

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1556</b> 号	氏名	Baasansuren Selenge
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 金山 博臣 副査 高山 哲治		

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 Baasansvren 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.

(主任教授 島田 光生)

要旨 肝細胞癌は根治切除後も再発率が高く予後不良であり、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。申請者らは、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しており、血中濃度が肝切除後に低下することから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ことを報告している。L-type amino acid transporter 3 (LAT3)は、ロイシン・バリン・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むアミノ酸トランスポーターである。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ものの、肝細胞癌での報告はない。

申請者らは、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) 背景因子の比較では、LAT3 高発現群は低発現群に比べ、des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP)値が有意に高値であったが、その他の因子は両群間で差を認めなかった。
- 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( $p=0.02$ )。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、多変量解析では多発腫瘍(ハザード比:4.2)、LAT3 高発現(ハザード比:2.6)が独立予後不良因子であった。
- 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( $p=0.049$ )。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、多変量解析では多発腫瘍(ハザード比:2.4)、DCP 高値(ハザード比:2.3)が独立予後不良因子であった。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%)。
- 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%)。

以上より、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。本研究は、肝細胞癌の治療における新たな分子標的の可能性を明らかにしており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。