

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19404

研究課題名（和文）アミノ酸アベイラビリティによる代謝制御を担うトランスメンブランシグナル機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the transmembrane signal mechanism responsible for metabolic control by amino acid availability

研究代表者

金井 好克（Kanai, Yoshikatsu）

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60204533

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：栄養供給量に応じて適切にタンパク質合成を進行させるためには、使用し得るアミノ酸量をモニターし、遺伝子発現とタンパク質合成を調節する必要がある。これまで、細胞内アミノ酸濃度を感知して、タンパク質合成を担うmTORC1へシグナルを伝える細胞内センサーが報告されている。これに対して本研究は、細胞外のロイシンに反応してmTORC1を活性化する細胞膜型アミノ酸センサーの存在を示した。さらに、その特異的なアゴニストを見出し、その存在に確証を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、特異的なアゴニストを見出し、細胞膜アミノ酸センサーの存在に確証を与えたものである。これまで研究されてきた細胞内アミノ酸センサーは、細胞内アミノ酸濃度を恒常的に保つフィードバック制御を担うのに対し、細胞膜センサーは、細胞外のアミノ酸濃度を感知し、アミノ酸アベイラビリティに応じてタンパク質合成を制御するフィードフォワード制御を担うものと想定される。本研究の成果は、アミノ酸シグナル研究に大きな進展をもたらし、情報受容・伝達機構の新たな領域を開拓するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to progress protein synthesis appropriately according to the amount of nutrients supplied, it is necessary to monitor the amount of available amino acids and regulate gene expression and protein synthesis. So far, intracellular sensors have been reported that sense intracellular amino acid concentrations and transmit signals to mTORC1, which is responsible for protein synthesis regulation. In contrast, this study has demonstrated the existence of a plasma membrane-type amino acid sensor that activates mTORC1 in response to extracellular amino acids. Furthermore, we have found a specific agonist and confirmed the existence of a plasma-membrane amino acid sensor.

研究分野：薬理学

キーワード：アミノ酸 輸送体 受容体 シグナル情報伝達

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

栄養供給量に応じて適切にタンパク質合成を進行させることは、細胞の生存にとって必須の要請であり、そのためには、使用し得るアミノ酸量を検知して、転写・翻訳を制御する必要がある。アミノ酸は、生体にとって必須の栄養素としてタンパク質合成など多くの生化学反応の基質として使われるとともに、アミノ酸自身がシグナル分子としての機能を有し、転写・翻訳制御や細胞の多様な代謝応答・機能制御に寄与している。しかし、そのセンシングとシグナル機構およびアミノ酸による細胞代謝制御の全容は明らかになっていない。「アミノ酸センサー」は、特定のアミノ酸と特定の親和性で結合し、アミノ酸濃度情報を、細胞内シグナル経路へと連結し得るリン酸化シグナルへと変換する分子(あるいは分子複合体)と定義される。その作動のダイナミックレンジは、生理的なアミノ酸濃度の変動幅に鋭敏に応答できるものでなくてはならない。これまでのアミノ酸センシングとシグナル機構の研究において、主に腫瘍細胞株が用いられ、細胞内でロイシン等と結合し、細胞のアミノ酸応答を担うセリン/スレオニンキナーゼ複合体 mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) へとシグナルを伝達するセンサー分子が同定されている(細胞内ロイシンセンサー-Sestrin2、細胞内アルギニンセンサー-CASTOR1: *Science* 2016;351:43-8, *Cell* 2016;165:153-64)。これは、細胞内のアミノ酸濃度をモニターし、必要に応じてオートファジーを動員する等で細胞内アミノ酸濃度の恒常性を維持するフィードバック機構を形成するものである。しかし、細胞内でのアミノ酸濃度の感知のみでは不十分であり、これに加えて、細胞外のアミノ酸濃度を感知し、アミノ酸アベイラビリティに即応して、細胞内アミノ酸代謝機能を前向きに制御するフィードフォワード制御も存在する可能性が想定されてきた。

