

# 肝細胞癌における stem/progenitor cell marker の免疫組織化学的検討

奈良県立医科大学附属病院病理診断学講座

高野 将人, 森田 剛平, 武田 麻衣子,  
榎本 泰典, 笠井 孝彦, 野々村 昭孝

## IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF STEM/PROGENITOR CELL MARKERS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

MASATO TAKANO, KOUHEI MORITA, MAIKO TAKEDA, YASUNORI ENOMOTO, TAKAHIKO KASAI  
and AKITAKA NONOMURA

*Department of Diagnostic pathology, Nara Medical University*

Received June 6, 2012

*Abstract* : Introduction: Recently, stem/progenitor cell marker positive hepatocellular carcinoma (HCC), such as intermediate cell type HCC, CK19 positive HCC and cholangiolocellular carcinoma, has been identified, and stem/progenitor cell origin of liver cancer may have been suggested. The aim of this study was to investigate the expression of stem/progenitor cell marker in case of hepatocellular carcinoma in relation to clinicopathological and morphological features.

Materials and methods : Tissue specimens from 65 HCC patients who underwent primary curative hepatectomy between 2007 and 2010 were collected and immunohistochemically analyzed for the expression of CK19, CDC56, c-kit, CD44, and CD133. The correlation between each expression and clinicopathological and morphological factors of HCC patients were evaluated.

Results : CK19-positive HCC were observed in 4 (6%) cases. Female gender, metastasis and necrosis of tumor cells were significantly more frequent observed in cases showing positive expression of CK19, and poorly differentiated HCC more frequently expressed CK19 than well/moderately differentiated HCC. Oncocyte-like cells were more frequently observed in CD56-positive HCC (4 cases; 6%). However, c-kit, CD44, CD133-positive HCC was not found to be associated with any clinicopathological and morphological factors of HCC.

Conclusion : Our study suggested that the expression of CK19 in HCC would correlate with female gender, tumor necrosis and metastasis and poor cell differentiation, and CD56 would be associated with oncocyte features of HCC.

---

**Key words** : Hepatocellular carcinoma, stem/progenitor cell marker

## I, はじめに

肝幹細胞 (hepatic stem cell) は、肝細胞と胆管細胞の両方向へと分化する肝前駆細胞 (hepatic progenitor cell) になり、肝細胞および胆管細胞に分化するが、近年、肝腫瘍の中に、肝幹細胞あるいは肝前駆細胞由来が示唆される症例が報告されるようになった<sup>3,9)</sup>。元来、原発性肝癌は、大きく分けて、肝細胞に類似した上皮性悪性腫瘍である肝細胞癌 (HCC) と肝内胆管上皮に類似した胆管細胞癌 (CCC) に分類されてきたが<sup>1) 2)</sup>、両者の中間的な特徴を有する中間細胞型肝癌の存在が提唱され<sup>3) 4)</sup>、hepatic progenitor cell 由来の可能性が示唆されている。また、肝前駆細胞マーカーである CK19 陽性細胞を混じる肝細胞癌では、リンパ節転移や再発率が有意に高く、予後不良と報告されており<sup>5,8)</sup>、形態的には低分化癌に多い傾向があるといわれている<sup>8)</sup>。原発性肝癌取扱い規約 (第5版)<sup>1)</sup> から、細胆管細胞癌が原発性肝癌の1型として分類されているが、この腫瘍でみられる小型腺管が細胆管に類似しており、門脈域周囲の Hering 管由来であることが示唆されている<sup>9)</sup>。Hering 管が肝細胞と胆管細胞の両者に分化する能力を有する細胞とされるため<sup>10) 11)</sup>、細胆管癌は多分化能を有する腫瘍と解釈されてきた。また、CD44v3 陽性肝細胞癌は遠隔転移をきたしやすく<sup>12)</sup>、CD133 陽性肝細胞癌は予後不良であると言われる<sup>13)</sup>。以上のような、肝幹細胞あるいは肝前駆細胞由来を示唆する肝腫瘍について、再発・転移や予後に対する様々な検討が行われているが、今回、肝細胞癌の stem/progenitor cell marker (以下、幹細胞マーカー) の発現と形態的・臨床病理学的特徴について、統計学的手法を用いて比較検討を行った。

