

---

## その他 (第32回徳島医学会賞受賞論文)

---

### 肝細胞癌における STAT4発現は細胞性免疫の制御に関与し予後因子となり得る

石川 大地, Wubetu Gizachew Yismaw, 島田 光生, 山田 眞一郎,  
斉藤 裕, 岩橋 衆一, 金本 真美, 荒川 悠佑, 池本 哲也,  
森根 裕二, 居村 暁, 宇都宮 徹

徳島大学消化器移植外科

(平成26年5月30日受付) (平成26年6月2日受理)

STAT4は細胞性免疫に関与する遺伝子発現を亢進させることが知られているが, 最近の全ゲノム解析を用いた報告でSTAT4低発現が肝細胞癌発癌のリスク因子であることが報告された (Nat Genet. 2013)。今回, 肝細胞癌の癌部 STAT4発現が腫瘍免疫の程度を反映し予後予測因子となりうるという知見を得たので報告する。

#### 方 法

2005-2012年に切除施行した肝細胞癌症例 (n=66) の癌部および非癌部における STAT4発現, IFN $\gamma$ 発現を RT-PCR 法にて解析した。低発現群 (n=33) と高発現群 (n=33) に分け, 臨床病理学的因子との関連を調べた。また免疫組織染色にて CD8陽性 T 細胞を癌部, 非癌部肝組織で計測し STAT4との相関を検討した。

#### 結 果

癌部 STAT4発現は非癌部肝組織の STAT4発現に比

較し有意に低発現であった。癌部 STAT4低発現群と高発現群と比較した結果, 年齢, 性, 肝予備能には差を認めなかったが, 低発現群で低分化型, vv 陽性, Stage III, IV, PIVKA II 高値が有意に高頻度であった ( $p < 0.05$ )。IFN $\gamma$ 発現は癌部で有意に発現低下しており, STAT4発現と正の相関を認めた ( $R^2=0.54$ ,  $p=0.001$ )。CD8+T 細胞数は癌周囲の正常組織に比較し癌部で有意に少なく, さらに STAT4陰性群では腫瘍浸潤 CD8+T 細胞が有意に少数であった (2.9個 vs 25.0個/400倍1視野,  $p < 0.05$ )。予後に関しては, 無再発生存率において STAT4低発現群では有意に不良であった (3年無再発率低発現群31.3% vs 高発現群73.5%,  $p < 0.05$ )。

#### 結 論

肝癌症例において, 癌部での STAT4発現低下は腫瘍免疫の破綻に関与することで癌悪性度増悪に寄与し, 肝切除後の予後予測因子となり得ると考えられた。