

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06931

研究課題名(和文) アミノ酸トランスポーターを起点とし腫瘍血管新生に寄与するシグナル経路の解明

研究課題名(英文) Amino acid signaling in the downstream of endothelially expressed amino acid transporter LAT1 that contributes to tumor angiogenesis

研究代表者

大垣 隆一 (Ohgaki, Ryuichi)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20467525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞特異的に高発現するアミノ酸トランスポーターとして知られるLAT1が、意外にも腫瘍血管内皮細胞においても高発現することに着目し、腫瘍血管新生に対する寄与の有無の検証と分子機構の解明に取り組んだ。その成果として、血管内皮LAT1を標的とすることで、血管形成抑制を機序とする腫瘍増大抑制効果が得られることを示した。また、血管内皮細胞内において、LAT1が司るアミノ酸シグナルと、VEGF-A下流の血管新生誘導シグナル間のクロストークの存在を明らかにした。血管内皮細胞におけるアミノ酸トランスポーターとアミノ酸シグナルの機能の理解を進展させ、新たな抗血管新生療法の提唱にも繋がる重要な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞へ必須アミノ酸を取込むタンパク質のアミノ酸トランスポーターLAT1は、その機能を抑制することでがんを兵糧攻めに出来ることから、新しい抗がん薬の標的として注目されている。本研究は、がん細胞以外に、がん組織内の血管を形成する内皮細胞にもLAT1が存在し、新たな血管の形成(血管新生)に寄与することを示した。また、アミノ酸と血管新生制御機構との機能的な関連性を分子レベルで示した。腫瘍内の血管は、栄養の供給や老廃物の排出を通して、がんの増殖や進展に重要な寄与をしており、現在、血管新生を抑制する抗血管新生療法が実用化されている。本研究の成果は、新しい抗血管新生療法の提唱に繋がることも期待される。

研究成果の概要(英文)：We found that a cancer cell-type amino acid transporter LAT1 is highly expressed not only in cancer cells but also in tumor-associated vascular endothelium. Based on this unexpected observation, we hypothesized the functional involvement of endothelial LAT1 in tumor angiogenesis. In this study, we tried to establish LAT1 as a novel player in tumor angiogenesis and to elucidate the underlying molecular mechanisms. As a result, we showed that tumor growth can be inhibited by targeting the vascular endothelial LAT1 through the suppression of tumor blood vessel formation. We also clarified the existence of a crosstalk between the signaling of amino acids in the downstream of LAT1 and that of a major pro-angiogenic factor VEGF-A in vascular endothelial cells. This study revealed important roles of endothelial amino acid transporter and amino acid signaling in tumor angiogenesis. The obtained results hold significant implications for the development of novel anti-angiogenic therapies.

研究分野：薬理学・生化学・細胞生物学

キーワード：アミノ酸 トランスポーター LAT1 腫瘍血管新生 シグナル伝達 血管内皮細胞 抗悪性腫瘍薬 mTORC1

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸トランスポーターLAT1 (L-type amino acid transporter 1, SLC7A5) は、殆どの必須アミノ酸を含む、大型中性側鎖アミノ酸を選択的に輸送するトランスポーターである。正常組織におけるLAT1の発現は、血液脳関門、胎盤、精巣等の一部の臓器や組織に限定的である。一方で、がんにおいては、由来臓器の種類を問わずLAT1の発現が顕著に亢進していることが知られている。LAT1は、いわば「がん細胞型アミノ酸トランスポーター」として高い増殖能に寄与しており、その発現は幾つかのがん種において独立した予後不良因子としても報告されてきた。実際に、LAT1のアミノ酸輸送機能の障害、あるいは発現抑制によって、がん細胞の増殖が抑制され、高い抗腫瘍効果が得られることが、様々な前臨床モデルにおいて実証されてきた。そのためLAT1は、がん治療の新たな標的分子として注目され、国内外で選択的阻害薬の開発研究が盛んに進められている。一部のLAT1阻害薬については現在、抗悪性腫瘍薬としての臨床試験が国内で進行中である。