2. 研究の目的

研究代表者らは、治療薬のシーズとしてアミノ酸トランスポーター阻害薬を創製する研究を行ってきたが、得られたアミノ酸トランスポーター阻害薬を用いて種々の培養細胞でロイシンによる mTORC1 活性化を検討する実験の過程で、一部の細胞株では、細胞内のアミノ酸感知では説明できない事例があることがわかり、細胞のアミノ酸感知機構の多様性を研究する材料が得られた。すなわち、HeLaS3 細胞等の多くの細胞では、ロイシンによる mTORC1 活性化が、細胞へのロイシン取り込みを担うアミノ酸トランスポーター-LAT1 (L-type amino acid transporter 1; SLC7A5) を阻害する BCH (2-aminobicyclo [2.2.1]heptane-2-carboxylic acid) により抑制されることから、アミノ酸は細胞内で感知され、細胞内センサーを介して mTORC1 が活性化されたものと想定される。これに対して HEK293T 細胞では、ロイシンによる mTORC1 活性化が BCH によって影響を受けないことが見出されたことから、この細胞ではロイシンが細胞内に取り込まれずに感知されるものと想定される。この細胞において、細胞膜上でのアミノ酸濃度の感知機構の存在が示唆される。このような予備的観察に基づき、本研究は、多くのアミノ酸のなかでも特に mTORC1 を選択的に活性化することが知られるロイシンに焦点を絞り、アミノ酸アベイラビリティによる代謝制御を担うトランスメンブランシグナル機構を明らかにすることを目的として行った。

3. 研究の方法

(1) アミノ酸刺激による mTOR シグナル系への影響の検討

HeLaS3 細胞は 5.0×10^5 cells/10cm dish で撒き MEM (10%FBS) 培地で、HEK293T 細胞は 5.0×10^5 cells/10cm dish で撒き DMEM (10%FBS) 培地で 48 時間培養し、その後 16 時間の血清飢餓処理(0%FBS)を行った。さらに Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline (DPBS) で 2 時間培養してアミノ酸血清飢餓処理を行い、続いてアミノ酸刺激培地にかえて 2 時間培養した。アミノ酸刺激培地は、アミノ酸除去 MEM 培地を基本とし(図 1 の lane 1: アミノ酸なし)、それにロイシン以外の MEM 培地のアミノ酸(AAs)を加えたもの(lane 2: AAs)、AAs 以外にさらにロイシン(100 μ M)を加えたもの(lane 3: AAs + Leu)、AAs 以外にさらにロイシンを加えたものにさらに LAT 1 阻害薬 KYT-0353 30 μ M を加えたもの(lane 4: AAs + Leu + KYT-0353)、lane 3 でロイシンの代わりにロイシンチル化誘導体(M-Leu)(100 μ M)を加えたもの(lane 5: AAs + M-Leu)、lane 4 でロイシンの代わりに M-Leu(100 μ M)を加えたもの(lane 6: AAs + M-Leu + KYT-0353)を用いた。アミノ酸刺激培地で刺激後、洗浄して細胞融解し、抗リン酸化 p70S6 kinase 抗体および抗リン酸化 S6 タンパク質抗体を用いてウェスタンブロットを行った。

(2) 網羅的リン酸化プロテオーム解析および網羅的比較定量プロテオーム解析

網羅的リン酸化プロテオミクス、網羅的比較定量プロテオミクスおよび得られたプロテオームデータのインフォマティクス解析に関しては、Okanishi H et al., *Cancer Sci.* 2021; 112: 871-883 に記載の方法にしたがって行った。

