

がんとアミノ酸トランスポーター

永森 收志, 金井 好克

がん細胞は、急速な細胞増殖や亢進した細胞内代謝を維持するため、通常の細胞以上に外部から栄養を取り入れる必要があり、糖やアミノ酸などの栄養トランスポーターの発現が高まっている。糖トランスポーターについては、多くの正常組織に存在するものが、がん細胞でその発現が高まっている。一方、アミノ酸トランスポーターについては、正常組織にも存在しがん細胞での発現が高まっているものもあるが、がん細胞特異的に発現してくるものもある。がん特異的アミノ酸トランスポーター LAT1 は、そのがん診断マーカーおよび治療の分子標的として意義が明らかになってきた。LAT1 をはじめとするアミノ酸トランスポーターのがんにおける役割、そしてそれを標的とした診断と治療に向けた最新の研究を紹介する。

1. はじめに

がん細胞は、その急速な細胞増殖や亢進した細胞内代謝を維持するため、通常の細胞以上に外部から栄養を取り入れる必要がある。そのため、がん細胞では、糖やアミノ酸などの栄養トランスポーター（輸送体）の発現が高まっている。がん細胞における糖の輸送を担うトランスポーターは、故笠原道弘らが赤血球膜から精製して輸送活性の本体であることを示した¹⁾ GLUT1 (glucose transporter 1, SLC2A1) であることが知られている。GLUT1 は赤血球のほかにも脳や腎臓、骨格筋など多くの正常組織に発現している。一方、がん細胞において発現が亢進しているアミノ酸トランスポーターは、金井らによって同定された LAT1 (SLC7A5) や ASCT2 (SLC1A5), LAT3 (SLC43A1) が知られており、さらに ATB⁰⁺ (SLC6A14) や xCT (SLC7A11) 等の発現が上昇していることが示されている (表 1)。これらのアミノ酸トランスポーターはおそらく病態形成の促進因子となっていると考えられる。

興味深いことに、糖トランスポーターは正常細胞とがん細胞で同じ分子である GLUT1 が発現するが、アミノ酸トランスポーターはがん細胞特異性が高い分子が報告されて

いる。また、がん組織においては近接する非がん組織と比較してグルコースの組織含量は減少しているが、アミノ酸は平均で 2 倍程度増加している²⁾。がん細胞の代謝特性に依存するアミノ酸含量の増加以外に、外部から取り込まれるアミノ酸量の増加も寄与しているものと考えられる。この増加した外部からのアミノ酸取り込みを担うのが、がん細胞で発現が亢進するアミノ酸トランスポーターである。

2. アミノ酸トランスポーター

アミノ酸には、タンパク質構成アミノ酸だけでも 21 種類があり、これらのアミノ酸は側鎖の違いにより分子の性質が大きく異なる。このような多様性に富んだアミノ酸を輸送するために、それぞれ性質の似通ったアミノ酸群を基質とする多数のアミノ酸トランスポーター分子が存在する。ヒトのアミノ酸トランスポーターは、報告されているだけで 58 分子あり、これらは遺伝子配列の相同性から分類した 52 のファミリーからなる SLC (solute carrier) ファミリーの中で、主に SLC1, SLC3, SLC6, SLC7, SLC16, SLC17, SLC25, SLC36, SLC38, SLC43 ファミリーに属している³⁾。このうち、SLC17 ファミリーのアミノ酸トランスポーターは小胞膜型であり、SLC36 ファミリーはリソソームおよび細胞膜に存在するとされている。また、ミトコンドリアに存在する SLC25 ファミリーの中にもアミノ酸を輸送するトランスポーターが存在する。そういった細胞内小器官に存在するアミノ酸トランスポーターと異なり、細胞膜型のアミノ酸トランスポーターは、分子クローニング以前にはアミノ酸輸送システムとして機能上の特徴

大阪大学大学院医学系研究科生体システム薬理学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2)

Amino acid transporters in cancer

Shushi Nagamori and Yoshikatsu Kanai (Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka Prefecture 565-0871, Japan)

