

論 文 内 容 要 旨

題目 Impact of L-type amino acid transporter 3 on the prognosis of hepatocellular carcinoma
(L型アミノ酸輸送体3が肝細胞癌の予後に与える影響)

著者 BAASANSUREN SELENGE, SHINICHIRO YAMADA, YUJI MORINE, TETSUYA IKEMOTO, YU SAITO, CHIE TAKASU, HIROKI TERAOKU, MITSUO SHIMADA.
2022年9月30日発行
Oncology Letters 第24巻第5号418ページに発表済
DOI: 10.3892/ol.2022.13538.

内容要旨

肝細胞癌は世界の癌関連死因第3位であり、根治切除後も再発率が高く予後不良である。切除不能症例においては、近年分子標的薬の進歩により生存率の向上を認めるも不十分であり、肝細胞癌の進展機序解明や新たな治療法の開発は喫緊の課題である。

我々は肝細胞癌において、ロイシンを含む3つの必須アミノ酸が非癌部に比べ癌部で増加すること、また血中濃度が肝切除後に低下することを発見した。これらのアミノ酸は肝発癌・進展のバイオマーカーになり得ると考え、今回アミノ酸トランスポーターに着目した。悪性腫瘍においていくつかのトランスポーター発現が報告されているが、肝細胞癌での報告がないL型アミノ酸トランスポーター3(LAT3)に焦点をあてて研究を行った。LAT3はバリン・ロイシン・イソロイシン・フェニルアラニン・メチオニンを細胞内に取り込み、LAT3発現は前立腺癌において予後不良因子であることが報告されている。さらにリン酸化Akt発現と相関すること、ロイシンはAktリン酸化を介して細胞増殖を促進することが報告されているが、肝細胞癌に与える影響についてはいまだ解明されていない。

本研究では、初回肝切除を行った135例の肝細胞癌症例を対象とし、免疫染色を用いてLAT3高発現群(n=46)と低発現群(n=89)に分類し、臨床病理学的因子の比較を行った。さらにリン酸化Aktの発現を免疫染色で評価し、LAT3発現との相関について検討した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) LAT3高発現群は低発現群に比べ、腫瘍マーカーのdes- γ -carboxy prothrombin(DCP)が有意に高値であった。その他の因子は両群間で差を

様式(8)

認めなかった。

- 2) 癌特異的生存率は、LAT3 高発現群で低発現群に比べ有意に不良であった(5年生存率：73.3% vs 90.2%, $p < 0.05$)。単変量解析では、多発腫瘍、門脈侵襲、DCP 高値、LAT3 高発現が予後因子であり($p < 0.05$)、多変量解析では多発腫瘍(ハザード比:4.169)、LAT3 高発現(ハザード比:2.558)が独立予後不良因子であった($p < 0.05$)。
- 3) 無再発生存率は、LAT3 高発現群で低発現群に比べ有意に不良であった(5年生存率：43.9% vs 60.7%, $p < 0.05$)の単変量解析では、多発腫瘍、DCP 高値、LAT3 高発現が予後因子であり($p < 0.05$)、無再発生存率の多変量解析では多発腫瘍(ハザード比:2.372)、DCP 高値(ハザード比:2.340)が独立予後不良因子であった($p < 0.05$)。再発形式に関して、切除や局所療法が可能であった症例の割合は LAT3 高発現群で低い傾向を認めた(62% vs 82%, $p = 0.06$)。
- 4) リン酸化 Akt 陽性症例の割合は、LAT3 低発現群に比べ高発現群で有意に高かった(33% vs 9%, $p < 0.05$)。

これらの結果より、肝細胞癌において LAT3 高発現は予後不良因子であり、リン酸化 Akt の高発現がメカニズムの1つであると考えられた。