4. 研究成果

(1) アミノ酸を感知するトランスメンブランシグナル機構の検討

「研究の目的」で述べたように、細胞外のアミノ酸は、アミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれて感知され mTORC1 のリン酸化に反映される経路と、細胞膜上の何らかの受容体で感知され mTORC1 のリン酸化に反映される経路が存在すると想定される。この想定を検証するため、アミノ酸トランスポーターLAT1 特異的な阻害薬である KYT-0353 を用いて検討した。これまでの研究では、アミノ酸取り込み阻害薬として上記の BCH が使用されてきたが、BCH は特異性が低く LAT1 以外の複数のトランスポーターを阻害すること、さらに BCH は、実際はトランスポーターの基質でありトランスポーターを介して取り込まれ、細胞内でシグナル系への何らかの影響を及ぼす可能性が否定できないこと、加えて BCH は、交換輸送体 (exchanger) である LAT1 に取り込まれる際に細胞内からグルタミン等のアミノ酸を細胞外に放出させるため、細胞内のアミノ酸組成の変動や、放出されたアミノ酸の細胞外からの作用が生じる可能性があること等の理由から、本研究では、LAT1 によって輸送されず、特異的な阻害薬であることが確立されている KYT-0353 を用いて検討した。その結果を図 1 に示す。

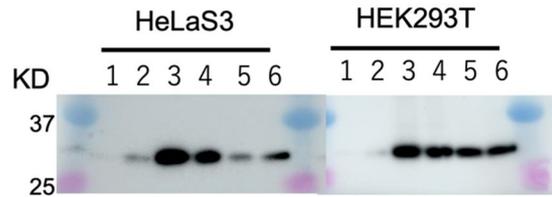


図 1: アミノ酸刺激による S6 タンパク質のリン酸化の変動

図 1 の実験は、HeLaS3 細胞および HEK293T 細胞において、「研究の方法」(1) に記載の方法に従いロイシン刺激を行い、ロイシン刺激に対する KYT-0353 の効果を、抗リン酸化 S6 タンパク質抗体を用いたウェスタンブロットで比較したものである。HeLaS3 細胞においては、ロイシン刺激により上昇した S6 タンパク質のリン酸化は KYT-0353 によって強く抑制された (lane 3 と 4 の比較)。これに対して、HEK293T 細胞においては、ロイシン刺激により上昇した S6 タンパク質のリン酸化の KYT-0353 による抑制は弱いものであった (lane 3 と 4 の比較)。図には示していないが、S6 タンパク質のリン酸化と同様に、mTORC1 活性を反映する p70S6 kinase のリン酸化においても、同様の結果が得られた。これらの結果は、HeLaS3 細胞においては、ロイシンが LAT1 を介して細胞内に取り込まれ、細胞内で感知されて mTORC1 を活性化するのに対し、HEK293T 細胞においては、ロイシンが LAT1 を介して細胞内に取り込まれてシグナル系を刺激するのではなく、細胞内に取り込まれずに細胞外から mTORC1 を活性化することを強く示唆している。

HeLaS3 細胞と HEK293T 細胞のロイシン刺激に対する応答の質的な違いを明確にする目的で、ロイシンメチル化誘導体 (M-Leu) を用いた検討を行った。M-Leu は、HeLaS3 細胞において、LAT1 を介して取り込まれるにもかかわらず、mTORC1 は活性化しないものである。このことから、M-Leu は、細胞内のロイシン感知機構には、認識されないものとされている。図 1 の実験では、HeLaS3 細胞および HEK293T 細胞において、ロイシン刺激に加えて、同じ条件で、M-Leu による刺激を行った。HeLaS3 細胞においては、以前の結果と矛盾なく、M-Leu は S6 タンパク質のリン酸化を上昇させなかった (lane 2 と 5 の比較)。これに対して、HEK293T 細胞においては、M-Leu が S6 タンパク質のリン酸化を上昇させ (lane 2 と 5 の比較)、この M-Leu によって上昇した S6 タンパク質のリン酸化は、KYT-0353 では抑制されなかった (lane 5 と 6 の比較)。KYT-0353 は、M-Leu の取り込みを阻害するが、それでも S6 タンパク質のリン酸化を抑制しないことから、M-Leu は HEK293T 細胞において細胞内に取り込まれずに作用し、mTORC1 を活性化することを示唆している。図には示していないが、S6 タンパク質のリン酸化と同様に、mTORC1 活性を反映する p70S6 kinase のリン酸化においても、同様の結果が得られた。これらの結果は、HeLaS3 細胞と HEK293T 細胞のロイシン刺激に対する応答は質的に異なるものであり、M-Leu は細胞外のアミノ酸感知機構に作用して mTORC1 を活性化するものであることを示している。これにより、M-Leu は細胞膜型ロイシンセンサー (ロイシン受容体) の特異的なアゴニストであることが明らかになった。