表1 がん細胞で発現上昇するアミノ酸トランスポーター

タンパク質名	アミノ酸輸送系	遺伝子記号	補助因子	主に発現する臓器	輸送機構	主な輸送基質
ASCT2	system ASC	SLC1A5	なし	肺, 骨格筋, 大腸, 腎臓, 精巣, 脂肪組織	ナトリウム依存的交換輸送	Ala, Ser, Cys, Thr, Gln, Asn, Glu (低 pH 時)
ATB ⁰⁺	system B ⁰⁺	SLC6A14	なし	肺, 気管, 下垂体, 唾液腺, 乳腺, 胃, 小腸, 前立腺, 睪丸	ナトリウム / アミノ酸 共輸送	(Lys, Arg), Ala, Ser, Cys, (Thr, Gln, Asn), His, Met, Ile, Leu, Val, Phe, Tyr, Trp
LAT1	system L (L1)	SLC7A5	4F2hc/CD98hc (SLC3A2)	脳, 卵巣, 睪丸, 胎盤, 脳血管閉門, 活性化リンパ球, 胎児, がん細胞	アミノ酸交換輸送	(Gln), His, Met, Leu, Ile, Val, Phe, Tyr, Trp
LAT3	system L (L2)	SLC43A1	なし	膵臓, 肝臓, 骨格筋, 腎臓	促進拡散	Leu, Ile, Val, Phe
xCT	system x _c ⁻	SLC7A11	4F2hc/CD98hc (SLC3A2)	マクロファージ, 脳, 網膜, 肝臓, 腎臓	アミノ酸交換輸送	Glu, シスチン

(文献3より改変)

に依拠した system L や system B⁰⁺ 等の分類がされており, 分子実態が明らかになった際にその分類に基づいた命名がされている分子が多い。

この細胞膜型アミノ酸トランスポーターの中で, がん細胞において発現の上昇がよく研究されているものが, 前述のLAT1 (SLC7A5), ASCT2 (SLC1A5), LAT3 (SLC43A1), ATB⁰⁺ (SLC6A14), xCT (SLC7A11) である (表1参照)。

xCT (system x_c⁻ transporter-related protein) は, シスチンとグルタミン酸の交換輸送を行う輸送体であり, 脳やマクロファージなどの正常組織においても発現がみられるが, がん幹細胞における発現が明らかになったため, 注目を集めた⁴⁾。xCT は, がん幹細胞における主要なマーカーである CD44 のスプライシングバリエーション CD44v と結合することで細胞膜上に安定して存在することが可能になり, xCT による細胞外からのシスチンの取り込みが増加する。増加したシスチンにより, 抗酸化物質であるグルタチオンの生成が促進され, これによってがん細胞は酸化ストレスへの耐性が上昇する。2分子のシスチンがS-S結合したシスチンは, 細胞内の還元的環境下ではシステインとなることで, グルタチオン生成の基質となる。潰瘍性大腸炎や関節リウマチの治療薬として使用されるスルファサラジンがxCTの輸送活性を阻害し, がん細胞の増殖を抑制することが報告された。現在, xCTの阻害効果による抗がん作用を期待し, 進行胃がん患者を対象としたスルファサラジンの第I相試験が進められている。

ATB⁰⁺ (amino acid transporter responsible for the activity of system B⁰⁺) は, 広い基質選択性を持つナトリウム (Na⁺) 依存的な中性・塩基性アミノ酸トランスポーターである。ATB⁰⁺ は, 肺, 気管, 唾液腺, 乳腺, 胃, 小腸, 大腸, 子宮, 精巣など正常組織においても発現がみられるが, 大腸がんや子宮頸がん, 乳がん, 膵臓がんなどのがんにおいて顕著に発現が上昇していることが報告されている。乳がん

の多くは女性ホルモン (エストロゲン) に依存して成長・増殖することが知られているが, ATB⁰⁺ はエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳がん細胞にのみ発現している⁵⁾。

LAT3 (L-type amino acid transporter 3)⁶⁾ は, Na⁺非依存的に中性アミノ酸を細胞内に輸送するトランスポーターであり, ロイシン, イソロイシン, バリン, フェニルアラニンを主な基質とする。肝臓, 骨格筋, 膵臓, 胎盤, 腎糸球体足細胞などの正常細胞で発現がみられるが, 前立腺がんでは顕著に発現が上昇することがわかっている。前立腺がんの多くは, 男性ホルモンに依存して成長・増殖するが, 興味深いことにホルモン療法が効かなくなった去勢抵抗性前立腺がんでは, LAT3の発現が低下し, 後述のLAT1が高発現する⁷⁾。

ASCT2 (system ASC transporter 2)⁸⁾ は, アラニン, セリン, シスチン, トレオニンに加え, グルタミンをNa⁺依存的に輸送する。ASCT2は, がん細胞へグルタミンを取り込む重要な役割を担っていると考えられている。肺, 骨格筋, 大腸, 腎臓, 精巣, 脂肪組織などの多くの正常組織に発現するが, がん細胞ではさらにその発現が上昇していることが知られている⁹⁾。