我々は、ヒト膵がん病理切片を対象にLAT1の免疫組織染色を実施した際、意外なことにLAT1が、がん細胞のみならず腫瘍間質の血管内皮細胞にも高発現していることを見出した。それに対して、正常膵臓組織の内皮細胞にはLAT1の発現は見られなかった。このような腫瘍血管内皮におけるLAT1の高発現は、ヒト膵がん由来細胞株MIA PaCa-2を免疫不全マウスの皮下に移植して作製したゼノグラフト腫瘍モデルにおいても確認された。さらに、LAT1阻害薬は、ヒト臍帯静脈内皮細胞HUVECを用いた遊走・浸潤・チューブ形成アッセイ等の各種*in vitro*血管新生アッセイ、マウス大動脈リングアッセイやマトリゲルプラグアッセイなどの*ex/in vivo*の血管新生アッセイ系において、顕著な血管新生抑制効果を示した。以上の結果は、従来注目されてきたがん細胞に加えて、腫瘍血管内皮細胞においてもLAT1の発現が亢進すること、また、腫瘍血管内皮細胞のLAT1は、血管新生を通して腫瘍増大に寄与していることを示唆している。しかしながら、その因果関係は充分に実証されておらず、また、関与する分子機構の詳細も不明のままであった。

2. 研究の目的

本研究は、腫瘍血管内皮細胞に発現するLAT1の血管新生への寄与を実証するとともに、腫瘍血管内皮細胞におけるLAT1発現亢進の機序について明らかにすることで、抗血管新生療法の新たな標的としての重要性を示すことを目的とした。また、LAT1が血管新生に関与する分子機構について、血管内皮細胞内のシグナル経路の観点から解明を試みた。近年、アミノ酸は、タンパク質合成やATP合成などの反応基質であるのみならず、多様な細胞機能の制御を司ることが明らかになり、シグナル分子としての機能の解明が急速に進んでいる。本研究では、内皮細胞のLAT1下流において、血管新生を制御しているアミノ酸シグナル経路の存在を想定して、その同定を試みた。

3. 研究の方法

(1) 腫瘍血管内皮細胞におけるLAT1の発現亢進

研究開始までに実施した解析では、腫瘍組織内の血管内皮LAT1の発現亢進は、ヒト膵がん病理切片、およびヒト膵がん由来細胞株MIA PaCa-2ゼノグラフト腫瘍モデルにおいてのみ確認されていた。この現象の普遍性について検討するため、多検体のヒト膵がん病理組織から作製した腫瘍組織アレイ、ヒト肺がん由来細胞株H520を免疫不全マウス皮下に移植して作製したゼノグラフト腫瘍モデル、マウスメラノーマB16-F10細胞をC57BL/6Jマウス皮下に移植した同種同所移植腫瘍モデルを対象にして腫瘍血管内皮細胞におけるLAT1の発現を解析した。発現の評価は、LAT1と血管内皮マーカーCD31またはCD34の免疫組織染色によりおこなった。

(2) *Ex/in vivo* 血管新生アッセイにおける血管内皮LAT1の発現と寄与

研究開始までに実施した解析では、*ex vivo* マウス大動脈リングアッセイや、*in vivo* マトリゲルプラグアッセイといった血管新生アッセイにおいて、LAT1阻害薬JPH203による顕著な血管新生抑制効果を見出していた。本研究では、これらの血管新生アッセイで誘導される、血管様構造の内皮細胞におけるLAT1の発現を検討するため、LAT1と血管内皮マーカーに対する抗体を用いて、マウス大動脈リングのホールマウント免疫染色および、マトリゲルプラグ切片の免疫染色を実施した。また新たに、遺伝学的手法を用いることで、血管内皮LAT1の血管新生への寄与の実証を試みた。薬剤誘導型LAT1コンディショナルノックアウトマウス(LAT1CKOマウス)として、全身性にリバーステトラサイクリントランスアクトベーター3(rtTA3)を発現するCAG-rtTA3マウス¹、Tetオペレーター配列下でCreリコンビナーゼを発現するTetO-Creマウス²と、*Lat1*遺伝子の第3エクソンをloxP配列で挟んだ*Lat1-flox*マウスを交配させたドキシサイクリン誘導型LAT1CKOマウスを用いた。また、血管内皮特異的にCreリコンビナーゼを発現するTek-Creマウス³と、*Lat1-flox*マウスを交配して作製した血管内皮特異的LAT1CKOマウスを用いた。これらの2系統のマウスを用いて、*ex vivo* マウス大動脈リングアッセイを実施した。