(2) アミノ酸を介するトランスメンブランシグナルによる細胞代謝制御

アミノ酸を介するトランスメンブランシグナルによる細胞代謝制御機構を検討するため、アミノ酸トランスポーターLAT1 を阻害することによって生じる変動を網羅的に検討した。

アミノ酸シグナル遮断による検討

対象細胞として、HeLaS3 細胞と同様に LAT1 を阻害により mTORC1 活性が抑制されるヒト胆道がん由来の KKU-055 細胞、KKU-100 細胞、KKU-213 細胞を用いた。これらの細胞を LAT1 阻害薬である KYT-0353 で処理したところ、LAT1 基質の細胞内レベルを速やかに減少させた。また、これらのアミノ酸変動の一部は、長時間の処理後に部分的に回復することも明らかになった。したがって、細胞によるアミノ酸枯渇に対する代償が生じる前の状態で評価するために、短時間での KYT-0353 処理によるリン酸化プロテオーム解析を実施した。その結果、数百のリン酸化変動が検出された。下方制御されたリン酸化部位の多くは、細胞周期と RNA スプライシングに関わるタンパク質において見出された。さらに LAT1 阻害に即座に反応する主要なシグナル経路およびその調節因子も予測された。mTORC1 経路も LAT1 阻害により抑制されることが網羅的解析においても確認された。さらに、LAT1 阻害に即座に反応するシグナル経路の 1 つとして、プロテインキナーゼ CK2 関連シグナルが同定されたため、それに焦点を当てて検討したところ、LAT1 阻害により

CK2 酵素活性自体は変化せず、CK2 基質のリン酸化が減少することが明らかになった。さらに、LAT1 阻害により CK2 とその調節タンパク質 NOLC1 との相互作用が消失したことから、CK2 基質タンパク質特異的な調節機構が LAT1 阻害によって制御されることが示唆された。本検討により、アミノ酸シグナル短時間遮断による直接的な細胞内シグナル系の変動が明らかになった。

また、LAT1 阻害により mTORC1 経路が抑制されることは、全般的な翻訳抑制が生じることを示唆している。そこで、培養細胞を KYT0353 で処理し、ポリソーム法およびピューロマイシン法により解析したところ、LAT1 抑制による全般的翻訳低下が生じることが明らかになった。これは、従来から想定されていたアミノ酸アベイラビリティにしたがってタンパク質合成が制御されることを、トランスポーターを介するトランスメンブランシグナルの観点から実際に示したものである。

アミノ酸シグナル遮断に対する細胞の代償機転の検討

細胞のアミノ酸枯渇状態に対する適応機序を明らかにするため、HeLaS3 細胞と同様に LAT1 を阻害により mTORC1 活性が抑制されるヒト膀胱がん由来の MIA PaCa2 細胞および HPAC 細胞を KYT0353 (30 μ M) で 24 時間処理し、網羅的比較定量プロテオーム解析を行った。その結果、LAT1 阻害により、ストレス誘導性転写因子 ATF4 の活性化が明らかになった。これは、アミノ酸欠乏に対する既知の細胞応答と一致するものである。さらに、この ATF4 の活性化は、翻訳開始を調節する GCN2-eIF2 経路の下流で生じたことがわかった。加えて、ATF4 の発現誘導は、LAT1 を含むアミノ酸トランスポーターやアミノ酸動員に関わる酵素群の転写を上昇させることが観察され、同時に ATF4 のノックダウンにより KYT0353 の細胞増速抑制効果が増強することを示すことができたことから、ATF4 の発現誘導は、LAT1 阻害に対する代償として、アミノ酸枯渇への適応機構として起こってくるものと結論された。

