



Title	アミノ酸輸送体と悪性腫瘍
Author(s)	金井, 好克
Citation	癌と人. 2006, 33, p. 25-26
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23616
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

アミノ酸輸送体と悪性腫瘍

金井好克*

腫瘍細胞では、持続的な増殖、上昇した細胞内代謝を保障するために糖やアミノ酸の取り込み能力が高まっていますが、これはそれらの栄養素の細胞への取り込みを担当するトランスポーター（輸送体）の機能活性あるいは発現量の上昇により実現されます。トランスポーターは、物質の細胞膜透過を促進する膜タンパク質であり、脂質で構成される細胞膜をそのままでは透過できない糖やアミノ酸などの親水性の物質を細胞が取り込むためには必須の膜タンパク質です。腫瘍細胞では、種々のトランスポーターの活性が上昇していますが、これらを薬物等で抑制することができれば、腫瘍細胞を栄養不足に陥らせ、抗腫瘍効果を期待できるはずです。このいわゆる「兵糧攻め」は、すでに塞栓療法による腫瘍への栄養血管の遮断、あるいは血管新生阻害物質の適用などにより腫瘍塊への栄養供給を断つ方法により試みられています。著者らは、アミノ酸トランスポーターの分子クローニングの研究の過程で、腫瘍細胞に高発現するアミノ酸トランスポーターを見出し、その抑制により細胞レベルでの「兵糧攻め」を実現できないかと考え、腫瘍細胞のアミノ酸トランスポーターを標的とした新規抗腫瘍薬の創製に向けた基礎研究を行っています。

アミノ酸輸送機構は、アミノ酸分子の多様性を反映し多くのトランスポーター分子から構成されると考えられ、多方面からその分子同定が試みられてきました。著者らは、1998年に、1回膜貫

通型糖タンパク質と12回膜貫通型タンパク質のヘテロ二量体として形成されるLAT1（L-type amino acid transporter 1）と名付けたアミノ酸トランスポーターをラットグリオーマ由来のC6細胞からクローニングしました。LAT1は、多くの必須アミノ酸の細胞への取込みを担当する輸送系Lと呼ばれていた中性アミノ酸輸送機構の分子実体であり、腫瘍増殖における役割が想定されていたものでした。翌年、LAT1と類似構造をもつトランスポーターとしてLAT2を見出しましたが、これは多くの正常組織に発現するものであり、ここに腫瘍（LAT1）と正常組織（LAT2）を区別して作用する、すなわち副作用の少ないアミノ酸トランスポーター抑制薬創製の可能性が示されました。

さて、LAT1は、ヒト悪性腫瘍の臨床例においても発現が確認され、大腸癌、胃癌、肝癌、乳癌、喉頭癌、腎癌、前立腺癌、脳腫瘍等において腫瘍細胞に高発現することが明らかになりました。特に乳癌においては、腫瘍の悪性度と相関のあるMIB-1インデックスとLAT1の発現に相関関係がみられ、腎癌においては、LAT1の高発現群は予後不良であることが明らかにされています。こうして、悪性腫瘍の進展におけるLAT1の役割が示唆されたことから、その実験的検証を試み、輸送系Lの抑制物質として古くから使われているBCH、あるいはLAT1の発現を消失させるアンチセンスオリゴDNAが、腫瘍細胞の増殖を抑制し、

ヌードマウスに接種した腫瘍の増大を抑え、さらに腹水癌モデルにおいて延命効果を有することを明らかにしました。BCH は、LAT1 の抑制効果に関して低親和性であるため、より高親和の化合物を得る目的で LAT1 の基質認識機序の解析を実施し、その結果に基づいて化合物デザインを行い、BCH に比して約 1,000 倍親和性の高い化合物が得られました。この新規フェニルアラニン誘導体は、低用量で抗腫瘍作用を示し、膀胱癌由来 T24 細胞、膵癌由来 MiaPaCa-2 細胞のヌードマウス接種腫瘍での有効性を確認できました。

さて、この新規高親和性 LAT1 抑制薬により多くのヒト腫瘍細胞株のアミノ酸取込みが抑制されますが、FLC4 というヒト肝細胞癌由来の細胞には、全く効果がないことがわかりました。そこで、FLC4 細胞には LAT1 以外の腫瘍細胞型アミノ酸トランスポーターが存在する可能性を考え、機能発現クローニングを行い新規アミノ酸トランスポーター LAT3 を同定しました。LAT3 は、LAT1 と同様 BCH には抑制されますが、新規 LAT1 抑制薬には抑制されず、FLC4 細胞のアミノ酸取込み活性を担う、少なくとも主要な成分と

考えられます。ヒト腫瘍細胞株 40 種において定量 PCR 法を用いて検討したところ、多くの細胞は LAT1 を高発現しており、一部の LAT1 の発現の低い細胞に LAT3 の発現が高い傾向が見られました。これらの細胞も BCH により増殖が抑制されることから、LAT3 も LAT1 の発現の低い細胞においては、腫瘍細胞の増殖維持に機能しているものと考えられます。

LAT1 は、転移巣や腫瘍塊から周辺に広がった腫瘍細胞に特に発現が高く、それを標的とした治療が実現すれば、外科手術を補完するものとなることが期待されます。今回、LAT1 に頼らない、アミノ酸供給を LAT3 に依存する腫瘍細胞の存在が明らかになり、LAT3 に対する高親和性抑制物質の開発を含めた LAT3 に関する基礎的検討をさらに深める必要性が示されました。

最後になりましたが、このたび大阪癌研究会より、研究助成を賜りましたことに、心より御礼申し上げます。

*杏林大学医学部薬理学教室

平成 16 年度一般学術研究助成金交付者