

アミノ酸トランスポーターが腎細胞がんの新たな治療標的に腫瘍マーカーとして期待

千葉大学大学院医学研究院 安西尚彦 教授と市川智彦 教授の共同研究グループは、ヒトの細胞内でアミノ酸を運ぶ役割を担う膜タンパク質「アミノ酸トランスポーターLAT1 (SLC7A5)」が腎臓においてがんに特異的に発現し、がんの転移や発現に関わることを解明しました。さらに、このトランスポーターを阻害することによって抗がん作用があることを突き止めました。同研究グループは、このトランスポーターが腎細胞がんの腫瘍マーカーや治療標的になると見ており、薬剤の実用化が期待されます。この研究成果は、2019年11月20日に科学誌「サイエンティフィック・リポーツ」に掲載されました。

#### ■ 研究の背景

アミノ酸トランスポーターとは細胞の中にアミノ酸を運ぶ役割を果たしています。特に Large neutral aminoacid transporter (LAT) は人体の維持に必要な必須アミノ酸（ロイシンなど）を取り込む役割があります。LATには1~4まで種類がありますが、中でもLAT1は様々ながん細胞に発現することで近年注目を集めています（図1）。

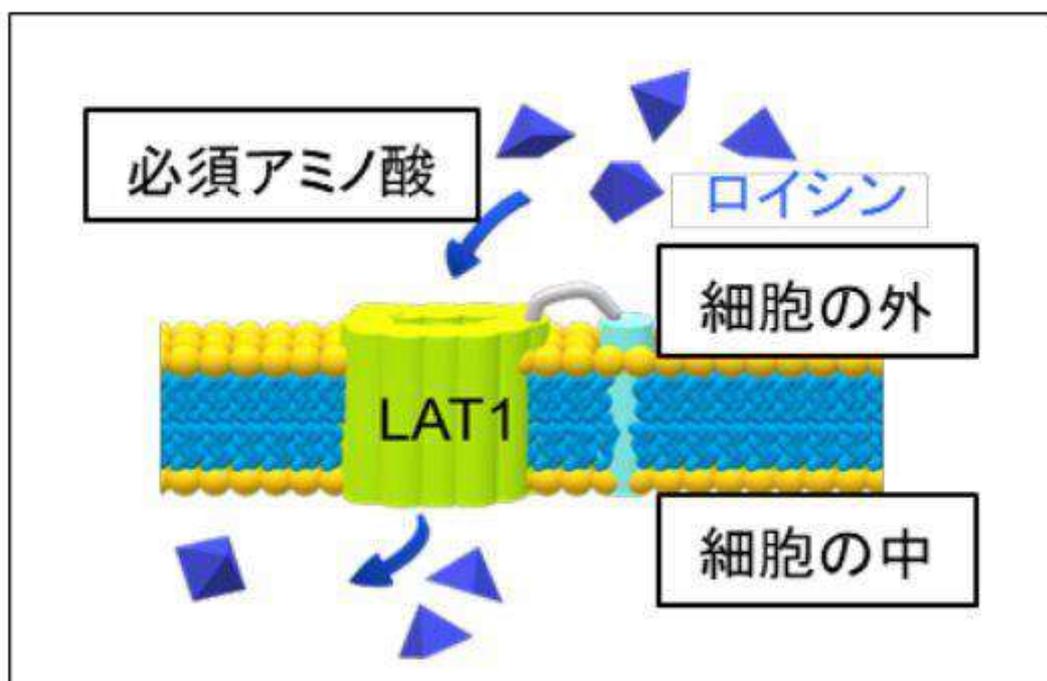


図1 LAT1の模式図。がん細胞の中に必須アミノ酸を運ぶ役割をしている。

これまでに、ジェイファーマ株式会社の遠藤仁氏と安西らはLAT1を阻害する薬剤(JPH203)を開発しており、消化器領域の一部のがんでは抗がん作用が確認されていました(図2)。