本実験において、同時にリン酸化プロテオーム解析を行い、細胞のアミノ酸枯渇状態に対する適応機序を網羅的シグナル解析の観点から検討した。その結果、LAT1 阻害は、mTORC1 抑制によるフィードバック経路を介して上流の AKT を活性化することが示され、アミノ酸トランスポーターと細胞膜センサーのクロストークが示唆された。

(3) 研究成果の意義、今後の展望

細胞は、アミノ酸量を感じて転写・翻訳を制御するため、アミノ酸自身がシグナル分子として機能しているが、本研究は、これまでに想定されていた細胞内アミノ酸濃度を感知して mTORC1 へとシグナルを送る細胞内センサーに加えて、細胞外のアミノ酸を感知する mTORC1 を活性化する「細胞膜センサー」の存在を実証したものである。ほとんどの細胞株ではロイシンによる mTORC1 活性化が細胞へのロイシン取り込みを担うアミノ酸トランスポーターの阻害薬により抑制されるのに対して、特定の細胞ではロイシンによる mTORC1 活性化がアミノ酸トランスポーター阻害薬により抑制されないことが明らかになり、その細胞では、ロイシンによる mTORC1 活性化は、細胞内センサーによるのではなく、細胞外のアミノ酸を感知する新たな細胞膜センサーが存在し、それが mTORC1 への主要なシグナルを担っていることを示している。さらに、今回、細胞膜センサーを介して mTORC1 を活性化するアミノ酸誘導体を見出した。このアミノ酸誘導体は、細胞内センサーには認識されず、細胞膜センサーの特異的アゴニストとなる。この特異的アゴニストの発見により、細胞膜センサーの存在にさらに確証が与えられた。細胞内センサーは、細胞内アミノ酸濃度を恒常的に保つフィードバック制御を担うのに対し、細胞膜センサーは、細胞外のアミノ酸濃度を感知し、アミノ酸アベイラビリティに応じてタンパク質合成を制御するフィードフォワード制御を担う。本研究の成果は、アミノ酸シグナル研究に新たな視点をもたらし、情報受容・伝達機構の新たな領域を開拓するものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Sui Yunlong, Hoshi Namiko, Ohgaki Ryuichi, Kong Lingling, Yoshida Ryutaro, Okamoto Norihiro, Kinoshita Masato, Miyazaki Haruka, Ku Yuna, Tokunaga Eri, Ito Yuki, Watanabe Daisuke, Ooi Makoto, Shinohara Masakazu, Sasaki Kengo, Zen Yoh, Kotani Takenori, Matozaki Takashi, Tian Zibin, Kanai Yoshikatsu, Kodama Yuza	4. 巻 58
2. 論文標題 LAT1 expression influences Paneth cell number and tumor development in ApcMin/+ mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 444 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01960-5	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 該当する
1. 著者名 Okanishi Hiroki, Ohgaki Ryuichi, Xu Minhui, Endou Hitoshi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Phosphoproteomics revealed cellular signals immediately responding to disruption of cancer amino acid homeostasis induced by inhibition of L-type amino acid transporter 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer & Metabolism	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40170-022-00295-8	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 Pae Sangjon, Sakamoto Shinichi, Zhao Xue, Saito Shinpei, Tamura Takaaki, Imamura Yusuke, Sazuka Tomokazu, Reien Yoshie, Hirayama Yuri, Hashimoto Hirofumi, Kanai Yoshikatsu, Ichikawa Tomohiko, Anzai Naohiko	4. 巻 150
2. 論文標題 Targeting L-type amino acid transporter 1 in urological malignancy: Current status and future perspective	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 251 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.10.002	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 Nakatani Maya, Nakahara Shun-ya, Fukui Kenji, Urano Momoka, Fujii Yuki, Murakawa Takeshi, Baba Seiki, Kumasaka Takashi, Okanishi Hiroki, Kanai Yoshikatsu, Yano Takato, Masui Ryoji	4. 巻 214
2. 論文標題 Crystal structure of a nucleotide-binding domain of fatty acid kinase FakA from Thermus thermophilus HB8	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Structural Biology	6. 最初と最後の頁 107904 ~ 107904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsb.2022.107904	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 Nishikubo Kou, Ohgaki Ryuichi, Okanishi Hiroki, Okuda Suguru, Xu Minhui, Endou Hitoshi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 26
2. 論文標題 Pharmacologic inhibition of LAT1 predominantly suppresses transport of large neutral amino acids and downregulates global translation in cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 5246 ~ 5256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.17553	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 Kato Takafumi, Kusakizako Tsukasa, Jin Chunhuan, Zhou Xinyu, Ohgaki Ryuichi, Quan LiLi, Xu Minhui, Okuda Suguru, Kobayashi Kan, Yamashita Keitaro, Nishizawa Tomohiro, Kanai Yoshikatsu, Nureki Osamu	4. 巻 13
2. 論文標題 Structural insights into inhibitory mechanism of human excitatory amino acid transporter EAAT2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32442-6	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 該当する

