論文審査の要旨

報告番号	総研第 508 号		学位申請者	下之薗　将貴
審査委員	主査	古川　龍彦	学位	博士（医学）
	副査	池田　正徳	副査	井戸　章雄
	副査	郡山　千早	副査	佐藤　雅美

The association of human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2 (HHLA2) expression with gastric cancer prognosis.
（胃癌における HHLA2 の発現と予後の関連）

近年、胃癌領域において、切除不能進行例、再発例を中心として、免疫チェックポイント分子を標的とした新規の分子標的治療が普及してきている。HHLA2 は B7/CD28 family に属する免疫チェックポイント分子として知られているが、その臨床的意義は未だ明らかではない。申請者らは、胃癌患者の血液検体における HHLA2 発現と臨床病理学的因子とを比較し、HHLA2 の予後予測マーカーとしての有用性を解析することで T 細胞性免疫応答に対する免疫学的意義を検討した。

未治療の胃癌症例 111 例、健常者 20 例から血液検体を採取し、qRT-PCR を用いて HHLA2 mRNA 発現レベルを評価した。また、HHLA2 発現レベルと臨床病理学的因子や予後との関連について検討を行った。さらに 73 例の外科切除標本を用いて免疫組織染色を行い、原発腫瘍組織の HHLA2 タンパク発現レベルと血中 HHLA2 mRNA 発現レベルとの比較解析を行った。

その結果、以下の知見が得られた。

1. 胃癌患者群の血中 HHLA2 mRNA 発現レベルは、健常者群に比べて、有意に低下していた。
2. HHLA2 mRNA 発現レベルは、腫瘍深達度、遠隔転移、Stage と有意な相関を示した。
3. HHLA2 高発現群は、低発現群に比較して 5 年生存率が有意に良好であった。単変量解析を用いて予後因子の検討を行ったところ、腫瘍深達度、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無、血清 CEA 値、血清 CA19-9 値および HHLA2 mRNA 発現レベルがそれぞれ有意に生存率に相関した。またこれらの因子について多変量解析を行った結果、遠隔転移の有無と血清 CEA 値が独立した予後因子のひとつであった。
4. 胃切除検体の免疫組織学的評価では、癌組織で HHLA2 発現を 64.4%に認めた。また HHLA2 は非癌部で高発現していることが示された。血中 HHLA2 mRNA と原発組織の HHLA2 タンパクの発現は相関関係を示した。

本研究では、血中 HHLA2 mRNA 発現レベルは、胃癌患者の進行度や予後と相関を示しており、胃癌症例の悪性度予測において、血中バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。胃癌において、新たな免疫分子である HHLA2 の発現意義を明らかにしたことは非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。