(3) 腫血管内皮細胞 LAT1 を標的とした血管形成抑制作用と腫瘍増大抑制効果の実証

In vivo マウス腫瘍モデルを用いて、血管内皮 LAT1 を標的とした血管形成抑制作用と、それによる腫瘍増大抑制効果を検討した。ヒト膵がん由来細胞株 MIA PaCa-2 を免疫不全マウス皮下に移植して作製したゼノグラフト腫瘍モデルに対して、LAT1 阻害薬 JPH203 (25 mg/kg/day) の尾静脈投与をおこなった。十分な腫瘍増大抑制効果が認められる条件下において、腫瘍組織切片を作製し、対照群と投与群の間で血管内皮マーカー CD34 の免疫組織染色による腫瘍組織内血管密度の比較解析をおこなった。また、血管内皮特異的 LAT1 CKO マウス (C57BL/6J マウス背景) の皮下に、マウスメラノーマ B16-F10 細胞を移植した同種同所移植腫瘍モデルを作製した。対照マウスとの比較において、血管内皮 LAT1 の欠損が腫瘍増大抑制効果に与える影響を検討するとともに、血管を FITC-Dextran で蛍光標識したうえで組織切片を作製して腫瘍組織内の血管密度の比較解析を実施した。

(4) VEGF-A/FGF-2 による血管内皮 LAT1 の発現誘導

LAT1 が血管内細胞において発現亢進する機序について検討した。*In vitro* 血管新生アッセイに用いた HUVEC は正常血管内皮の初代培養ではあるが、意外なことに LAT1 の発現が mRNA およびタンパク質レベルで認められた。HUVEC の培養に用いる培地中には、主要な血管新生誘導因子 VEGF-A と塩基性線維芽細胞増殖因子 FGF-2 が含まれており、これらが LAT1 の発現に寄与していることが示唆された。そこで、HUVEC における LAT1 の発現について、両因子の寄与をリアルタイム PCR 法とウエスタンブロット法により検証した。

(5) VEGF-A 依存的血管新生関連シグナルと LAT1 の関連

上記(2)の *ex/in vivo* 血管新生アッセイおよび、研究開始までに HUVEC を用いて実施していた一連の *in vitro* 血管新生アッセイでは、いずれも血管新生誘導刺激として、血管内皮増殖因子 VEGF-A が用いられており、LAT1 によるアミノ酸輸送と VEGF-A 下流の血管新生関連シグナル経路との関連が示唆された。そこで、*in vitro* 血管新生アッセイと同様の実験条件下で HUVEC を VEGF-A 刺激した後、VEGF-A の受容体チロシンキナーゼ VEGFR2 下流の血管新生関連シグナル経路について、主要な因子群のリン酸化状態をウエスタンブロット法により解析した。siRNA による LAT1 の遺伝子ノックダウン、あるいは LAT1 阻害薬 JPH203 による処理を併せておこない、LAT1 の寄与を検討した。