1. 著者名 Ohtsu Naoko, Ohgaki Ryuichi, Jin Chunhuan, Xu Minhui, Okanishi Hiroki, Takahashi Ryo, Matsui Akiko, Kishimoto Wataru, Ishiguro Naoki, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 150
2. 論文標題 Functional coupling of organic anion transporter OAT10 (SLC22A13) and monocarboxylate transporter MCT1 (SLC16A1) influencing the transport function of OAT10	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.06.003	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 Sasaki Sumire, Shiozaki Yuji, Hanazaki Ai, Koike Megumi, Tanifuji Kazuya, Uga Minori, Kawahara Kota, Kaneko Ichiro, Kawamoto Yasuharu, Wiriyaermkul Pattama, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Miyamoto Ken-ichi, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu, Segawa Hiroko	4. 巻 12
2. 論文標題 Tmem174, a regulator of phosphate transporter prevents hyperphosphatemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10409-3	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 Ma Yu, Okuda Suguru, Okanishi Hiroki, Xu Minhui, Jin Chunhuan, Endou Hitoshi, Ohgaki Ryuichi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 155
2. 論文標題 Upregulation of ATF4 mediates the cellular adaptation to pharmacologic inhibition of amino acid transporter LAT1 in pancreatic ductal adenocarcinoma cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 14 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2024.03.001	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 Liu Xingming, Nishikubo Kou, Ohgaki Ryuichi, Okanishi Hiroki, Okuda Suguru, Xu Minhui, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 154
2. 論文標題 Identification of tumor-suppressive miRNAs that target amino acid transporter LAT1 and exhibit anti-proliferative effects on cholangiocarcinoma cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 301 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2024.02.012	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 Chen Sihui, Jin Chunhuan, Ohgaki Ryuichi, Xu Minhui, Okanishi Hiroki, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 14
2. 論文標題 Structure-activity characteristics of phenylalanine analogs selectively transported by L-type amino acid transporter 1 (LAT1)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-55252-w	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 Zhou Xinyu, Ohgaki Ryuichi, Jin Chunhuan, Xu Minhui, Okanishi Hiroki, Endou Hitoshi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 154
2. 論文標題 Inhibition of amino acid transporter LAT1 in cancer cells suppresses G0/G1-S transition by downregulating cyclin D1 via p38MAPK activation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 182 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2024.01.007	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 Watabe Tadashi, Ose Naoko, Naka Sadahiro, Fukui Eriko, Kimura Toru, Kanou Takashi, Funaki Soichiro, Sasaki Hidetaka, Kamiya Takashi, Kurimoto Kenta, Isohashi Kayako, Tatsumi Mitsuaki, Shimosegawa Eku, Kato Hiroki, Ohgaki Ryuichi, Kanai Yoshikatsu, Shintani Yasushi	4. 巻 48
2. 論文標題 Evaluation of LAT1 Expression in Patients With Lung Cancer and Mediastinal Tumors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 853 ~ 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000004816	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 MINOJI TAKAYUKI, TAKAHASHI HIDEKAZU, WATABE TADASHI, ISHIKAWA SATOSHI, KATO HIROKI, OHGAKI RYUICHI, KANAI YOSHIKATSU, SEKIDO YUKI, HATA TSUYOSHI, HAMABE ATSUSHI, OGINO TAKAYUKI, MIYOSHI NORIKATSU, UEMURA MAMORU, YAMAMOTO HIROFUMI, DOKI YUICHIRO, EGUCHI HIDETOSHI	4. 巻 43
2. 論文標題 The Clinical Potential of FBPA-PET/CT Imaging for Colorectal Cancer and its Liver Metastases Expressing LAT1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3913 ~ 3921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16579	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 Shi Zitong, Kaneda-Nakashima Kazuko, Ohgaki Ryuichi, Xu Minhui, Okanishi Hiroki, Endou Hitoshi, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 13
2. 論文標題 Inhibition of cancer-type amino acid transporter LAT1 suppresses B16-F10 melanoma metastasis in mouse models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-41096-3	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 Nishikubo Kou, Ohgaki Ryuichi, Liu Xingming, Okanishi Hiroki, Xu Minhui, Endou Hitoshi, Kanai Yoshikatsu	4. 巻 23
2. 論文標題 Combination effects of amino acid transporter LAT1 inhibitor nanvuranlat and cytotoxic anticancer drug gemcitabine on pancreatic and biliary tract cancer cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Cell International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-023-02957-z	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 Sui Yunlong, Hoshi Namiko, Ohgaki Ryuichi, Kong Lingling, Yoshida Ryutaro, Okamoto Norihiro, Kinoshita Masato, Miyazaki Haruka, Ku Yuna, Tokunaga Eri, Ito Yuki, Watanabe Daisuke, Ooi Makoto, Shinohara Masakazu, Sasaki Kengo, Zen Yoh, Kotani Takenori, Matozaki Takashi, Tian Zibin, Kanai Yoshikatsu, Kodama Yuzo	4. 巻 58
2. 論文標題 LAT1 expression influences Paneth cell number and tumor development in ApcMin/+ mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 444 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01960-5	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 Rii Junryo, Sakamoto Shinichi, Mizokami Atsushi, Xu Minhui, Fujimoto Ayumi, Saito Shinpei, Koike Hidekazu, Tamura Takaaki, Arai Takayuki, Yamada Yasutaka, Goto Yusuke, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Suzuki Kazuhiro, Kanai Yoshikatsu, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 115
2. 論文標題 L type amino acid transporter 1 inhibitor JPH203 prevents the growth of cabazitaxel resistant prostate cancer by inhibiting cyclin dependent kinase activity	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 937 ~ 953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.16062	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 Alexander Stephen P. H., et al.	4. 巻 180
2. 論文標題 The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2023/24: Transporters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 S374-S469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.16182	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 該当する

