

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

越 浩美 印

(学位論文のタイトル)

L-type amino acid transporter-1 and CD98 expression in bone and soft tissue tumors

(骨軟部腫瘍におけるLAT1及びCD98の発現について)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

L-type amino-acid transporter (LAT1) は大型の中性アミノ酸の輸送に関わるアミノ酸トランスポーターで、悪性腫瘍で高い発現が認められている。CD98はLAT1と2量体を形成する膜蛋白であり、悪性腫瘍においてLAT1との共発現が報告されている。今まで肺癌、乳癌、前立腺癌など多くの腫瘍においてLAT1の発現もしくはLAT1とCD98の共発現が報告されており、予後との関連や増殖能との関連性も報告されている。骨軟部腫瘍においてLAT1との関連を調べた研究は培養細胞を用いた1例のみであり、臨床検体を用いた報告はない。今回我々は、骨軟部腫瘍の臨床検体を用いて免疫染色による評価を行い、陽性率や臨床病理学的因子との関わりについて解析した。

対象としたのは、2000年から2014年までに群馬大学医学部付属病院で切除または生検が行われた骨軟部腫瘍検体226例（骨腫瘍76例と軟部腫瘍150例）である。内訳は良性骨腫瘍3種類（内軟骨腫、骨芽細胞腫、軟骨芽細胞腫）、境界悪性骨腫瘍1種類（骨巨細胞腫）、悪性骨腫瘍2種類（軟骨肉腫、骨肉腫）、良性軟部腫瘍6種類（脂肪腫、平滑筋腫、血管腫、皮膚線維種、結節性筋膜炎、腱鞘巨細胞腫）、悪性軟部腫瘍12種類（分化型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、粘液線維肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、滑膜肉腫、Ewing肉腫、類上皮肉腫、血管肉腫、未分化肉腫）である。プレパラートを作製し、免疫染色を行った。使用した抗体はLAT1、CD98、Ki-67（細胞の増殖能マーカー）である。LAT1については抗原の賦活化にオートクレーブを使用し、Ki-67についてはVentana（自動染色装置）による染色を行った。染色性の判定はLAT1、CD98とも細胞膜に染まっているものを陽性と判断し、陽性細胞が10%以上あるものを最終的に陽性とした。各腫瘍における陽性率及びLAT1、CD98、Ki-67との関連性及び臨床病理学的因子として年齢、性別、腫瘍径、核分裂像の個数、壊死、病理組織学的悪性度評価（Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer、FNCLCC grade）との関連について解析

を行った。

骨腫瘍においてはLAT1(陽性率)は骨芽細胞腫(89%)、軟骨芽細胞腫(50%)、骨肉腫(60%)に高発現し、軟部腫瘍では横紋筋肉腫(80%)、滑膜肉腫(63%)、Ewing肉腫(60%)、類上皮肉腫(100%)、血管肉腫(100%)において高い発現を示した。軟部腫瘍において、LAT1の発現は腫瘍の組織学的悪性度と有意な相関を認めた。CD98については骨腫瘍では軟骨芽細胞腫(100%)、骨芽細胞腫(89%)、骨巨細胞腫(100%)、骨肉腫(92%)において高い発現が見られた。軟部腫瘍では悪性末梢神経鞘腫瘍(57%)、Ewing肉腫(50%)、未分化肉腫(64%)で高い発現が見られた。LAT1とCD98の共発現は、悪性神経鞘腫瘍、滑膜肉腫、未分化肉腫で認められ、悪性軟部腫瘍全体では相関が見られたが、悪性骨腫瘍では相関が見られなかった。Ki-67を用いた評価では、明らかな増殖能とLAT1、CD98との相関は見られなかった。臨床病理学的因子についてもLAT1、CD98との関連性を解析したが、LAT1と組織学的悪性度(FNCLCC grade)のほかは有意な相関は見られなかった。

骨腫瘍においてLAT1は悪性骨腫瘍及び境界悪性腫瘍と良性骨腫瘍にも発現が見られた。近年これらの良性腫瘍(骨芽細胞腫、軟骨芽細胞腫)を境界悪性とする傾向も見られ、増殖能を反映している可能性があると考えられる。軟部腫瘍においてLAT1は悪性腫瘍に発現が認められ、他の悪性腫瘍におけるLAT1の報告と同様の傾向が認められた。骨腫瘍においてCD98は悪性腫瘍、境界悪性腫瘍、良性腫瘍で発現が認められ、軟部腫瘍においては良性腫瘍では少数の発現のみであった。骨腫瘍及び軟部腫瘍では腫瘍性格に相違があることが示唆された。LAT1とCD98の共発現は数種類の悪性軟部腫瘍及び悪性軟部腫瘍全体、悪性骨軟部腫瘍全体で認められた。骨腫瘍において関連が認められなかった要因の一つは症例数の少なさと考えられる。増殖能との関連は認められなかったが、骨軟部腫瘍においては各腫瘍における元々の悪性度の方が増殖能よりも悪性度を反映した可能性がある。その一つの根拠として軟部腫瘍の組織学的悪性度の指標とされるFNCLCC gradeとの関連が示された。今回の検討は、臨床検体におけるLAT1とCD98の発現を調べた最初の報告である。