

<p>34 アミノ酸トランスポーターによる薬剤耐性獲得分子機序</p>	<p>齊藤 康弘</p>
-------------------------------------	--------------

【目的】 日本において乳がんは罹患率ならびに死亡率ともに非常に高い疾患である。乳がんは特徴的な遺伝子発現によりエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳がん、HER2 陽性乳がん、Basal 型乳がんの大きく三つに分類される。中でも ER 陽性乳がん細胞は乳がん全体のおよそ 80% を占める。ER 陽性乳がん患者は治療の過程においてホルモン療法が適用されるが、ER 陽性乳がん患者の内およそ 20~30% の患者ではホルモン療法に対して耐性が認められる。ホルモン療法に用いられる ER を直接阻害するタモキシフェンは非常に有効な薬であるが、一部の乳がん患者では耐性が認められる。これまでに我々は ER 陽性乳がん細胞において細胞極性タンパク質 LLGL2 が過剰発現しており、アミノ酸トランスポーターである SLC7A5 の細胞膜局在を制御していることを明らかにした。また、SLC7A5 の過剰発現がタモキシフェン耐性獲得に関与していることから、本研究ではタモキシフェン耐性獲得における SLC7A5 の機能的役割ならびにその分子機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】 SLC7A5 過剰発現によるタモキシフェン耐性獲得機序を明らかにするため、SLC7A5 過剰発現細胞における質量分析装置を用いたメタボローム解析を行った。SLC7A5 過剰発現により細胞内濃度の上昇が認められたアミノ酸に対してタモキシフェン耐性獲得の評価を行った。

【結果】 メタボローム解析により SLC7A5 過剰発現は必須アミノ酸であるフェニルアラニン、トリプトファン、ロイシン、チロシン、バリン、ヒスチジン、メチオニン、イソロイシンの細胞内濃度を上昇させることが明らかとなった。タモキシフェン耐性獲得における八つのアミノ酸の機能を明らかにするため、それぞれのアミノ酸を過剰に添加し、タモキシフェン存在下の増殖能を検討したところ、単独のアミノ酸ではタモキシフェン耐性獲得は認められなかった。また、八つのアミノ酸をそれぞれ培地中から取り除き、同様にタモキシフェン存在下での増殖能を検討したところ、いずれのアミノ酸もタモキシフェン耐性獲得において重要であることが示唆された。

LLGL2-SLC7A5 経路による ER 陽性乳がん細胞の増殖機構