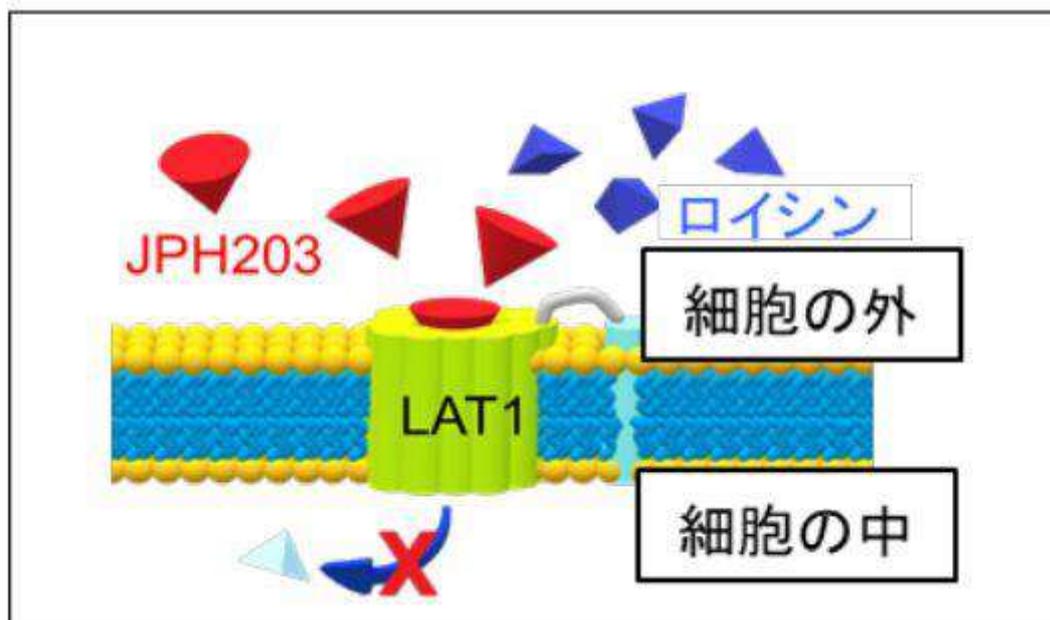


図 2 特異的阻害薬 JPH203 による治療法の原理。JPH203 は入り口を塞ぐことでがん細胞の中に栄養であるアミノ酸が入らないようにする。

#### ■ 研究の成果

##### ①腎細胞がんとアミノ酸トランスポーターLAT1 の関連を解明

腎細胞がんの手術を受けた患者のがん組織と正常組織を LAT1 に反応する抗体で染色したところ、LAT1 ががん部に多く発現しており、また、がん部の LAT1 の発現が多いほど転移や再発が多いことがわかりました (図 3)。

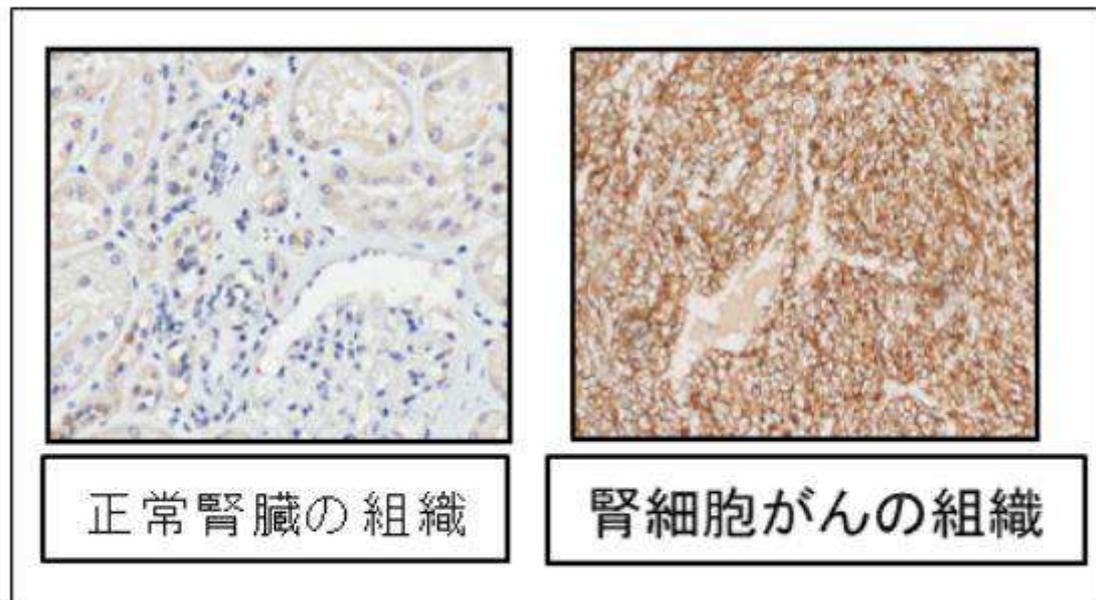


図 3 正常の腎臓とがん部の LAT1 発現の比較。LAT1 が発現している部分は茶色く染まる。

②アミノ酸トランスポーターLAT1 阻害薬が腎細胞がん細胞に対して抗がん作用をもつことを解明腎細胞がんの細胞に対して LAT1 阻害薬 JPH203 を投与すると、細胞の中に入るアミノ酸の量が減ることがわかりました。また、必須アミノ酸の流入が減少することにより、アミノ酸などの栄養素によって活性化され、がんの細胞増殖に重要な役割を果たすリン酸化酵素 mTOR の活性が低下することを理由の一つとして、腎細胞がんの細胞増殖が抑制されることがわかりました。

■ 今後の展開：新規治療法の実用化に向けて  
実験の結果から、このアミノ酸トランスポーターLAT1 自体が腎細胞がんの腫瘍マーカーとなる可能性があり、また、阻害薬 JPH203 はその治療薬となる可能性があります。今後は千葉大学医学部附属病院泌尿器科との共同研究で、腎細胞がんだけでなく前立腺がん、膀胱がんなど他のがんへの応用研究や、ヒトへの阻害薬投与を行う臨床試験を計画しており、実用化に向けて着実に研究を進めています。

発表論文

論文タイトル: " Characterization of the expression of LAT1 as a prognostic indicator and

atherapeutic target in renal cell carcinoma"

雑誌名 : Scientific Reports

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53397-7>

日文新闻发布全文 <https://www.m.chiba-u.ac.jp/files/6015/7501/4110/20191129LAT1.pdf>

文: JST 客观日本编辑部翻译整理