

論文内容の要旨

報告番号		氏名	井上 隆
HVEM Expression Contributes to Tumor Progression and Prognosis in Human Colorectal Cancer (ヒト大腸癌におけるHVEM発現は腫瘍の進行と予後に影響する)			

論文内容の要旨

HVEM(Herpesvirus entry mediator)は、TNFR(tumor necrosis factor receptor) family に属し、元来、ヘルペスウイルスが細胞内に侵入するための coreceptor として同定された。その後の研究で、様々な細胞に発現し、多彩な機能を有することが報告され、自己免疫性疾患や炎症性疾患等における関与も明らかとなってきている。また近年、腫瘍における HVEM 関与についての報告が散見されつつある。今回、われわれは大腸腫瘍における HVEM 発現の臨床的意義を検討した。

当科において、内視鏡的切除を施行した過形成ポリープ 10 例と腺腫 50 例、手術を施行した大腸癌 234 例を対象とした。特異抗体による免疫組織学的染色にて HVEM 発現を検討した。大腸癌では HVEM 発現の強度と範囲により、HVEM 高発現群と HVEM 低発現群に分類して検討した。

正常腺管と過形成ポリープでは HVEM 高発現は認めなかったが、腺腫では 24%に HVEM 高発現を認めた。また、大腸癌においては、多くに HVEM 発現を認めた。従来から指摘されている adenoma-carcinoma sequence の過程において、何らかの関与を果たしている可能性が示唆された。

大腸癌では、HVEM 高発現群(119 例)は HVEM 低発現群(115 例)に比べて有意に予後不良($P=0.006$)で、深達度 T3 以深と Stage II 以上の割合が有意に多かった($P=0.011$, 0.001)。多変量解析の結果、HVEM 腫瘍発現は、独立予後不良因子であった($HR=2.0$, $P=0.010$)。また、腫瘍内浸潤 T 細胞との関連を検討した結果、 $CD4^+/CD8^+$ T 細胞が HVEM 高発現群において有意に少なかった($P=0.035$, 0.025)。したがって、ヒト大腸癌において、HVEM による T 細胞不活化を誘導し、宿主免疫を回避することで腫瘍が増殖し、予後に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

今回初めて、HVEM 腫瘍発現が大腸癌の発癌、増殖、進展の過程、さらには腫瘍免疫回避機構において、重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、HVEM が大腸癌の新規予後予測マーカーおよび治療標的となり得るものと思われた。