

論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1291 号	氏名	Gizachew Yismaw Wubetu
学位論文題目	High <i>STAT4</i> Expression is a Better Prognostic Indicator in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy		
論文の要約			
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>得られた結果は以下の如くである。</p> <p>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 (HBV、HCV、NBNC) 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。</p> <p>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、腫瘍径も大きく、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。</p> <p>3) STAT4低発現群の無再発生存率 (3年無再発生存率: 28.1%) は高発現群 (同: 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。</p> <p>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、癌部STAT4低発現が肝細胞癌切除後の独立無再発予後因子であることが明らかとなった。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が示唆された。</p>			