

【目的】 LAT1 はがん微小環境で見られる低酸素、飢餓状態などのストレスによって誘導される中性アミノ酸トランスポーターであり、種々の必須アミノ酸を細胞内外へ輸送している。我々はこれまでの研究の中で炎症性因子にさらされた内皮細胞にて LAT1 が誘導されること、LAT1 阻害薬 JPH203 が炎症接着分子 VCAM-1 の誘導を転写レベルで阻害し、内皮活性化を抑制することを見出した。内皮活性化は多くの遺伝子発現変化をともなうが、そのなかの炎症性サイトカインによる炎症接着分子の誘導はがんの生着、浸潤に必須であることが知られている。以上の背景から、本研究では LAT1 を介した内皮活性化機序を分子レベルで検討し、LAT1 阻害ががん転移においてどのように寄与するかについて明らかにすることを目的とした。

【方法】 LAT1 を介した内皮活性化機序を分子レベルで明らかにするため、LAT1 阻害薬を前処理した臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、① DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析、② シグナル伝達分子のリン酸化抗体を用いたウェスタンブロッティング、③ H3K4me3、H3K27ac 抗体を用いた ChIP-seq 解析を行った。LAT1 阻害ががん転移においてどのように寄与するかを明らかにするため、LAT1 阻害薬を前投与したマウスに B16F10 メラノーマを静脈投与し、血行性転移モデルを作成することで検討を行った。

【結果】 HUVEC を用いた DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析、ChIP-seq によるヒストン修飾解析から、LAT1 阻害でストレス応答性の転写因子である ATF4、CHOP が誘導されること、また抗酸化因子である NQO1、SQSTM1、FTH1 が誘導されることから、それら共通の発現調節因子である NRF2 の関与が示唆された。B16F10 メラノーマを用いた血行性がん転移モデルでは、LAT1 阻害により有意に肺へのがん転移が抑制されることが認められた。その抑制はがん転移初期段階での内皮活性化の抑制によると考えられた。

LAT1 阻害薬による B16F10 メラノーマ肺転移の抑制