LAT1 (L-type amino acid transporter 1)¹⁰⁾ は, Na⁺非依存的に大型側鎖を持つ中性アミノ酸を交換輸送する。輸送基質は, ロイシン, イソロイシン, バリン, フェニルアラニン, チロシン, トリプトファン, メチオニン, ヒスチジンといった多くの必須アミノ酸を含むアミノ酸である。大腸がん, 肺がん, 前立腺がん, 胃がん, 乳がん, 膵臓がん, 腎臓がん, 喉頭がん, 食道がん, 脳腫瘍など多くのがんが発現が上昇し, 膵臓がんをはじめとする多くのがんがLAT1の高発現群は予後不良であることが報告されている (図1)¹¹⁾。LAT1は胎児期には発現が上昇しているが, 正常組織においては血液脳関門や胎盤関門などにわずかに発現がみられるだけである。正常組織においては, LAT1と

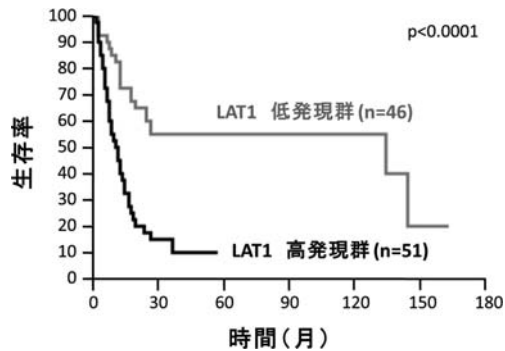


図1 膵臓がんにおけるLAT1発現量と生存期間の関連性
LAT1高発現群は予後不良であり、多変量解析よりLAT1は独立した予後因子であることが示された。文献26より改変。

相同性の比較的高いLAT2¹²⁾やほかのアミノ酸トランスポーターが発現し、中性アミノ酸の輸送を担っている。

LAT1やxCTはSLC7ファミリーのサブグループであるヘテロ二量体型アミノ酸トランスポーターHAT (heterodimeric amino acids transporters) ファミリーに属している¹³⁾。このサブファミリーのトランスポーターは、SLC3ファミリーに属するII型一回膜貫通型タンパク質とジスルフィド結合を介して結合し、ヘテロ二量体を形成する。SLC3ファミリーにはアミノ酸輸送活性はないが、HATファミリーが細胞膜上でアミノ酸トランスポーター活性を発現するために必要である。LAT1とxCTは4F2hc/CD98hc (SLC3A2) とヘテロ二量体を形成する。

3. アミノ酸トランスポーターLAT1とASCT2のがん細胞における役割

アミノ酸トランスポーターの中で、LAT1とASCT2はほぼすべての培養細胞株に発現していた(未発表データ)。このLAT1とASCT2は、協調してがん細胞の細胞増殖能を支えていることが示唆されている¹⁴⁾。LAT1は交換輸送体であるため、1分子のアミノ酸を細胞内に取り込むためには1分子のアミノ酸を細胞外に排出する。たとえば、がん細胞においては、LAT1はロイシンを細胞内に取り込み、代わりにグルタミンを排出している。がん細胞ではアデノシン三リン酸(ATP)を産生するために、高い細胞内グルタミン濃度を維持している。グルタミンはLAT1の低親和性の基質であるが、がん細胞内に高濃度で存在するため、ロイシンを取り込んだ際にグルタミンを交換基質として利用することができる。この高濃度に存在するグルタミンは、ASCT2により供給される(図2)。LAT1とASCT2がCD147を介して複合体を形成していることも報告されており¹⁵⁾、膜輸送体複合体(トランスポートソーム)として機能共役するものと考えられる。

LAT1は細胞内に高濃度で存在するグルタミンを交換基質とすることで、ロイシンを細胞内に濃縮することを可能とする¹⁶⁾。この細胞内に取り込まれたロイシンは、タンパク質合成に利用されるだけでなく、シグナル因子として

mTOR (mammalian target of rapamycin) を介して細胞の成長・増殖を制御している(図2)。mTORは栄養シグナルの伝達経路の一つであり、酵母rapamycin抵抗性変異株の原因遺伝子であるTORの哺乳類ホモログである。アミノ酸によってmTORを中心とする巨大タンパク質複合体mTORC1が活性化され、下流にあるp70S6Kや4E-BP1のリン酸化によってタンパク質の翻訳が正に制御される。また、ASCT2によって取り込まれたグルタミンは、LAT1のロイシン取り込みを促進するだけでなく、前述のようにATP産生に重要であり、それによりAMPK (AMP-activated protein kinase) が抑制されmTOR活性化に働く。mTORは翻訳や転写のみならず、エネルギー代謝や合成経路も制御しているが、細胞内のアミノ酸濃度あるいは細胞へのアミノ酸供給量がそれらの制御を担っている。しかし、細胞内にトランスポーターによって取り込まれたアミノ酸(ロイシン)がmTORを活性化することが示されている一方で、細胞がアミノ酸を感知しmTORを活性化する機構はいまだに全貌が明らかになっていない。