4. 研究成果

(1) 腫瘍血管内皮細胞における LAT1 の発現亢進

ヒト膵がん組織アレイを用いた免疫組織染色では、全 75 検体の膵がん組織スポットのうち、81.4%で血管内皮における LAT1 の発現を確認した(うち 34.7%は中から低レベルの発現、46.7%は高レベルの発現)。一方で、全 20 検体の正常膵臓組織スポットのうち、血管内皮における LAT1 の発現が見られたものは 25.0%にとどまった(うち 20.0%は中から低レベルの発現、5.0%は高レベルの発現)(図 1)。ヒト膵がん由来細胞株 H520 を免疫不全マウス皮下に移植して作製したゼノグラフト腫瘍モデル、マウスメラノーマ B16-F10 細胞を C57BL/6J マウス皮下に移植した同種同所移植腫瘍モデルのいずれにおいても、腫瘍血管内皮細胞において LAT1 の発現が確認された。それに対して、免疫不全マウスの正常組織の血管内皮細胞では LAT1 の発現は見られなかった。

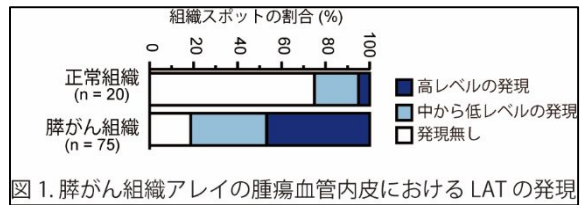


図 1. 膵がん組織アレイの腫瘍血管内皮における LAT1 の発現

(2) *Ex/in vivo* 血管新生アッセイにおける血管内皮 LAT1 の発現と寄与

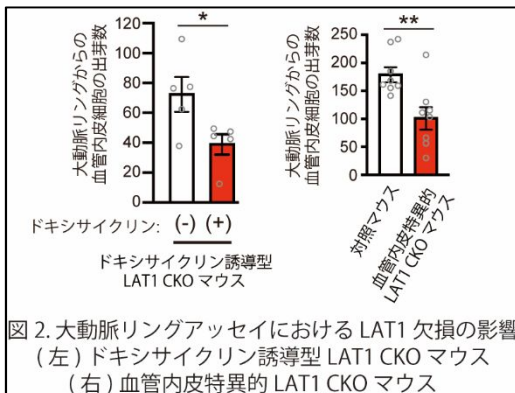


図 2. 大動脈リングアッセイにおける LAT1 欠損の影響 (左) ドキシサイクリン誘導型 LAT1 CKO マウス (右) 血管内皮特異的 LAT1 CKO マウス

Ex vivo マウス大動脈リングアッセイのホールマウント免疫染色では、大動脈リングから出芽した血管内皮細胞において LAT1 の発現が確認された。また、マトリゲルプラグ切片の免疫染色においても、プラグ内に形成された血管構造の内皮細胞に LAT1 の発現が見られた。ドキシサイクリン誘導型 LAT1 CKO マウスと血管内皮特異的 LAT1 CKO マウスを用いた *ex vivo* マウス大動脈リングアッセイでは、遺伝子欠損による LAT1 の発現低下が、リアルタイム PCR 法によって期待通りに確認された。また、これらの LAT1 CKO マウスでは、大動脈リングからの血管内皮細胞の出芽数が優位に減少した(図 2)。

(3) 腫瘍血管内皮細胞 LAT1 を標的とした血管形成抑制作用と腫瘍増大抑制効果の実証

LAT1 阻害薬 JPH203 の尾静脈投与は、ヒト膵がん由来細胞株 MIA PaCa-2 を免疫不全マウス皮

下に移植して作製したゼノグラフト腫瘍モデルの増大を顕著に抑制した。この時、JPH203 投与群の腫瘍組織では、単位面積あたりの血管内皮マーカーCD34 陽性の血管数が対照群に比べて半減していた。加えて、血管内皮特異的 LAT1 CKO マウスの皮下に、マウスメラノーマ B16-F10 細胞を移植した同種同所移植腫瘍モデルにおいても、対照マウスとの比較において有意な腫瘍増大抑制効果が見られた。腫瘍内血管密度の解析では、FITC-Dextran で標識された血管面積も有意に減少していた (図 3)。