## II, 対象と方法

## 1, 対象

対象は、2007年1月から2010年12月までの期間に、当院にて行われた肝細胞癌患者の初回肝切除65例であり、臨床病理学的事項を Table 1 に示す。65例のうち、65歳以上の高齢者が40例 (61.5%) であり、男性47例 (72.3%) であった。また、肝細胞癌の分化度は、高分化および中分化型が60例 (92.3%)、低分化型が5例 (未分化型1例を含む) (7.7%) であり、

Table 1. Clinico-pathological data of 65 cases of hepatocellular carcinoma

Age	36-83 (mean 67.5 years old)
Gender	Male 47 cases, female 18 cases
Causative factors of liver disease	HBsAg+ 10 cases, HcAb+ 34 cases
Size of tumors	0.5-12cm (mean 3.66cm)
Cell differentiation	Well 15 cases, Moderate 45 cases, Poor 4 cases, undifferentiated (sarcomatoid) 1 case
Portal vein/Hepatic vein invasion	31 cases
Metastasis	Lung: 7 cases, Bone: 2 cases, Adrenal: 1 case
Recurrence	31 cases

9例 (13.8%) の術後他臓器転移例 (肺および骨転移: 1例, 肺転移: 6例, 骨転移: 1例, 副腎転移1例) および31例 (47.7%) の術後局所再発例がみられた。なお、他臓器転移や再発は CT および MRI, 超音波検査, 腫瘍マーカーなどの臨床像をもとにして評価・診断を行った。

## 2, 病理組織検査および免疫組織化学染色

切除された肝癌組織は、肝切除後に10%ホルマリン緩衝液で48時間固定され、パラフィン包埋された。パラフィン包埋を3 $\mu$ mに薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、日本肝癌研究会による原発性肝癌取扱い規約<sup>1)</sup> に準じて、分化度や組織学的所見を診断した。また、薄切標本を用いて、種々の幹細胞マーカー (Table 2: CK19, CD56, c-kit, CD44, CD133) を使用し、免疫組織化学染色を行った。薄切標本は、脱パラフィン処理し、100%メタノール200mlと過酸化水素2mlとの混合液にて内因性ペルオキシダーゼの不活化を5分間行い、全自動染色システム (Leica BOND<sup>TM</sup>, Tokyo, Japan) を用いて免疫染色を実施した。

Table 2. List of antibodies and staining reagents

Primary antibody	Clone	Species	Source	Dilution	Staining reagent
CK19	b170	Mouse	Leica	1:300	DAB
CD56	1B6	Mouse	Leica	1:400	DAB
c-kit	104D2	Rabbit	DAKO	1:200	DAB
CD44	DF1485	Mouse	Leica	1:80	DAB
CD133	ab27699	Mouse	abcam	1:400	DAB

### 3. 判定および評価方法

CK19, CD56, c-kit, CD44 では, 細胞膜または細胞質に5%以上染色されるものを陽性とした (Fig.1-a,b,c, 2-a,b). また, CD133 では, Sasaki ら<sup>13)</sup> が行った方法に準じて, 細胞膜または細胞質に染色される細胞, ないし核周囲にドット状に染色される細胞が1個以上みられるものを陽性とした (Fig.2-c,d). 各抗体陽性および陰性肝細胞癌に対して, 形態的特徴 (分化度,