4. がん治療の分子標的としてのLAT1の可能性

LAT1やASCT2は、細胞成長・増殖制御を担うmTORの上流に存在すると考えられ、LAT1やASCT2の機能の阻害により、抗腫瘍効果が得られることは容易に想像できる。特にLAT1は、がん細胞特異的に高発現し、シグナル因子でもあるロイシンを含む多くの必須アミノ酸を輸送し、がん細胞に必須な栄養を供給する重要なトランスポーターである。つまり、LAT1特異的阻害薬は抗がん作用が期待できる。実際、system Lが担う培養細胞のNa⁺非依存的ロイシン取り込みの阻害薬として知られていた2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid (BCH)は、低親和性のLAT1阻害薬であった。BCHは培養がん細胞株の増殖を抑制し、担がん動物への腫瘍増大抑制効果と延命効果を示した。また、甲状腺ホルモンのトリヨードチロニン(T3)はLAT1に高い親和性を示し、その輸送活性を阻害した¹⁷⁾。そこで、T3を基に構造展開を行いLAT1阻害活性の高い化合物を探索することで、LAT1高親和性阻害薬KYT-0353が開発された¹⁸⁾。このKYT-0353は、低濃度で培養がん細胞株の増殖を抑制し、さらに担がんヌードマウスの腫瘍増大を抑制した。このようにLAT1阻害薬によるLAT1を標的としたがん治療の可能性が示された。LAT1のがんにおける重要性は、LAT1の機能を化合物以外の方法で阻害した研究によっても支持される。LAT1のアンチセンスオリゴDNAはLAT1の発現を低下させ、それによりがん細胞の増殖を抑制し、腹膜播種担がんマウスを延命させた。また、益子らはニワトリB細胞由来のDT40細胞を用いてLAT1ノックアウト細胞を作製し、この細胞の増殖速度が著しく低く、コロニー形成能が低下していること、さらにLAT1を認識するモノクローナル抗体がヌードマウスHeLa細胞腫瘍の増殖を抑制することを明

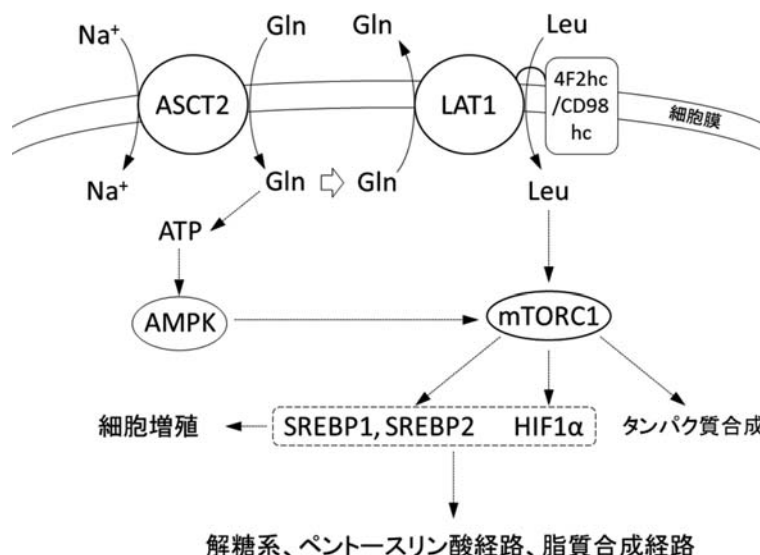


図2 がん細胞におけるLAT1とASCT2の機能共役とアミノ酸シグナル
SREBP1, 2: sterol regulatory element binding protein1, 2, HIF1 α : hypoxia-inducible factor 1 α .

らかにした¹⁹⁾.

LAT1を阻害することによる抗がん作用は、栄養であるアミノ酸の取り込み阻害やmTORシグナル系の阻害効果によるものだけではなく、免疫系に参与している可能性も示唆されている。LAT1の基質であるトリプトファンは、がん細胞に取り込まれると、インドールアミン酸素添加酵素(indoleamine 2,3-dioxygenase:IDO)により代謝され、キヌレニンが生成する。このキヌレニンががん細胞から放出され、がん細胞周辺のT細胞動員および活性化を抑制し、がん細胞の増殖を促進すると考えられている²⁰⁾。また、がん細胞からキヌレニンを放出する分子もLAT1であった(未発表データ)。したがって、LAT1を阻害することにより、がん細胞内へのトリプトワンの取り込みが減少することによりキヌレニン生成が減り、さらにそのキヌレニンの放出も阻害されることから、LAT1阻害薬にはがん免疫抑制阻害効果もある可能性がある。

