

Cytolytic Activity(CYT) Score Is a Prognostic Biomarker Reflecting Host Immune Status in Hepatocellular Carcinoma(HCC)

脇山, 浩明

<https://hdl.handle.net/2324/2236110>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



(別紙様式2)

氏 名	脇山 浩明			
論 文 名	Cytolytic Activity(CYT) Score Is a Prognostic Biomarker Reflecting Host Immune Status in Hepatocellular Carcinoma(HCC)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	森 正樹
	副 査	九州大学	教授	江藤 正俊
	副 査	九州大学	教授	小田 義直

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

cytolytic activity (CYT) スコアは、CD8⁺T 細胞や NK 細胞から分泌される細胞障害性顆粒である Granzyme A(GZMA)や Perforin(PRF1)の癌組織中の mRNA 発現量から算出される腫瘍免疫の新しい指標であり、多癌腫では高 CYT スコアが予後良好と関連すると報告されている。しかし、肝細胞癌 (HCC) における CYT スコアの意義は不明であるので調べた。

末梢血細胞、株化細胞、HCC 組織の公共データセットを用いて *GZMA* と *PRF1* の mRNA 発現量で CYT スコアを算出した。また、九州大学病院別府病院とその関連施設の HCC 癌手術検体 (Kyushu)) を用いて CYT スコアを算出し、*GZMA*、*PRF1*、*CD8* の発現細胞を免疫染色法で観察した。また、HCC 組織の TCGA、GSE14520 のデータを用いて CYT スコアとリンパ球関連表面マーカー (*CD8A*、*CD4*、*CD16A* 及び *CD16B*) との相関を検討した。さらに腫瘍組織と非腫瘍組織における CYT スコアの比較や、病期間での CYT スコアの比較も行った。CYT スコア、*CD8A* 遺伝子発現量と無再発生存率との関連も検討した。最後に高 CYT スコアと関連する遺伝子群を探索する目的で、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を施行した。

その結果、CYT スコアは、末梢血中の CD8⁺T 細胞や成熟 NK 細胞が他の血液細胞と比較して高値であり、また造血器悪性腫瘍株化細胞よりも肝癌株化細胞で有意に低値であった。免疫染色では、*GZMA*、*PRF1* は、腫瘍組織、非腫瘍組織いずれもリンパ球でのみ発現を認めた。CYT スコアは、リンパ球関連表面マーカーである *CD8A* 発現量、*CD4* 発現量、*CD16A* 発現量、*CD16A* 及び *CD16B* 発現量で正の相関を認めた。CYT スコアは腫瘍組織によりも非腫瘍性組織で有意に低かったが、病期間で差を認めなかった。HCC の 5 年無再発生存率は、低 CYT スコア群が高 CYT スコア群よりも有意に低かった。TCGA 及び GSE14520 のデータを用いた多変量解析では、CYT スコアが無再発生存率で独立予後規定因子であった。また、無再発生存率に対するハザード比の検討から CYT スコアは *CD8A* 遺伝子発現よりも有用な予後予測バイオマーカーになる可能性が示唆された。GSEA では高 CYT スコアと多くの免疫関連遺伝子群に正の相関を認めた。

結論として HCC において、CYT スコアは宿主腫瘍免疫を反映している可能性が示唆され、かつ有用な予後予測バイオマーカーとなりうることを示された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。