

Title	Structure-activity relationship of a novel series of inhibitors for cancer type transporter L-type amino acid transporter 1 (LAT1) .
Author(s)	Kongpracha, Pornparn
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61521
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について＜/a> をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	Pornparn Kongpracha
論文題名 Title	Structure-activity relationship of a novel series of inhibitors for cancer type transporter L-type amino acid transporter 1 (LAT1). (がん細胞型L-typeアミノ酸トランスポーターLAT1新規阻害薬シリーズの構造活性相関解析)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>L-type amino acid transporter 1 (LAT1) is known as a cancer-type amino acid transporter. In cancer cells, LAT1 is responsible for the cellular uptake of many essential amino acids including leucine that activates mechanistic/mammalian target of rapamycin (mTOR), regulating cancer cell growth. In this study, we designed a novel series of LAT1 inhibitors and examined their pharmacological properties and the effect on cancer cell growth.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Method: We designed a novel series of LAT1 inhibitors SKN101-105, based on the structure of triiodothyronine (T3), a known LAT1 blocker. The compounds consist of core structure of 2-amino-3-[3,5-dichloro-4-(naphthalene-1-methoxy)-phenyl]-propanoic acid and different modifications on the naphthalene. We determined their inhibitory effects on LAT1 and LAT2 using HEK293-LAT1 and HEK293-LAT2 stable cell lines, respectively. We also determined the effects on leucine uptake in several cancer cell lines. Furthermore, we examined their effects on mTOR signaling and cell growth.</p> <p>Result: SKN103 with a modified phenyl group at C-7 position of naphthalene inhibited LAT1-mediated leucine transport, whereas SKN102 with a phenyl group at C-6 position did not, indicating the importance of the position of substituents on the naphthalene for the interaction with LAT1. SKN103 was suggested to be a non-transportable blocker rather than a substrate of LAT1 and inhibited LAT1 in a competitive manner with the K_i value of 2.1 μM. SKN103 suppressed mTOR activity and the growth of cancer cells. Moreover, SKN103 in combination with cisplatin additively enhanced the growth inhibition in cancer cells.</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>This study provides an additional insight into the structure-activity relationship of LAT1 ligands, which could lead to designing desirable LAT1 inhibitors.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Pornparn Kongpracha		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 金井 好克
	副 査	大阪大学教授 南 沢 章
	副 査	大阪大学教授 島 田 昌一

LAT1 (SLC7A5) は、がん細胞型アミノ酸トランスポーターであり、mTORシグナルを活性化
 するロイシン含む多くの必須アミノ酸のがん細胞への取り込みを担い、がん細胞の増殖
 を制御する。本研究は、LAT1阻害作用を持つ甲状腺ホルモンT3の構造を基にして、新た
 な一群の化合物SKN101-105を創製した。その比較に基づき、側鎖のナフタレン環のC-7位
 にフェニル基を持つSKN103等の化合物はLAT1を強く抑制するが、C-6位にフェニル基を導
 入するとLAT1抑制活性を失うことが明らかになった。SKN103は、LAT1を競合阻害し、そ
 れ自体は輸送されない阻害薬であり、mTORシグナルを抑制し、腫瘍細胞増殖を抑え、そ
 の増殖抑制作用はシスプラチンの作用と相加的であった。本研究は、新規LAT1阻害薬を
 創製し、LAT1基質/阻害薬の構造活性相関に新たな視点を加えたものであり、学位の授与
 に値すると考えられる。