がん治療において、さらにLAT1は、がん治療のための薬物をがん細胞に運び込むDDS(ドラッグデリバリーシステム)として働くことも明らかになっている。L-BPA(L-*p*-boronophenylalanine)は、ホウ素中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy:BNCT)に用いるホウ素-10(¹⁰B)キャリアとして使用されている薬物である。¹⁰B-L-BPAはLAT1によってがん細胞に取り込まれ²¹⁾、熱中性子線照射によって¹⁰Bから核反応により α 線と⁷Li粒子が発生する。これらの粒子線の飛距離は10 μ m以下であるため、L-BPAを取り込んだがん細胞のみが破壊され、L-BPAを取り込んでいない正常細胞は影響を受けない。BNCTは頭頸部腫瘍や悪性脳腫瘍などの治療に用いられており、すでに日本国内においても数百例以上の実績がある。また、これまで原子炉で発生させていた中性子線は、加速器によっても発生させることが可能になっており、今後の普及が期待される。

5. LAT1を標的としたがん診断

LAT1はがん治療の分子標的としてだけでなく、がん診断マーカーとしても利用可能である。ポジトロン放出断層撮影(positron emission tomography:PET)は、がんの画像診断として有用な技術であるが、現在がん診断に最も広く使われるPETプローブは、前述の糖トランスポーターGLUT1によって取り込まれる¹⁸F-FDG(¹⁸F-fluorodeoxyglucose)である。しかしながら、FDGは正常組織にも取り込まれるため背景値の高い臓器があり、またFDGは良性病変や炎症にも取り込まれるため偽陽性の原因となるといった欠点がある。これは、GLUT1が正常組織や良性病変や炎症巣にも発現するためである。特にFDGは、脳での背景値が高く、脳腫瘍の診断に適するものとはいえない。また、糖尿病患者では、高血糖がGLUT1を介するFDGの取り込みと競合するため、FDGのがん病巣への集積が低下し、診断感度が落ちる場合がある。これらのFDGの問題点は、がん特異的に発現するアミノ酸トランスポーターによって輸送されるアミノ酸PETプローブを用いることで解決できる。アミノ酸PETプローブの研究自体は決して新しいものではなく、たとえばメチオニン(Met)をポジトロン核種である炭素-11(¹¹C)で標識した¹¹C-Metは、研究の進んでいるアミノ酸PETプローブの一つである。¹¹C-Metを用いたPETでは、脳腫瘍などのFDGでは困難を伴うことがあるがん種の診断が容易である。しかしながら、¹¹C-Metを用いたPETには、Metが天然のアミノ酸であるため、¹¹C-Metが正常細胞の複数のアミノ酸トランスポーターに取り込まれ、さらに細胞内でタンパク質の構成成分となるために、背景値が高くなるという問題点がある。その上、¹⁸Fの物理学的半減期は約110分であるのに対して、¹¹Cの物理学的半減期は20分程度と非常に

短い。したがって、 ^{18}F -FDGは製造拠点から使用する医療機関への迅速なデリバリー網を整備することで広く普及したが、 ^{11}C -Metは ^{11}C を製造できるサイクロトロンを保有している医療機関でしか使用できない。その他の代表的なアミノ酸PETプローブには、チロシン誘導体である ^{18}F -FET [O -(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine]がある。 ^{18}F -FETは、 ^{18}F 標識が可能であるため、物理学的半減期は ^{18}F -FDGと同等である。 ^{18}F -FETは、 ^{11}C -Metと比較して炎症部位への集積が減っており、 ^{11}C -Metよりがん細胞特異的な集積に関して優れているが、骨格筋などの正常組織への集積が認められ、PETでの高い背景値の欠点がある。

そのため、これらのPETプローブの欠点を克服し、正常組織における背景値がより低く、がん特異的な集積を示すアミノ酸PETプローブが強く望まれてきた。がん細胞特異性を高めるには、正常組織に発現するアミノ酸トランスポーターに取り込まれず、がん細胞特異性の高いトランスポーターに特異的に取り込まれるPETプローブを用いる必要がある。がん細胞に発現するアミノ酸トランスポーターの中で、LAT1は最もがん特異性の高い分子と考えられているため、LAT1選択的なPETプローブは、高いがん特異性が期待できる。いくつかのアミノ酸PETプローブの中で、すでにPETプローブとして臨床研究が行われている α -メチルチロシン (α -methyltyrosine) にフッ素を付加したL-3-F- α -methyltyrosine (FAMT) は、正常細胞に発現するアミノ酸トランスポーターであるLAT2には輸送されず、LAT1に高い特異性をもって輸送された(図3)²²。一方、MetやFETは、LAT1およびLAT2に両方に輸送されることが示された。この結果はMetやFETを用いたPETの正常組織における背景値を説明する。また、アフリカツメガエル卵母細胞にさまざまなアミノ酸トランスポーターを発現させた実験から、Metはほかのアミノ酸トランスポーターにも取り込まれるが、FAMTはLAT1のみに取り込まれることが示された(未発表データ)。また

