



Title	Inhibition of cancer-type amino acid transporter LAT1 suppresses B16-F10 melanoma metastasis in mouse models
Author(s)	石, 梓童
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95921
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。

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	石 梓童
論文題名 Title	Inhibition of cancer - type amino acid transporter LAT1 suppresses B16 - F10 melanoma metastasis in mouse models (がん細胞型アミノ酸トランスポーターLAT1の抑制はマウスモデルでのB16-F10メラノーマの転移を抑制する) /
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Metastasis is the leading cause of mortality in cancer patients. L-type amino acid transporter 1 (LAT1, SLC7A5) is a Na⁺-independent neutral amino acid transporter highly expressed in various cancers to support their growth. Although high LAT1 expression is closely associated with cancer metastasis, its role in this process remains unclear. This study aimed to investigate the effect of LAT1 inhibition on cancer metastasis using B16-F10 melanoma mouse models. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 The expression of LAT1 in B16-F10 cell were examined by RT-qPCR and western blot. The suppression effects of LAT1 inhibition on cell proliferation and tumor growth were investigated in cell proliferation assay and Mouse model. The suppression effects of LAT1 inhibition on cancer metastasis were examined in cell migration assay, cell invasion assay and mouse metastasis models. These results demonstrated that nanvuranlat (JPH203), a high-affinity LAT1-selective inhibitor, suppressed B16-F10 cell proliferation, migration, and invasion. Similarly, LAT1 knockdown reduced cell proliferation, migration, and invasion. LAT1 inhibitors and LAT1 knockdown diminished B16-F10 lung metastasis in a lung metastasis model. Furthermore, nanvuranlat and LAT1 knockdown suppressed lung, spleen, and lymph node metastasis in an orthotopic metastasis model. Furthermore, LAT1 inhibitor reduced the cell surface expression of integrin $\alpha\beta3$. These findings revealed that the downregulation of the mTOR signaling pathway, induced by LAT1 inhibitors, decreased the expression of integrin $\alpha\beta3$, contributing to the suppression of metastasis. 〔総 括(Conclusion)〕 These results demonstrated that inhibition of LAT1 by using LAT1 inhibitors (nanvuranlat and BCH) or LAT1 knockdown reduced B16-F10 metastasis. This study reveals that LAT1 inhibition reduces metastasis, providing new evidence supporting LAT1 as a potential anti-cancer target.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 石 梓童		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	金 井 好 寛
	副 査 大阪大学教授	岡 村 康 司
	副 査 大阪大学教授	日 比 野 浩
論文審査の結果の要旨 LAT1 (L-type amino acid transporter 1; SLC7A5) は、大型側鎖をもつ中性アミノ酸のがん細胞への供給を担うトランスポーターであり、多くのがんで高発現し、抗悪性腫瘍薬の標的として検討されている。LAT1 の発現は、がんの転移と関連することが臨床病理学的解析から示唆されているが、がん転移における LAT1の役割は明らかにされていなかった。本研究は、LAT1の抑制が、転移の過程を担う細胞遊走能、浸潤能を低下させ、さらにマウスの複数の転移モデルにおいて転移抑制効果を示すことを実証した。加えて、転移抑制効果の背景として、LAT1阻害によりmTORシグナル系抑制を介して細胞接着分子インテグリン $\alpha v \beta 3$ の細胞表面での量の低下が生じることを示した。本研究は、がん転移におけるLAT1の役割を明らかにし、転移がん治療の新たな潜在的な標的を提示したものであり、学位の授与に値すると考えられる。		