Osaka University Knowledge Archive

Title	Specific transport of 3-fluoro-L-α-methyl-tyrosine by LAT1 explains its specificity to malignant tumors in imaging
Author(s)	魏, 玲
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55778
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	魏 玲
論文題名 Title	Specific transport of 3-fluoro-L-α-methyl-tyrosine by LAT1 explains its specificity to malignant tumors in imaging (腫瘍イメージングにおける悪性腫瘍特異性に寄与する3-fluoro-L-α-methyl-tyrosineのLAT1による特異的輸送の検討)

論文内容の要旨

〔目 的(Purpose)〕

3-^{18}F-L-α-methyl-tyrosine ([^{18}F]FAMT), a PET probe for tumor imaging, has advantages of high cancer-specificity and lower physiologic background. FAMT-PET has been proved useful in clinical studies for the prediction of prognosis, the assessment of therapy response and the differentiation of malignant tumors from inflammation and benign lesions. The tumor uptake of [^{18}F]FAMT in PET is strongly correlated with the expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1), an isoform of system L upregulated in cancers. In this study, we assess the transporter-mediated mechanisms in FAMT uptake by tumors

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Methods: We synthesized [^{14}C]FAMT and measured its transport by human amino acid transporters expressed in *Xenopus* oocytes. The transport of FAMT was compared with that of L-methionine, a well-studied amino acid PET probe. The significance of LAT1 in FAMT uptake by tumor cells was confirmed by siRNA knockdown.

Results: Among amino acid transporters, [^{14}C]FAMT was specifically transported by LAT1, whereas L-[^{14}C]methionine was taken up by most of the transporters. K_m of LAT1-mediated [^{14}C]FAMT transport was 72.7 μM, similar to that for endogenous substrates. Knockdown of LAT1 resulted in the marked reduction of [^{14}C]FAMT transport in HeLa S3 cells, confirming the contribution of LAT1 in FAMT uptake by tumor cells.

〔総 括(Conclusion)〕

FAMT is highly specific to cancer-type amino acid transporter LAT1, which explains cancer-specific accumulation of [^{18}F]FAMT in PET. This, vice versa, further supports the cancer-specific expression of LAT1. This study has established FAMT as a LAT1-specific molecular probe to monitor the expression of a potential tumor biomarker LAT1.

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）
魏　玲

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	金井好克
	副　査	大阪大学教授	畑澤順
	副　査	大阪大学教授	島田昌一

論文審査の結果の要旨

3-Fluoro-L-α-methyl-tyrosine（FAMT）は、陽電子断層法（PET）に用いるがん診断用アミノ酸プローブとして開発されたもので、がん特異性が高く、生理的集積が低いことを特徴とする。本研究は、FAMTのがん選択的集積の機序を明らかにするため、^{14}C-標識したFAMTを用い種々のアミノ酸トランスポーターによる取り込みを検討し、FAMTはアミノ酸トランスポーターのうちL-type amino acid transporter 1（LAT1）によってのみ取り込まれることを明らかにした。LAT1はがん細胞に高い特異性をもって発現することから、これがFAMTのがん選択的集積の機序であることが示された。本研究は、腫瘍マーカー候補であるLAT1の発現をモニターする特異的分子プローブとしてのFAMTの位置付けを確立したものであり、学位の授与に値すると考えられる。