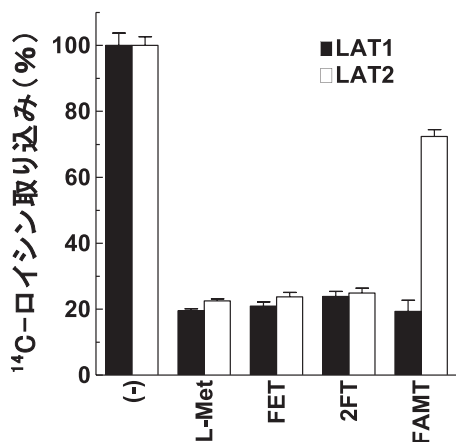


図3 FAMTのLAT1/LAT2選択性

^{14}C -ロイシン取り込みの競合阻害により評価した結果、アミノ酸PETプローブのうち、FAMTのみがLAT1選択的であることが示された。FET: fluoroethyltyrosine, 2FT: 2-fluoro-L-tyrosine。文献22を改変。

FAMTのがん細胞への取り込みは、LAT1の発現量と相関していた(図4)。これらの結果は、がん細胞におけるFAMTの取り込みがLAT1によるものであることを強く示唆するとともに、FAMTの取り込みを測定することによりがん細胞におけるLAT1の発現量を定量的に評価できることを示している。

このFAMTを ^{18}F 標識した ^{18}F -FAMTを用いて肺がん患者に対して行ったPETでは、 ^{18}F -FAMTはがん病巣に集積し、その集積強度はLAT1の発現量と相関していた²³。また ^{18}F -FAMTの集積は正常組織や炎症部位、良性病変にはほとんどみられなかった。これによって、 ^{18}F -FAMTががん選択性の高いPETプローブであることが実証されたとともに、LAT1のがん特異的な発現が裏づけられた。このように ^{18}F -FAMT PETのがん診断における有用性が示されたので、 ^{18}F -FAMT、さらにはより汎用化されたLAT1選択的PETプローブの臨床開発が期待されている。

さらに、このLAT1選択的なPETプローブを用いることで、前述のLAT1を分子標的とする抗がん薬のコンパニオン診断(治療薬を投与する際、効果が期待される患者や副作用の少ない患者の選別、また投与量決定を目的とし、その薬剤の標的分子の発現や機能変化、遺伝子変異の有無などを調べ、薬剤の有効性や副作用を予測すること)が行えるものと期待される。これにより、治療薬を投与する際、効果が期待される患者を選別し、また適正な投与量設定に有用な情報を得ることができる。LAT1選択的PETプローブによる診断とLAT1選択的阻害薬による治療を組み

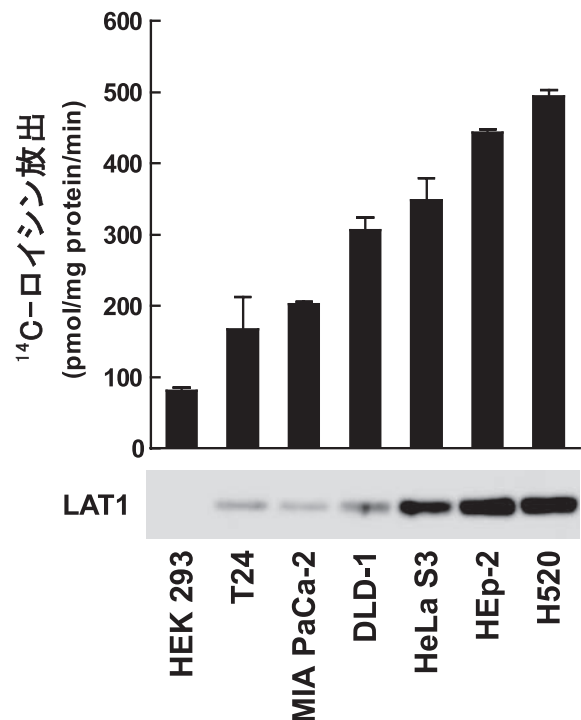


図4 LAT1の発現量とFAMTの取り込みの関連性

LAT1が交換輸送体であることを利用し、 ^{14}C -ロイシンを取り込ませた各培養細胞からの ^{14}C -ロイシンの放出を指標にFAMTの取り込みを評価した。FAMTの取り込みとLAT1の発現には相関性がみられた。文献22を改変。

