

博士課程用 (甲)

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(矢澤 友弘) 印

(学位論文のタイトル)

Clinical significance of coexpression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1)
and ASC amino acid transporter 2 (ASCT2) in lung adenocarcinoma
(肺腺癌におけるLAT1とASCT2共発現の意義)

(要旨)

背景・目的：肺癌は死亡率の高い疾患であり、長年新たな治療法の研究が行われているにもかかわらず、肺癌全体の5年生存率は14%であると未だ低い。したがって、肺癌の新たなバイオマーカーを同定することは肺癌の予後改善のために重要である。肺癌の中で最も頻度の高い肺腺癌においては、上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とした分子標的薬によって、EGFR遺伝子変異を認める患者の予後は大きく改善された。一方で、EGFR野生型の患者の予後は、遺伝子変異を持つ患者と比べると未だ悪く、ALK遺伝子転座を始めとした新たな分子標的薬の開発や、新たなバイオマーカー同定のための研究が盛んに行われている。

L型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) は細胞内のグルタミンを細胞外に汲み出す際に細胞外から細胞内に必須アミノ酸を取り入れているトランスポーターである。ASCアミノ酸トランスポーター2 (ASCT2) はグルタミンをNaと共役することで細胞内に取り込むトランスポーターである。このLAT1、ASCT2という2種のトランスポーターは基礎研究領域では共発現することで機能共役し、シグナル伝達の下流のmTORを活性化することにより細胞増殖に寄与することが示唆されている(図)。臨床的な検討ではLAT1、ASCT2の各々の過剰発現は腫瘍の進展・増殖に関与し、肺癌においても予後不良を示すことが報告されている。しかしながら、肺腺癌におけるLAT1とASCT2共発現の臨床的意義は、これまで明らかにされていない。そこで今回我々は、LAT1、ASCT2共発現の意義を明らかにする目的で臨床病理学的な検討を行った。

対象と方法：2003年6月から2010年12月に当科で手術を施行した肺腺癌222症例を対象に検討した。LAT1、ASCT2、CD98、p-mTOR、細胞増殖能 (Ki-67)、微小血管密度 (CD34) の発現を免疫染色で評価した。EGFR遺伝子変異の有無はPNA-LNA PCR Clamp法を用いて解析し、トランスポーターの発現との関連や予後との関連を検討した。

結果：LAT1の発現は222例中48例 (22%)、ASCT2の発現は222例中88例 (40%) の症例に認められた。LAT1・ASCT2共発現は222例中27例 (12%) の症例に認められた。LAT1・ASCT2共発現症例は病期、リンパ管浸潤、血管浸潤、CD98、Ki-67、p-mTORと強い関連を示した。予後解析を行うと、LAT1・ASCT2共発現症例は全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) で、単独発現症例よりも有意に予後不良であった。また、subset解析を行った結果、その傾向はI期の肺腺癌症例、特にEGFR野生型群において認められたが、EGFR変異群ではOS・PFS共に差が認められなかった。多変量解析を行うと、LAT1・ASCT2共発現が独立した予後不良因子となった。

考察：我々の検討から、LAT1・ASCT2が実際の肺腺癌においても共発現していることが分かった。また、肺腺癌においては、LAT1・ASCT2それぞれの単独発現よりも、共発現がより予後に強く関与していることが分かった。また、subset解析の結果から、その傾向はI期のEGFR野生型群でより顕著であり、早期のEGFR野生型肺腺癌の進行・転移に重要な役割を果たしていることが示唆さ

れた。

腫瘍細胞では Warburg効果によってTCA回路がうまく機能しないため、グルタミンは主にASCT2によって供給される。LAT1・ASCT2共発現によって効率よくグルタミンを細胞内に取り込み、取り込まれたグルタミンを利用して、さらに効率よく必須アミノ酸を細胞内に取り込むことができる。この働きによってmTORが活性化され、肺腺癌においてもリンパ管侵襲や血管侵襲、細胞増殖能に関連した腫瘍増殖に寄与している可能性が考えられた(図)。

EGFR遺伝子野生型群ではLAT1・ASCT2共発現によってOS・PFSで予後不良が示されたが、EGFR遺伝子変異群ではOS・PFS共に予後に差を認めなかった。PFSでも予後に差を認めなかったことは、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の影響によるのではなく、他に要因がある可能性が考えられた。EGFR遺伝子変異を持った腫瘍細胞は、EGFRを介したシグナル伝達が恒常的に活性化されているため、その増殖がEGFRのシグナル伝達経路に強く依存しているとの報告があり、LAT1・ASCT2などのアミノ酸経路の影響は少ない可能性が考えられた。

現在、LAT1、ASCT2を標的とした治療薬の研究が進んでおり、LAT1・ASCT2の免疫染色の結果が、これらの治療薬のコンパニオン診断に応用される可能性が高い。これらの抗体を用いて、今回肺腺癌における共発現の意義を明らかにしたことは、今後LAT1、ASCT2を標的とした治療薬による治療戦略を立てる上で有益な情報であり、意義があると考えられる。さらに、LAT1・ASCT2共発現が、肺腺癌における予後不良因子であることから、LAT1、ASCT2を標的とした治療薬が術後補助化学療法としても重要な役割を果たす可能性があることを示した。

図 LAT1・ASCT2の働きと共発現の細胞増殖・浸潤への関与