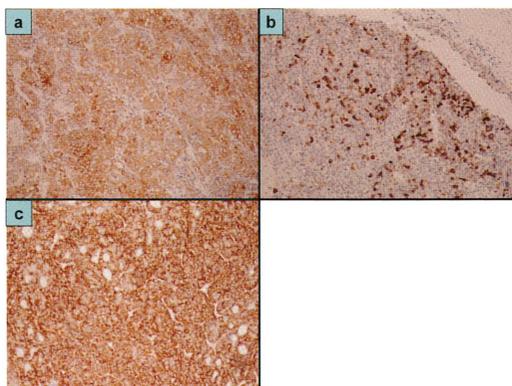


Fig. 1 Immunoreactivity in hepatocellular carcinoma. Positive immunostaining for CK19 (a), c-kit (b), and CD56 (c) in tumor cells. ( $\times 100$ )

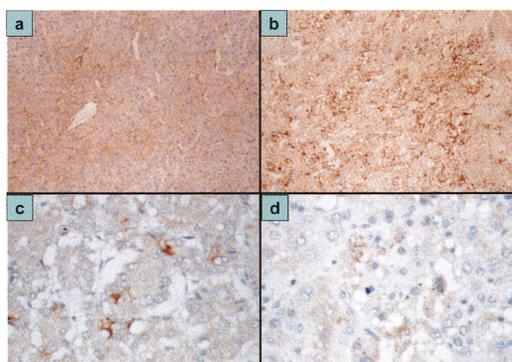


Fig. 2 Immunoreactivity in hepatocellular carcinoma. (a) Positive cytoplasmic immunostaining for CD44. ( $\times 200$ ) (b) Positive membranous immunostaining for CD44. ( $\times 100$ ) (c) Positive membranous immunostaining for CD133. ( $\times 400$ ) (d) Perinuclear dot-like immunostaining for CD133. ( $\times 400$ )

脈管侵襲 (門脈ないし静脈侵襲), 壊死 (Fig.3-a), 球状硝子体 (Fig.3-b, 矢印), 淡明細胞 (Fig.3-c), 好酸性細胞 (Fig.3-d) の有無) および臨床事項 (年齢, 性別, 腫瘍の最大径, 他臓器転移, 再発) について,  $\chi^2$  検定を用いて比較検討した ( $p$ -value $<0.05$ を有意とした). なお, undifferentiated (sarcomatoid) HCC は低分化 HCC に含めて評価を行った.

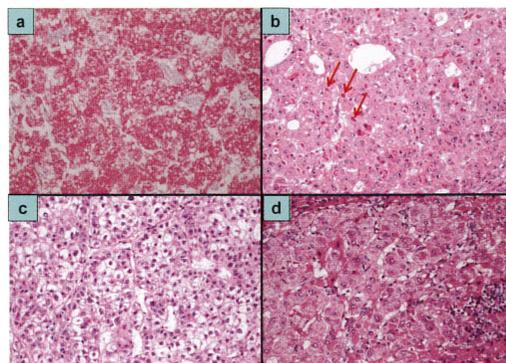


Fig. 3 Morphological features of hepatocellular carcinoma.

(a) Necrosis, (b) Globular hyaline bodies (arrows), (c) Clear cell, (d) Oncocyte-like cell ( $\times 200$ )

## Ⅲ. 結 果

各抗体陽性および陰性両群の臨床病理学のおよび形態的所見を Table 3-7 にまとめた. CK19 陽性 HCC は, 4 例 (6%) にみられ, 陰性例に比べて女性が有意であり ( $p=0.0291$ ), 他臓器転移例が多かった ( $p=0.0307$ ). また, 陰性例に比べて有意に低分化癌に多く ( $p=0.001$ ), 壊死を有するものが多かった ( $p=0.0039$ ) (Table 3). CD56 陽性 HCC は, 4 例 (6%) であり, 臨床病理学的特徴はみられなかったが, 形態的に oncocyte-like cell を有するものが多かった ( $p=0.0291$ ) (Table 4). c-kit 陽性 HCC は, 1 例 (2%) のみであった (Table 5). CD44 陽性 HCC は, 38 例 (58%) にみられ, CD44 陰性例と比較し, 有意な臨床病理学のおよび形態的特徴は見い出せなかったが, 壊死がやや多い傾向にあった (Table 6). CD133 陽性 HCC では, 臨床病理学のおよび形態的特徴との関連性は明らかではなかった (Table 7).