合わせることで、LAT1 阻害薬の有効性が期待される患者を選別して治療薬を適用することが可能になり、奏効率の高いがん治療が可能となる。

6. おわりに

哺乳類のアミノ酸トランスポーターの研究は、1960年代に Christensen らによって精力的に開始されたが、当初は主に Ehrlich 腹水がん細胞が用いられた²⁴⁾。これは当時の実験材料として比較的扱いやすかったことによると思われる。すなわちアミノ酸トランスポーターの研究はがん細胞を用いて開始されたわけである。本稿で述べたがん細胞に高発現する system L (LAT1 に相当) や system ASC (ASCT2 に相当) が初期のころから捉えられていたのもこのためである。その後、哺乳類の小腸上皮や腎尿細管からのアミノ酸吸収の研究が行われるようになると、Christensen らが Ehrlich 腹水がん細胞で分類した輸送システムとは性質の大きく異なった輸送システムが正常組織に存在することが明らかになっていく。細胞の持つアミノ酸輸送機能を詳細に解析するには、細胞を培養して測定にかけることが通常であるが、正常細胞は組織から単離して培養すると、24 から 48 時間程度でいわゆるアミノ酸輸送に関してはがん細胞型に変化してしまうため²⁵⁾、正常細胞のアミノ酸輸送機能を細胞・分子レベルで解析することは容易ではなかった。したがって、正常細胞におけるアミノ酸トランスポーターの役割の詳細を理解するには、新たな研究手法を導入することが必要となるが、たとえば、昨今の質量分析計を用いた定量プロテオミクス解析により、正常細胞・組織の正確なアミノ酸トランスポーター分子の定量情報も蓄積されつつあり、これらの情報をもとに、正常細胞・組織におけるアミノ酸輸送を明らかにすることができるものと考えられる。がん細胞のアミノ酸トランスポーターの研究は、がんの診断・治療に資するためだけではなく、正常組織との比較において、がんの生物学的特性を理解するために有用な情報を与えてくれるものと思われる。

