

論文内容の要旨

報告番号		氏名	北東 大督
<p>Clinical impact of herpesvirus entry mediator expression in human hepatocellular carcinoma</p> <p>ヒト肝細胞癌においてherpesvirus entry mediatorの発現がもたらす影響</p>			

【はじめに】

HVEM (herpes virus entry mediator) は TNF 受容体 superfamily のひとつで種々の免疫反応の制御に関わることが知られている。腫瘍免疫への関与も指摘されているが未だその臨床的意義は不明である。今回ヒト肝細胞癌における HVEM の発現と臨床病理学的因子、予後、および腫瘍内浸潤リンパ球との関連について検討した。

【対象と方法】

2000～2012 年に奈良県立医科大学消化器・総合外科において初発肝細胞癌に対し根治切除を行った 150 症例を対象とした。切除標本をヒト HVEM 特異抗体にて免疫組織染色し、50%以上の腫瘍細胞が染色された症例を高発現群、50%未満の症例を低発現群とした。腫瘍内浸潤リンパ球は CD4, CD8, CD45RO 陽性リンパ球をそれぞれ特異抗体で免疫組織染色を行い、腫瘍辺縁の 200 倍・5 視野の合計数をカウントした。新鮮凍結標本が得られた 49 例では real time PCR にて腫瘍内の Perforin, Granzyme B, IFN- γ の発現量を比較した。

【結果】

HVEM 高発現群は 66 例(44.0%)、低発現群は 84 例(56.0%)であった。HVEM 高発現群は低発現群よりも有意に予後不良であった(無再発生存率: $p < 0.001$ 、全生存率: $p = 0.002$)。HVEM 高発現群は年齢 70 歳以上($p = 0.024$)、脈管侵襲陽性($p = 0.022$)、PIVKA-II 150 AU/ml 以上($p = 0.009$)、TNMstage II 以上($p = 0.036$)と有意に相関した。臨床病理学的因子の単変量解析で全生存率の予後不良因子は、腫瘍径 5 cm 以上($p < 0.001$)、PIVKA-II 150 AU/ml 以上($p < 0.001$)、脈管侵襲陽性($p = 0.002$)で、HVEM 高発現を加えた多変量解析では HVEM 高発現 ($P = 0.008$) と腫瘍径 5 cm 以上 ($P = 0.003$) が独立予後不良因子であった。腫瘍内浸潤リンパ球数の検討では CD4, CD8, CD45RO 陽性リンパ球いずれも HVEM 高発現群は低発現群より有意に少なかった(CD4, CD8, CD45RO : $p = 0.002, 0.001, 0.001$)。また、real time PCR にて HVEM 高発現群は低発現群に比較して Perforin($p = 0.028$)、Granzyme B($p = 0.001$)、IFN- γ ($p = 0.043$)の発現がいずれも有意に低かった。

以上の結果から肝細胞癌における HVEM の発現は腫瘍免疫の制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

【考察】

今回初めてヒト肝細胞癌において HVEM 発現が独立予後不良因子であることが示された。HVEM が肝細胞癌の腫瘍内リンパ球浸潤の調節因子として機能していること、さらに HVEM を標的とした新規治療の可能性が示唆された。