Table 3-7. Results of comparative analysis of the clinicopathological and morphological findings in relation to the expression of CK19 (Table 3), CD56 (Table 4), c-kit (Table 5), CD44 (Table 6), or CD133 (Table 7) in HCC patients.

Table 3

CK19+				CK19-			
Clinical factors	[n=4(6%)]	[n=61(94%)]	p-value	Morphological factors	[n=4(6%)]	[n=61(94%)]	p-value
Age				Tumor grade			
≤65/>65	1/3	24/37	0.5678	Well-Mod/Por	2/2	58/3	0.0010
Gender				Vascular invasion			
Male/Female	1/3	46/15	0.0291	+/-	3/1	28/33	0.2590
Tumor size				Necrosis			
≤4/>4(cm)	2/2	45/16	0.3034	+/-	4/0	18/43	0.0039
Metastasis				Hyaline bodies			
+/-	2/2	7/54	0.0307	+/-	1/3	8/53	0.5050
Recurrence				Clear cell			
+/-	3/1	28/33	0.2590	+/-	1/3	21/40	0.6995
				Oncocyte-like cell			
				+/-	2/2	16/45	0.3034

Table 4

CD56+				CD56-			
Clinical factors	[n=4(6%)]	[n=61(94%)]	p-value	Morphological factors	[n=4(6%)]	[n=61(94%)]	p-value
Age				Tumor grade			
≤65/>65	1/3	24/37	0.5678	Well-Mod/Por	4/0	56/5	0.5512
Gender				Vascular invasion			
Male/Female	2/2	45/16	0.3034	+/-	4/0	27/34	0.4510
Tumor size				Necrosis			
≤4/>4(cm)	3/1	44/17	0.9011	+/-	2/2	20/41	0.4809
Metastasis				Hyaline bodies			
+/-	1/3	8/53	0.5050	+/-	1/3	8/53	0.5050
Recurrence				Clear cell			
+/-	1/3	30/31	0.3483	+/-	1/3	21/40	0.6995
				Oncocyte-like cell			
				+/-	3/1	15/46	0.0291

Table 5

e-kit+			e-kit-				
Clinical factors	[n=1 (2%)]	[n=64 (98%)]	p-value	Morphological factors	[n=1 (2%)]	[n=64 (98%)]	p-value
Age				Tumor grade			
≤65/>65	1/0	24/40	0.2024	Well·Mod/Por	1/0	59/5	0.7711
Gender				Vascular invasion			
Male/Female	0/1	47/17	0.1034	+/-	1/0	30/34	0.2912
Tumor size				Necrosis			
≤4/>4 (cm)	1/0	46/18	0.5328	+/-	1/0	21/43	0.1589
Metastasis				Hyaline bodies			
+/-	0/1	9/55	0.6862	+/-	0/1	9/55	0.6862
Recurrence				Clear cell			
+/-	0/1	31/33	0.3359	+/-	0/1	22/42	0.4710
				Oncocyte-like cell			
				+/-	1/0	17/47	0.1034

Table 6

CD44+			CD44-				
Clinical factors	[n=38 (58%)]	[n=27 (42%)]	p-value	Morphological factors	[n=38 (58%)]	[n=27 (42%)]	p-value
Age				Tumor grade			
≤65/>65	12/26	13/14	0.1760	Well·Mod/Por	35/3	25/2	0.9421
Gender				Vascular invasion			
Male/Female	29/9	18/9	0.3916	+/-	19/19	12/15	0.6586
Tumor size				Necrosis			
≤4/>4 (cm)	27/11	20/7	0.7885	+/-	16/22	6/21	0.0950
Metastasis				Hyaline bodies			
+/-	5/33	4/23	0.8488	+/-	7/31	2/25	0.2052
Recurrence				Clear cell			
+/-	20/18	11/16	0.3442	+/-	10/28	12/15	0.1280
				Oncocyte-like cell			
				+/-	11/27	7/20	0.7885

