグルコースは重合してグリコーゲンとして存在し、測定したグルコース濃度はグリコーゲン濃度を反映すると考えられ、また、グリコーゲン濃度を直接測定するより簡便に測定できるからである。2頭からは総脂質量を Folch らの方法で測定した。また、腫瘍の一部は病理組織の確認のためホルマリンにて固定し、Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色を行った。

結 果

8頭において肝細胞癌を認めた。T₁強調画像上これらは低信号を示した嚢胞変性部分を除き、等から高信号を呈した (Fig. 1)。

病理組織像では、これらの腫瘍は正常肝細胞に類似した、索状構造を持つ、Edmondson 分類で I 型の肝細胞癌であった (Fig. 2)。MR 画像の低信号部分と一致した部位に嚢胞変性を認めた。また、以前に報告したとおり、出血や脂肪変性も認めたが⁷⁾、その範囲は狭く、MR 画像の等から高信号部分と全て対応するものではなかった。

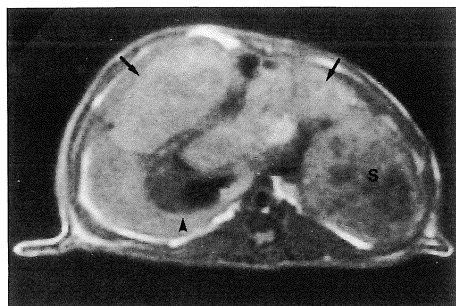


Fig. 1. T₁-weighted image (TR/TE/excitations, 500/15/4) of the hepatocellular carcinomas of LEC rat. Non-cystic part (arrows) showed iso- or slightly hyperintensity. Signal intensity of cystic area (arrowheads) was low. S=stomach.

グルコース濃度と脂肪濃度は表に示したとおりである。グルコース濃度には腫瘍部と非腫瘍部に Wilcoxon の符号付順位検定で有意差はなかった。(Table 1) ($z = -1.260, p = 0.2076$) 実験例数が少なかったため脂肪濃度については有意差検定は行わなかったが、2頭ともほぼ同じ値であった。(Table 2)

考 察

出血や脂肪変性のない肝細胞癌の MRI T₁ 強調像の高信号の原因はいまだに不明である。ヒトの肝細胞癌は慢性肝炎、肝硬変を合併していることが多いため、手術で切除しないことが多く、また、PEI や TAE で修飾されるのでこの原因は探りにくい。一方、LEC ラットは長期生存したものではかなりの例で高分化型の肝細胞癌が発生し^{3),5)}、MRI T₁ 強調像で等から高信号を呈する^{7),9)}。したがって、LEC ラット

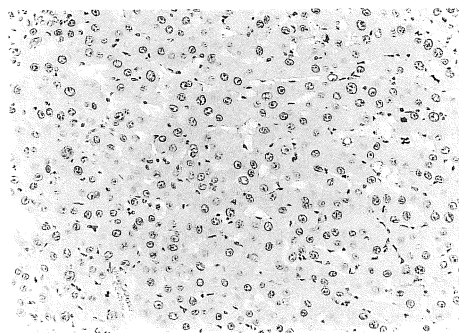


Fig. 2. Histologic photograph of the well-differentiated type of hepatocellular carcinoma. (Edmondson classification: I). The tumor cells closely resembled normal liver cells, having a round nucleus with a small amount of chromatin containing a distinctive nucleolus and an abundant cytoplasm. The tumor cells appeared to be arranged in a trabecular structure (hematoxylineosin; original magnification, $\times 200$).

Table 1. Glucose Concentration of the Tumors and Surrounding Non-Tumorous Tissues in the Liver of LEC Rats.

Rat No.	Glucose Concentration (mg/g wet weight)	
	Tumor	Non-tumorous tissue
1	1.682	0.466
2	1.109	0.399
3	0.365	0.173
4	0.513	0.515
5	0.520	2.770
6	2.210	1.380
7	0.300	0.300
8	0.700	0.670

Table 2. Lipid Concentration of the Tumors and Surrounding Non-Tumorous Tissues in the Liver of LEC Rats.

Rat No.	Lipid Concentration (mg/g wet weight)	
	Tumor	Non-tumor
5	28	26
6	26	28

はこの研究の適したモデルと考えられる。

Ebara らは²⁾、腫瘍組織内に蓄積した銅が T₁ 時間を短縮させると考えた。しかし、この説は発表当時から Kitagawa ら¹⁴⁾の反論があった。我々が今回と同じ LEC ラットを用いた研究でも肝組織内や肝細胞癌内の銅は T₁ 強調像の信号強度に影響を与えなかった^{9)~11)}。我々は銅が T₁ 強調像の高信号の原因とはなり得ないと考えている。

