

## 論 文 要 旨

**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

下之菌 将貴

**【序論及び目的】**

胃癌は世界において高い罹患率と癌関連死亡率を占める悪性腫瘍のひとつである。切除不能進行・再発胃癌の予後は、新規抗癌剤や分子標的治療薬の出現により、次第に改善されてはいるが、その効果は限定的であり、未だに十分とは言えない状況にある。近年、免疫チェックポイント分子を標的とした免疫療法が注目され、特にPD-1（腫瘍細胞に対するT細胞性免疫反応を抑制していることが発見された）に対する抗体薬であるニボルマブは、胃癌を含めた様々な悪性腫瘍での臨床試験によって、その効果が証明されてきた。申請者らは、これまでにPD-1と同じくB7/CD28 familyに属する免疫チェックポイント分子であるB7-H3およびB7-H4に着目し、血中におけるこれらの分子の発現が胃癌の悪性度や予後と関連していることを報告してきた。一方、更なる癌免疫療法の発展のためには新規免疫チェックポイント分子の機能的な役割を解明することは臨床的にも大きな意義があると考えられる。HHLA2は、同じく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、胃癌を含めてその臨床的意義は未だ不明である。本研究では、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。

**【材料及び方法】**

2010年から2015年までに鹿児島大学病院で診断された未治療の胃癌症例111例と健常者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。胃癌症例においてはHHLA2 mRNA発現レベルを中央値にて高発現群と低発現群の2群に分類し、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。さらに外科切除を施行した73例の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。

**【結果】**

1. 胃癌患者群における血中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 ( $p < 0.0001$ )。

2. HHLA2 mRNA 発現レベルは、腫瘍深達度 ( $p = 0.0331$ )や遠隔転移 ( $p < 0.0001$ )、Stage ( $p = 0.0032$ )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 (77.6% vs. 46.5%,  $p = 0.0001$ )。単変量解析を用いて予後因子の検討を行ったところ、腫瘍深達度や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関連した。またこれらの因子について多変量解析を行ったところ、遠隔転移の有無と血清 CEA 値は、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、癌組織に HHLA2 発現を認めたのは 64.4%であった。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 ( $r = -0.258$ ,  $p = 0.0283$ )。

#### 【結論及び考察】

HHLA2 は、様々な悪性腫瘍組織で発現が報告されている。一方、膵臓癌において癌部に比べて非癌部で高い発現を示したとの報告があり、胃癌における本研究での発現パターンと類似していた。

本研究では、胃癌患者から採取した血液検体における HHLA2 mRNA 発現レベルに注目した。HHLA2 mRNA 発現レベルは、胃癌患者群に比べて健常者群で有意に高く、リキッドバイオプシーとしての血液マーカーによる胃癌の診断に利用できる可能性がある。

また HHLA2 mRNA 発現レベルは、癌の悪性度と逆の相関関係を示し、HHLA2 高発現群では5年生存率が有意に良好であった。過去の論文では、乳癌や骨肉腫において HHLA2 の高発現は予後不良と関連を示したとの報告があり、HHLA2 は臓器依存的な異なる分子機構を持っている可能性がある。HHLA2 には2つの受容体が存在し、それらと結合することにより、免疫促進作用や免疫抑制作用を調整していることが知られている。胃癌において HHLA2 は免疫促進的な機能を有しており、HHLA2 の発現が抑制されることによって腫瘍に対する免疫寛容を獲得するのではないかと考えられた。

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。