Table 7

Clinical factors				Morphological factors			
	CD133+	CD133-	p-value		CD133+	CD133-	p-value
	[n=12(18%)]	[n=53(82%)]			[n=12(18%)]	[n=53(82%)]	
Age				Tumor grade			
≤65/>65	6/6	19/34	0.3629	Well·Mod/Por	11/1	50/3	0.7279
Gender				Vascular invasion			
Male/Female	6/6	41/12	0.0558	+/-	8/4	23/30	0.1450
Tumor size				Necrosis			
≤4/>4(cm)	8/4	39/14	0.6287	+/-	3/9	19/34	0.4733
Metastasis				Hyaline bodies			
+/-	1/11	8/45	0.5403	+/-	2/10	7/46	0.7541
Recurrence				Clear cell			
+/-	7/5	24/29	0.4138	+/-	4/8	18/35	0.9668
				Oncocyte-like cell			
				+/-	3/9	15/38	0.8175

#### IV, 考 察

肝細胞癌に対する様々な治療法が開発・応用されているが、まだ十分とはいえない。正常細胞に障害を与えず、癌細胞のみを選択的に治療するという戦略は極めて有効であり、そのためには腫瘍増殖の中心的役割を担う細胞集団の同定が必要と思われる。従来は癌組織内に存在するすべての癌細胞が、無限の自己複製や脱分化能を有すると考えられていたが、近年、幹細胞能力と癌形成能をもつ少数の癌幹細胞より、癌が形成・維持されていることが明らかになってきた<sup>14,17)</sup>。抗癌剤治療後に、治療抵抗性のある癌幹細胞が存在するため、治療効果が完全には得られない場合や再発に遭遇すると考えられている。1997年に免疫不全マウスを用いて急性骨髄性白血病の幹細胞が同定され<sup>14)</sup>、以後、脳腫瘍<sup>15)</sup>、乳癌<sup>16)</sup>、大腸癌<sup>17)</sup>といった固形癌においても幹細胞が報告されており、肝細胞癌についても癌幹細胞の存在および今回検討を加えたマーカーを含む幹細胞マーカーが報告されている<sup>8) 18) 20) 23) 25)</sup>。

Cytokeratin (CK) は上皮細胞の主な構造蛋白で中

間径フィラメントであり、約20種類ほどのサブタイプがあるが、肝細胞は通常CK8と18を発現し、胆管細胞はCK7と19を主に発現する。近年、胆管系の形質であるCK19に陽性を示す肝細胞癌が報告され、リンパ節転移や再発率が高く、通常の肝細胞癌と比較して予後が不良であるとされる<sup>5-8)</sup>。なお、hepatic progenitor cellは、CK19を発現しているといわれている<sup>8)</sup>。今回の検討では、CK19陽性HCCは、女性や他臓器転移例に有意に多かったが、文献的検索をした限りでは、同様な報告はみられなかった。また、形態学的には、低分化癌や壊死を有するものが多かったが、分化度が低いと報告されているもの<sup>8)</sup>、壊死や形態的特徴について検討した報告はみられない。過去の報告例では、本例と比較して症例数が100～300例と多く<sup>5) 6) 8)</sup>、さらなる症例の解析が必要である。

CD56は、140kDaの膜貫通性糖タンパクであり、NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule; 神経細胞接着分子) としても知られている。通常、NK細胞およびT細胞の一部に発現しており、神経細胞の分化促進、神経回路網の形成に関係している。