文 献

- Kasahara, M. & Hinkle, P.C. (1976) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 396-400.
- Hirayama, A., Kami, K., Sugimoto, M., Sugawara, M., Toki, N., Onozuka, H., Kinoshita, T., Saito, N., Ochiai, A., Tomita, M., Esumi, H., & Soga, T. (2009) *Cancer Res.*, **69**, 4918-4925.
- SLC Tables. Bioparadigms. org (<http://slc.bioparadigms.org/>).
- Ishimoto, T., Nagano, O., Yae, T., Tamada, M., Motohara, T., Oshima, H., Oshima, M., Ikeda, T., Asaba, R., Yagi, H., Masuko, T., Shimizu, T., Ishikawa, T., Kai, K., Takahashi, E., Imamura, Y., Baba, Y., Ohmura, M., Suematsu, M., Baba, H., & Saya, H. (2011) *Cancer Cell*, **19**, 387-400.
- Karunakaran, S., Ramachandran, S., Coothankandaswamy, V., Elangovan, S., Babu, E., Periyasamy-Thandavan, S., Gurav, A., Gnanaprakasam, J.P., Singh, N., Schoenlein, P.V., Prasad, P.D., Thangaraju, M., & Ganapathy, V. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 31830-31838.
- Babu, E., Kanai, Y., Chairoungdua, A., Kim, D.K., Iribe, Y., Tangtrongsup, S., Jutabha, P., Li, Y., Ahmed, N., Sakamoto, S., Anzai, N., Nagamori, S., & Endou, H. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 43838-43845.
- Wang, Q., Bailey, C.G., Ng, C., Tiffen, J., Thoeng, A., Minhas, V., Lehman, M.L., Hendy, S.C., Buchanan, G., Nelson, C.C., Rasko, J.E., & Holst, J. (2011) *Cancer Res.*, **71**, 7525-7536.
- Utsunomiya-Tate, N., Endou, H., & Kanai, Y. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 14883-14890.
- Shimizu, K., Kaira, K., Tomizawa, Y., Sunaga, N., Kawashima, O., Oriuchi, N., Tominaga, H., Nagamori, S., Kanai, Y., Yamada, M., Oyama, T., & Takeyoshi, I. (2014) *Br. J. Cancer*, **110**, 2030-2039.
- Kanai, Y., Segawa, H., Miyamoto, K., Uchino, H., Takeda, E., & Endou, H. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 23629-23632.
- Kaira, K., Sunose, Y., Arakawa, K., Ogawa, T., Sunaga, N., Shimizu, K., Tominaga, H., Oriuchi, N., Itoh, H., Nagamori, S., Kanai, Y., Segawa, A., Furuya, M., Mori, M., Oyama, T., & Takeyoshi, I. (2012) *Br. J. Cancer*, **107**, 632-638.
- Segawa, H., Fukasawa, Y., Miyamoto, K., Takeda, E., Endou, H., & Kanai, Y. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 19745-19751.
- Fotiadis, D., Kanai, Y., & Palacin, M. (2013) *Mol. Aspects Med.*, **34**, 139-158.
- Fuchs, B.C. & Bode, B.P. (2005) *Semin. Cancer Biol.*, **15**, 254-266.
- Xu, D. & Hemler, M.E. (2005) *Mol. Cell Proteomics*, **4**, 1061-1071.
- Nicklin, P., Bergman, P., Zhang, B., Triantafellow, E., Wang, H., Nyfeler, B., Yang, H., Hild, M., Kung, C., Wilson, C., Myer, V.E., MacKeigan, J.P., Porter, J.A., Wang, Y.K., Cantley, L.C., Finan, P.M., & Murphy, L.O. (2009) *Cell*, **136**, 521-534.
- Uchino, H., Kanai, Y., Kim, D.K., Wempe, M.F., Chairoungdua, A., Morimoto, E., Anders, M.W., & Endou, H. (2002) *Mol. Pharmacol.*, **61**, 729-737.
- Oda, K., Hosoda, N., Endo, H., Saito, K., Tsujihara, K., Yamamura, M., Sakata, T., Anzai, N., Wempe, M.F., Kanai, Y., & Endou, H. (2010) *Cancer Sci.*, **101**, 173-179.
- Ohkawa, M., Ohno, Y., Masuko, K., Takeuchi, A., Suda, K., Kubo, A., Kawahara, R., Okazaki, S., Tanaka, T., Saya, H., Seki, M., Enomoto, T., Yagi, H., Hashimoto, Y., & Masuko, T. (2011) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **406**, 649-655.
- Platten, M., Wick, W., & Van den Eynde, B.J. (2012) *Cancer Res.*, **72**, 5435-5440.
- Wongthai, P., Wiriyasermkul, P., Nishinaka, Y., Ohgaki, R., Tadagaki, K., Nagamori, S., & Kanai, Y. (2013) *J. Pharmacol. Sci.*, **121**, 69p-69p.
- Wiriyasermkul, P., Nagamori, S., Tominaga, H., Oriuchi, N., Kaira, K., Nakao, H., Kitashoji, T., Ohgaki, R., Tanaka, H., Endou, H., Endo, K., Sakurai, H., & Kanai, Y. (2012) *J. Nucl. Med.*, **53**, 1253-1261.
- Kaira, K., Oriuchi, N., Otani, Y., Shimizu, K., Tanaka, S., Imai, H., Yanagitani, N., Sunaga, N., Hisada, T., Ishizuka, T., Dobashi, K., Kanai, Y., Endou, H., Nakajima, T., Endo, K., & Mori, M. (2007) *Clin. Cancer Res.*, **13**, 6369-6378.
- Oxender, D.L. & Christensen, H.N. (1963) *Nature*, **197**, 765-767.
- Weissbach, L., Handlogten, M.E., Christensen, H.N., & Kilberg, M.S. (1982) *J. Biol. Chem.*, **257**, 12006-12011.
- Kaira, K., Sunose, Y., Arakawa, K., Ogawa, T., Sunaga, N., Shimizu, K., Tominaga, H., Oriuchi, N., Itoh, H., Nagamori, S., Kanai, Y., Segawa, A., Furuya, M., Mori, M., Oyama, T., & Takeyoshi, I. (2012) *Br. J. Cancer*, **107**, 632-638.

著者寸描

●永森収志 (ながもり しゅうし)



大阪大学大学院医学研究科生体システム薬理学准教授. 博士 (農学).

■略歴 東京農工大学農学部卒業. 東京大学大学院博士課程修了. UCLA 博士 Associate, Howard Hughes Medical Institute Associate 等を経て, 2007 年大阪大学大学院医学研究科助教. 13 年より現職.

■研究テーマと抱負 生化学的手法によるトランスポーターの機能と構造の解析,

およびトランスポーターの網羅的定量解析による生理機能の理解. トランスポーターを標的とした創薬研究. トランスポーターを通して生命現象にアプローチしていきたい.

■趣味 体を動かすこと.