

論 文 内 容 要 旨

題目 High *STAT4* Expression is a Better Prognostic Indicator
in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy
(*STAT4* 高発現は、肝細胞癌切除症例において予後良好因子である)

著者 Gizachew Yismaw Wubetu, Tohru Utsunomiya, Daichi Ishikawa, Shinichiro Yamada, Tetsuya Ikemoto, Yuji Morine, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Yusuke Arakawa, Satoru Imura, Mami Kanamoto, Chengzhan Zhu, Yoshimi Bando, Mitsuo Shimada

平成 26 年 6 月 24 日発行 Annals of Surgical Oncology 第 21 卷

第 Suppl 4 号

721 ページから 728 ページに発表済

内容要旨

肝細胞癌は癌罹患率 5 位、癌死亡率 2 位の予後不良な癌腫である。Signal transducers and activator of transcription (STAT)は細胞増殖、分化および生存の過程を制御するタンパク質であり、Janus kinase (JAK)の活性化によりリン酸化を受け、核内へ移行し目的遺伝子を活性化する転写因子として機能する (JAK-STAT 経路)。また STAT ファミリーは 7 種類存在するが、本研究で注目した *STAT4* は、IFN- γ 分泌を介して腫瘍免疫に重要な Th1 細胞への分化を決定する細胞内シグナル伝達因子として知られている。また近年、*STAT4* の発現低下が肝発癌に関与することが報告されているが、肝細胞癌における *STAT4* の腫瘍免疫との関連性や、生物学的意義は依然不明である。

本研究では、肝切除術を施行した肝細胞癌 66 例を対象とし、real-time PCR 法により癌部・非癌部の *STAT4*・IFN- γ mRNA 発現を測定した。また、IFN- γ 分泌を介して分化誘導される CD8 陽性 T 細胞については、免疫染色により癌部・非癌部で細胞数を測定した。さらに、臨床病理学的因子について癌部 *STAT4* 高発現・低発現の 2 群間で比較した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) *STAT4* 発現は、非癌部に比べ癌部で有意に低発現であり、癌部 *STAT4* 発現は背景肝の肝炎ウイルス感染 (B 型肝炎、C 型肝炎、非 B 非 C 肝炎) による差を認めなかった。また、IFN- γ 発現も同様に癌部で有意に低発現であり、CD8 陽性 T 細胞数も癌部において有意に少数であった。さらに、*STAT4* 発現と IFN- γ 発現、CD8 陽性細胞数は有意な正の相関を認めた。

様式 (8)

- 2) 癌部 *STAT4* 高発現群と低発現群の間において、年齢・性別・肝機能といった背景因子には差を認めなかったが、癌部 *STAT4* 低発現群では進行症例が有意に多く、腫瘍径も大きかった。さらに静脈侵襲陽性、des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)高値、低分化型が有意に多かった。
- 3) *STAT4* 低発現群の3年無再発生存率(28.1%)は高発現群(69.6%)に比し有意に不良であり、多変量解析においても脈管侵襲(門脈もしくは静脈)とともに *STAT4* 低発現が独立再発因子として同定された。

これらの結果から、肝細胞癌において *STAT4* は非癌部より癌部で低発現であることが確認されるとともに、*STAT4* 高発現は、肝細胞癌切除症例において予後良好因子である事が明らかとなった。さらにその機序として、IFN- γ の分泌低下を介した癌部 CD8 陽性 T細胞浸潤を抑制する経路の関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1291号	氏名	Gizachew Yismaw Wubetu
審査委員	主査 丹黒 章 副査 高山 哲治 副査 常山 幸一		

題目 High *STAT4* Expression is a Better Prognostic Indicator in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy
(*STAT4* 高発現は、肝細胞癌切除症例において予後良好因子である)

著者 Gizachew Yismaw Wubetu, Tohru Utsunomiya, Daichi Ishikawa, Shinichiro Yamada, Tetsuya Ikemoto, Yuji Morine, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Yusuke Arakawa, Satoru Imura, Mami Kanamoto, Chengzhan Zhu, Yoshimi Bando, Mitsuo Shimada
平成 26 年 6 月 24 日発行 Annals of Surgical Oncology 第 21 巻 第 Suppl 4 号 721 ページから 728 ページに発表済
(主任教授 島田 光生)

要旨 肝細胞癌は罹患率 5 位、死亡率 2 位の予後不良な癌腫である。Signal transducers and activator of transcription (STAT) は細胞増殖、分化および生存の過程を制御するタンパク質であり、Janus kinase (JAK) の活性化によりリン酸化を受け、核内へ移行し目的遺伝子を活性化する転写因子として機能する。また STAT ファミリーは 7 種類存在するが、本研究で注目した *STAT4* は、*IFN- γ* 分泌を介して腫瘍免疫に重要な Th1 細胞への分化を決定する細胞内シグナル伝達因子として知られている。また近年、*STAT4* の発現低下が発癌に関与することが報告されているが、肝細胞癌における *STAT4* の腫瘍免疫との関連性や、生物学的意義は依然不明である。

申請者らは、肝切除術を施行した肝細胞癌 66 例を対象とし、real-time PCR 法により癌部・非癌部の *STAT4*・*IFN- γ* mRNA 発現を測定した。また、*IFN- γ* 分泌を介して分化誘導される CD8 陽性 T 細胞については、癌部・非癌部での細胞数を免疫染色により測

定した。臨床病理学的因子については癌部 *STAT4* 高発現と低発現の2群間で比較した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) *STAT4*mRNA 発現は、非癌部に比べ癌部で有意に低発現であり、癌部での発現は背景にあるB型、C型肝炎ウイルス感染および非B非C型肝炎による差を認めなかった。また、*IFN- γ* mRNA 発現も同様に癌部で有意に低発現であり、CD8陽性T細胞数も癌部において有意に減少していた。*STAT4* および *IFN- γ* mRNA 発現、CD8陽性細胞数は有意な相関を認めた。
- 2) 癌部 *STAT4*mRNA 高発現と低発現群間で、年齢・性別・肝機能といった背景因子には差を認めなかったが、低発現群では進行症例が有意に多く、腫瘍径も大きかった。さらに静脈侵襲陽性、des-gamma-carboxy prothrombin 高値、低分化型が有意に多かった。
- 3) *STAT4*mRNA 低発現群の3年無再発生存率(28.1%)は高発現群(69.6%)に比し有意に低く、多変量解析においても門脈もしくは静脈への脈管侵襲とともに *STAT4*mRNA 低発現が独立再発因子として同定された。

以上より、肝細胞癌において *STAT4*mRNA 高発現は、*IFN- γ* の分泌を介し癌部CD8陽性T細胞浸潤を促すことにより肝細胞癌切除症例の予後良好因子であることが示唆された。

本研究は腫瘍免疫に重要な働きをする *STAT4* が肝癌において新たな治療標的となることを示唆しており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。