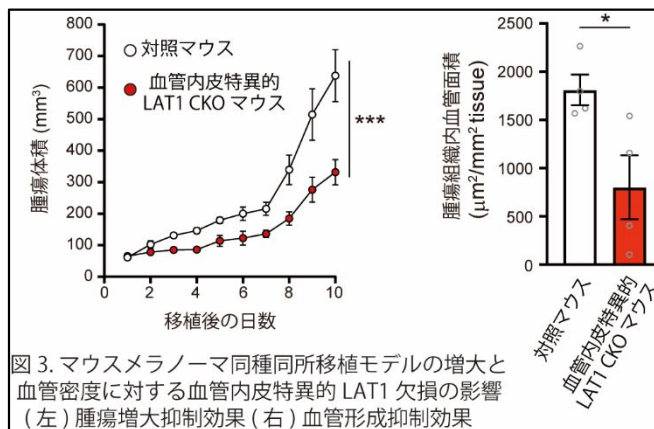


図 3. マウスメラノーマ同種同所移植モデルの増大と血管密度に対する血管内皮特異的 LAT1 欠損の影響 (左) 腫瘍増大抑制効果 (右) 血管形成抑制効果

(4) VEGF-A/FGF-2 による血管内皮 LAT1 の発現誘導

HUVEC を、VEGF-A あるいは FGF-2 で刺激したところ、刺激 2 時間後の時点でおおよそ 2 倍程度の LAT1 mRNA の発現誘導が確認された。また、VEGF-A と FGF-2 の両方で刺激することで相加的な効果 (3~4 倍の発現誘導) が得られた。この mRNA レベルでの発現誘導は少なくとも刺激 16 時間後まで有意であり、8 時間後と 24 時間後の時点においては、タンパク質レベルでの有意な LAT1 の発現量増加 (いずれも 1.5 倍程度) も確認された。

(5) VEGF-A 依存的血管新生関連シグナルと LAT1 の関連

VEGF-A 刺激後の HUVEC では、VEGFR2 下流の血管新生関連シグナル経路の主要因子のリン酸化レベルが軒並み上昇していた。それらの因子群の中で、LAT1 阻害薬 JPH203 は、リボソームタンパク質 S6 キナーゼ (p70S6K) およびリボソーム S6 タンパク質 (S6) のリン酸化をほぼ完全に抑制した (図 4)。また、ノックダウンによる LAT1 の発現抑制も同様の効果を示した。このことから、LAT1 によるアミノ酸の取り込みは、VEGF-A 刺激依存的なセリンスレオニンキナーゼ複合体 mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) の活性化に必須であることが示された。mTORC1 は VEGFR2 の下流で Akt 依存的な活性化を受けることが知られているが、興味深いことに、LAT1 阻害薬 JPH203 および LAT1 ノックダウンは Akt のリン酸化には影響を与えなかった。

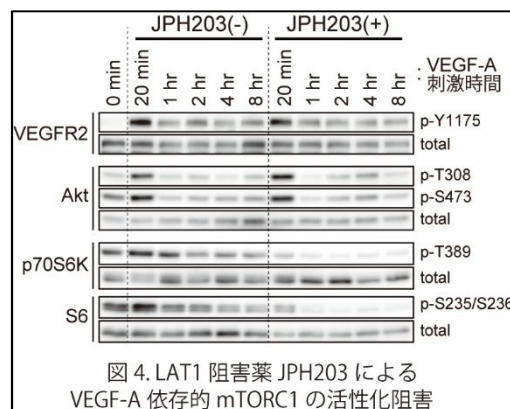


図 4. LAT1 阻害薬 JPH203 による VEGF-A 依存的 mTORC1 の活性化阻害

(6) まとめ

本研究により、腫瘍血管内皮細胞における LAT1 の発現は、膵臓がん組織において一般的な現象であることが明らかとなった。また、マウス腫瘍モデルの解析結果は、がん種を越えて広く観察される現象であることを強く示唆している。加えて、腫瘍血管内皮細胞の LAT1 を標的とする血管新生抑制作用によって、腫瘍増大抑制効果が得られることを明らかにした。以上により、LAT1 は血管新生療法の新たな標的としても潜在的な価値を有することが示された。現在、抗悪性腫瘍薬として開発中の LAT1 阻害薬は、「腫瘍細胞のアミノ酸取り込み抑制による細胞増殖抑制」と、「血管内皮細胞の遊走阻害による腫瘍血管新生の抑制」という複合的作用機序を持った新しいクラスの抗がん薬となることが期待される。