そこで、この真の原因を探るために今回の研究を行った。以前より、高分化肝細胞癌にはグリコーゲン顆粒が多いという報告があり^{5),12)}、グリコーゲンを分解したグルコース量を測定した。また、脂肪は当然 T₁ 強調像の信号強度を上昇させるので、この量も調べた。しかし、期待に反してグルコース量に有意な差は見られなかった。また、顕微鏡レベルで脂肪変性が見られなかったように脂肪濃度にも違いはなかつ

た。したがって、これらも原因とはなり得ないと考えられる。肝細胞癌の MRI T₁ 強調像の高信号の原因として他のものを考えなければならない。我々は LEC ラットをモデルとして、この真の原因を探っていききたい。

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に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Mitchell D, Stark DD. Hepatocellular carcinoma. In: Michell D, Stark DD, ed. Hepatobiliary MRI. St. Louis: Mosby Year Book, 1992; 94
- 2) Ebara M, Watanabe S, Kita K, et al.: MR imaging of small hepatocellular carcinoma: Effect of intratumoral copper content on signal intensity. *Radiology* 1991; 180: 617-621
- 3) Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al.: Neoplastic and non-neoplastic lesions in aging LEC/Otk rats. In: Mori M, Yoshida M, Takeichi N, Taniguchi N, ed. The LEC Rat. Tokyo: Springer-Verlag, 1991; 298-304
- 4) Li Y, Togashi Y, Takeichi N. Abnormal copper accumulation in the liver of LEC rats: A rat from of Wilson's disease. In: Mori M, Yoshida M, Takeichi N, Taniguchi N, ed. The LEC Rat. Tokyo: Springer-Verlag, 1991; 122-132
- 5) Namieno T, Takeichi N, Sasaki M, et al.: Progress from chronic hepatitis to liver cancer in long-surviving LEC rats. In: Mori M, Yoshida M, Takeichi N, Taniguchi N, ed. The LEC Rat. Tokyo: Springer-Verlag, 1991; 282-297
- 6) 中越凡道, 藤田信行, 姜 貞憲, 他: 自然肝癌発症 Long-Evans Cinnamon (LEC) ラットの MR 画像. *日本医放会誌* 1993; 53: 1465-1467
- 7) Nakakoshi T, Kajiyama M, Fujita N, et al.: Magnetic resonance imaging of Long-Evans Cinnamon rats as a new model of hepatocellular carcinoma. *Acad Radiol* 1995; 2: 50-52
- 8) Nakakoshi T, Fujita N, Kang J-H, et al.: Magnetic resonance imaging of hereditary spontaneous hepatitis in Long-Evans Cinnamon rats. *Inves Radiol* 1993; 28: 1010-1014
- 9) 中越凡道, 藤田信行, 姜 貞憲, 他: ラットの

- 肝臓の T₁ 強調像における銅の影響. 日磁医誌 1994; 14: 159-164
- 10) Nakakoshi T, Fujita N, Kang J-H, et al.: Influence of copper concentrations of magnetic resonance imaging in rat liver. JMIRI 1994; 4: 559-562
- 11) Nakakoshi T, Kajiyama M, Fujita N, et al.: Copper concentration in hyperintense hepatocellular carcinomas of Long Evans Cinnamon rats on T₁-weighted images. Magn Reson Imag: in printing
- 12) 藤田 真, 山本玲子, Friz-Zieroth B, 他: マウス肝腫瘍モデルにおける T₁ 短縮と腫瘍内グリコーゲンの関連性の検討. 日磁医誌 1992; 12(S2): 274
- 13) Gore JC, Brown MS, Mizumoto CT, et al.: Influence of Glycogen on Water proton relaxation times. Mang Reson Med 1986; 3: 463-466
- 14) Kitagawa K, Matsui O, Kadoya M, et al.: Hepatocellular carcinomas with excessive copper accumulation: CT and MRI findings. Radiology 1991; 180: 623-628

Glucose and Lipid Concentrations in Hepatocellular Carcinomas of Long-Evans Cinnamon Rats

Tsunenori NAKAKOSHI^{1,2}, Masayoshi KAJIYAMA¹, Nobuyuki FUJITA¹
Kazuo MIYASAKA¹

¹Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine,
North-14, West-7, Kita-ku, Sapporo 060

²Department of Radiology, Bibai Rosai Hospital

The Long-Evans Cinnamon (LEC) rat has abnormal intrahepatic copper accumulation and spontaneously develops hepatocellular carcinomas, which are very similar to human well-differentiated hepatocellular carcinoma. We measured glucose and lipid concentration of the hepatocellular carcinomas and surrounding non-cancerous liver tissues of LEC rats. Signal intensity of hepatocellular carcinomas without cystic areas was iso- or slightly higher than the non-cancerous liver tissues on T₁-weighted images. Glucose and lipid concentration of the hepatocellular carcinomas were not significantly different from the surrounding non cancerous liver tissues. We demonstrated that intratumoral glycogen and lipid were not the causes of hyperintensity of hepatocellular carcinoma on T₁-weighted image.