Chromogranin Aおよびsynaptophysinと共に神経内分泌マーカーとして頻用されているが, hepatic stem/progenitor cellとしても認識されており, HCCの9.7%にNCAMが発現していたと報告されている<sup>18)</sup>. 今回の検討では, CD56陽性HCCは, 形態的に好酸性細胞 (oncoyte-like cell) が有意に多かった. この好酸性細胞は肝癌の特殊型として知られている fibrolamellar carcinomaの胞体にみられ, この細胞にみられる好酸性顆粒は多数のミトコンドリアによるものである. 通常の肝細胞癌にもみられることがあるが, 小範囲にみられるにすぎない. CD56発現と好酸性細胞との関係について, 文献的に好酸性変化を示す甲状腺腫瘍にCD56発現がみられると報告されている<sup>19)</sup>, 肝癌を含め未だ詳細には検討はされておらず, 興味深い知見と考える.

受容体チロシンキナーゼである c-kit は, GIST (gastrointestinal stromal tumor) を初め, マスト細胞性腫瘍, 精上皮腫, 悪性黒色腫, 胸腺癌などでの発現が知られ, 特にGISTにおいては変異 kit を分子標的とした治療が効果を示すことから, c-kit に対する免疫組織化学が重要な役割を果たしている. 近年, 肝臓において c-kit 陽性細胞が hepatic progenitor cell である可能性が示唆されている<sup>20)</sup>. 今回の検討では, c-kit 陽性 HCC は, 65 例中 1 例 (2%) しかみられなかったが, 明瞭な陽性像を示していた. 文献的には, ごく少数の肝細胞癌 (0.9 ~ 2.3%) にしか陽性を示さないと報告されている<sup>21) 22)</sup>.

CD44 は I 型膜貫通型の糖タンパクで, 主に生体内の広範な細胞に発現している接着分子である. CD44 の遺伝子構造は 20 のエクソンから構成され, 通常そのうちの 10 エクソン領域が塩基性 CD44 (H-CAM) 分子をコードするために発現しており, 残りの 10 エクソン領域が, v1 ~ v10 として, alternative splicing を受けることにより発現している. CD44 は, 乳癌, 大腸癌, 膀胱癌を初めとした多くの悪性腫瘍の癌幹細胞に共通して発現していることが分かり, stem cell marker として注目されている<sup>23)</sup>. 今回, CD44 (H-CAM) に対する抗体を使用して評価したが, 有意な形態的・臨床病理学的特徴は見出せなかった. 遠隔転移については, 肝細胞癌切除後 2 年以内に遠隔転移をきたす群では, 転移がみられない対象群に比べて有意に CD44v3 陽性率が高いと報告されている<sup>12)</sup>. なお,

文献的に CD44 の発現と形態的特徴との関連についての報告はみられない.

CD133 は, 5 回膜貫通型の糖タンパクとして同定され, 内皮や上皮系細胞に発現しているが, 脳腫瘍を初めとした様々な腫瘍の癌幹細胞マーカーとして認識されている<sup>15) 17) 24)</sup>. 肝臓では, 肝癌細胞株 Huh7 に CD133 が発現しており, CD133 陽性細胞が癌幹細胞としての性質を有していることが示されている<sup>25)</sup>. CD133 陽性 HCC について, 今回の検討では, 有意な形態的・臨床病理学的特徴は明らかではなかった. 文献的には, CD133 陽性肝細胞は, 生存率が低く, 再発率が高いと報告されている<sup>13)</sup>.

## V, 結 論

肝細胞癌の幹細胞マーカーの発現と形態的・臨床病理学的特徴について, 統計学的手法を用いて比較検討を行った結果, CK19 および CD56 といった幹細胞マーカーの発現と形態的・臨床病理学的特徴との関連性が示唆された. 今後, さらなる症例の解析や幹細胞マーカーおよび形態的特徴の局在や分布についての検討が必要であると考えられた.