LAT1 が血管新生に関与するメカニズムとして、LAT1 の発現亢進に対する VEGF-A あるいは FGF-2 といった血管新生誘導因子の寄与を示唆する結果を得た。その機序としては、腫瘍組織内の低酸素環境が引き金となって腫瘍細胞から放出されるこれらの血管新生誘導因子が、周辺の内皮細胞に作用して LAT1 発現を上昇させ、結果として血管新生が誘導される可能性が考えられる。さらに、LAT1 によるアミノ酸の取り込みが、血管新生誘導因子 VEGF-A 依存的な血管新生関連細胞内シグナル経路のうち特に mTORC1 の活性化に必須であることを明らかにした。LAT1 阻害薬および LAT1 遺伝子ノックダウンは、VEGF-A の受容体チロシンキナーゼ VEGFR2 下流の Akt のリン酸化には影響することなく mTORC1 の活性化を抑制した。したがって、LAT1 は受容体チロシンキナーゼ-ホスファチジルイノシトール三リン酸キナーゼ-Akt を介する経路とは異なる仕組みで mTORC1 の活性化に寄与しているものと考えられる。詳細については今後の解析が待たれるところであるが、LAT1 を起点としたアミノ酸シグナルは、Regulator-Rag 複合体を介して、mTORC1 をリソソーム膜へとリクルートすることで活性化に寄与することが想定される⁴。

【引用文献】

1. Premrsritur PK, Dow LE, Kim SY, Camiolo M, Malone CD, Miething C, et al. A rapid and scalable system

for studying gene function in mice using conditional RNA interference. **Cell**. 2011;145:145–58.

2. Perl AKT, Wert SE, Nagy A, Lobe CG, Whitsett JA. Early restriction of peripheral and proximal cell lineages during formation of the lung. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2002;99:10482–7.

3. Kisanuki YY, Hammer RE, Miyazaki J ichi, Williams SC, Richardson JA, Yanagisawa M. Tie2-Cre transgenic mice: a new model for endothelial cell-lineage analysis in vivo. **Dev Biol**. 2001;230:230–42.

4. Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. **Nat Rev Mol Cell Biol**. 2020;21:183–203.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Okanishi Hiroki, Ohgaki Ryuichi, Okuda Suguru, Endou Hitoshi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 112
2. 論文標題 Proteomics and phosphoproteomics reveal key regulators associated with cytostatic effect of amino acid transporter LAT1 inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 871 ~ 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Quan Lili, Ohgaki Ryuichi, Hara Saori, Okuda Suguru, Wei Ling, Okanishi Hiroki, Nagamori Shushi, Endou Hitoshi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 39
2. 論文標題 Amino acid transporter LAT1 in tumor-associated vascular endothelium promotes angiogenesis by regulating cell proliferation and VEGF-A-dependent mTORC1 activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-020-01762-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Jin Chunhuan, Wei Ling, Ohgaki Ryuichi, Tominaga Hideyuki, Xu Minhui, Okuda Suguru, Okanishi Hiroki, Kawamoto Yasuharu, He Xin, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 375
2. 論文標題 Interaction of Halogenated Tyrosine/Phenylalanine Derivatives with Organic Anion Transporter 1 in the Renal Handling of Tumor Imaging Probes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 451 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.000235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Lee Yongchan, Wiriyasermkul Pattama, Jin Chunhuan, Quan Lili, Ohgaki Ryuichi, Okuda Suguru, Kusakizako Tsukasa, Nishizawa Tomohiro, Oda Kazumasa, Ishitani Ryuichiro, Yokoyama Takeshi, Nakane Takanori, Shirouzu Mikako, Endou Hitoshi, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu, Nureki Osamu	4. 巻 26
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the human L-type amino acid transporter 1 in complex with glycoprotein CD98hc	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 510 ~ 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-019-0237-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 西窪 航、大垣 隆一、岡西 広樹、奥田 傑、金井 好克
2. 発表標題 遊離アミノ酸量の定量的経時変化解析によるアミノ酸トランスポーター阻害効果の検討
3. 学会等名 第137回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chunhuan Jin、Ling Wei、Ryuichi Ohgaki、Suguru Okuda、Minhui Xu、Hiroki Okanishi、Shushi Nagamori、Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Development of tumor-specific compounds avoiding renal uptake for PET imaging and targeted -therapy
3. 学会等名 第138回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryuichi Ohgaki、Lili Quan、Suguru Okuda、Hiroki Okanishi、Shushi Nagamori、Hitoshi Endou、Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Amino acid transporter LAT1 is upregulated in tumor-associated vascular endothelial cells and plays essential roles in tumor angiogenesis by promoting proliferation and regulating VEGF-A-dependent pro-angiogenic mTORC1 activation
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Lili Quan、Ryuichi Ohgaki、Suguru Okuda、Shushi Nagamori、Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Expression of amino acid transporter LAT1 in the endothelial cells of tumor tissues and its contribution to angiogenesis
3. 学会等名 第135回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 劉 星明、大垣 隆一、岡西 広樹、奥田 傑、金井 好克
2. 発表標題 Identification of miRNA regulating the expression of cancer-type amino acid transporter LAT1: its potential as an antionco-miRNA
3. 学会等名 第136回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lili Quan, Ryuichi Ohgaki, Suguru Okuda, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Suppression of LAT1 in endothelial cells of tumor tissues exhibits an anti-angiogenesis effect
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西窪 航、大垣 隆一、岡西 広樹、奥田 傑、金井 好克
2. 発表標題 Time-course analysis of the changes in intracellular amino acid concentrations and amino acid-related signaling pathways in cancer cells induced by the inhibition of cancer-type amino acid transporter LAT
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 全 麗麗、大垣 隆一、奥田 傑、永森 収志、遠藤 仁、金井 好克
2. 発表標題 腫瘍間質血管内皮細胞に発現するアミノ酸トランスポーターLAT1の阻害による血管新生抑制効果
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大垣隆一
2. 発表標題 腫瘍血管内皮細胞における必須アミノ酸 トランスポーターの発現亢進と血管新生への寄与
3. 学会等名 第2回 がん代謝研究会若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大垣隆一
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターによる多様な細胞機能制御と創薬標的としての意義
3. 学会等名 第393回 大阪大学臨床栄養研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuichi Ohgaki
2. 発表標題 Upregulation of an amino acid transporter LAT1 in tumour-associated blood vessels and its contribution to angiogenesis
3. 学会等名 Australia Japan Medical Research Symposium September 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大垣隆一
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるアミノ酸トランスポーターLAT1の発現と腫瘍血管新生への寄与
3. 学会等名 第13回 トランスポーター研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Lili Quan, Ryuichi Ohgaki, Suguru Okuda, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in endothelial cells of tumor vessels contributes to tumor angiogenesis
3. 学会等名 18th World congress of basic and clinical pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大垣隆一、金井好克
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターを介した代謝制御と細胞機能制御
3. 学会等名 第72回 日本栄養・食糧学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん治療剤	発明者 金井 好克、大垣 隆一、遠藤 仁、鈴木 登紀子	権利者 ジェイファーマ株式会社、国立大学法人大阪大
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-187983	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	奥田 傑 (Okuda Suguru) (50511846)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究協力者	岡西 広樹 (Okanishi Hiroki) (70792589)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------