## VI, 文 献

- 1) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第 5 版補訂版, 金原出版, 東京, 2009
- 2) Hirohashi S, Ishak KG, Kojiro M, et al.: Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. in Hamilton SR, Aaltonen L (eds): Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press, Lyon, p158-202, 2000
- 3) Robrechts C, De Vos R, Van den Heuvel M et al.: Primary liver tumour of intermediate (hepatocyte-bile duct cell) phenotype: a progenitor cell tumour? Liver. 18 (4) :288-93. 1998
- 4) Kim H, Park C, Han KH et al.: Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. J Hepatol. 40 (2) :298-304. 2004
- 5) Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T et al.: Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative

- recurrence. *Cancer Sci.* 94 (10) :851-77. 2003
- 6) Wu PC, Fang JW, Lau VK et al. : Classification of hepatocellular carcinoma according to hepatocellular and biliary differentiation markers. Clinical and biological implications. *Am J Pathol.* Oct;149 (4) :1167-75. 1996
  - 7) Aishima S, Nishihara Y, Kuroda Y et al. : Histologic characteristics and prognostic significance in small hepatocellular carcinoma with biliary differentiation: subdivision and comparison with ordinary hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 31 (5) :783-91. 2007
  - 8) Durnez A, Verslype C, Nevens F et al. : The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology.* 49 (2) :138-51. 2006
  - 9) Steiner, PE, Higginson J : Cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Cancer.* 12 (4) :753-9. 1959
  - 10) Theise ND, Badve S, Saxena R et al. : Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology.* 31 (1) :235-40. 2000
  - 11) Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R et al. : Liver from bone marrow in humans. *Hepatology.* 32 (1) :11-6. 2000
  - 12) Ogawa M, Yamamoto T, Kubo S et al. : Clinicopathologic analysis of risk factors for distant metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res.* 29 (4) :228-234. 2004
  - 13) Sasaki A, Kamiyama T, Yokoo H et al. : Cytoplasmic expression of CD133 is an important risk factor for overall survival in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 24 (2) :537-46. 2010
  - 14) Bonnet D, Dick JE : Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine.* 3 (7) :730-7. 1997
  - 15) Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. : Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Research.* 63 (18) :5821-8. 2003
  - 16) Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. : Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of National Academy of Science of United States of America.* 100 (7) :3983-8. 2003
  - 17) Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. : Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature.* 445 (7123) :111-5. 2007
  - 18) Tsuchiya A, Kamimura H, Takamura M, et al. : Clinicopathological analysis of CD133 and NCAM human hepatic stem/progenitor cells in damaged livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatology Res.* 39 (11) :1080-90. 2009
  - 19) Woodford RL, Nikiforov YE, Hunt JL, et al. : Encapsulated papillary oncocyctic neoplasms of the thyroid: morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 34 (11) :1582-90. 2010
  - 20) Baumann U, Crosby HA, Ramani P : Expression of the stem cell factor receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver: identification of a human hepatic progenitor cell? *Hepatology.* 30 (1) :112-7. 1999
  - 21) Becker G, Schmitt-Graeff A, Ertelt V, Blum HE, Allgaier HP. CD117 (c-kit) expression in human hepatocellular carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Apr;19 (3) :204-8. Epub 2007 Jan 12.
  - 22) Yamamoto T, Uenishi T, Ogawa M, et al. : Immunohistologic attempt to find carcinogenesis from hepatic progenitor cell in hepatocellular carcinoma. *Dig Surg.* 22 (5) :364-70. 2005
  - 23) Toole BP : Hyaluronan-CD44 Interactions in Cancer: Paradoxes and Possibilities. *Clin Cancer Res.* 15 (24) :7462-8. 2009
  - 24) Olempska M, Eisenach PA, Ammerpohl O, et al. : Detection of tumor stem cell markers in pancreatic carcinoma cell lines. *Hepatobiliary*

Pancreat Dis Int. 6 (1) :92-7. 2007

carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells.

25) Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, et al. :

Biochem Biophys Res Commun. 29;351 (4) :820-4.

Characterization of CD133+ hepatocellular

2006