1. 著者名 Zhang Weidong, Miura Ayako, Abu Saleh Md Moin, Shimizu Koichiro, Mita Yuichiro, Tanida Ryota, Hirako Satoshi, Shioda Seiji, Gmyr Valery, Kerr-Conte Julie, Pattou Francois, Jin Chunhuan, Kanai Yoshikatsu, Sasaki Kazuki, Minamino Naoto, Sakoda Hideyuki, Nakazato Masamitsu	4. 巻 14
2. 論文標題 The NERP-4/SNAT2 axis regulates pancreatic -cell maintenance and function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-43976-8	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 該当する

1. 著者名 金井 好克	4. 巻 5
2. 論文標題 HFpEFの治療ターゲットを探る SGLT2阻害薬の多面的な作用と作用メカニズム	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 162-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 金井 好克	4. 巻 55
2. 論文標題 SGLT2の生理機能と治療標的としての意義	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 201-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 金井 好克	4. 巻 55
2. 論文標題 SGLT2阻害薬の作用メカニズムと多面的な薬理作用	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 198-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 金井 好克	4. 巻 15
2. 論文標題 SGLT2阻害薬の歴史	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 6-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 金井 好克	4. 巻 91
2. 論文標題 SGLT2とは何か?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 664-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の多面的な作用とメカニズム
3. 学会等名 KOWA Web Conference (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 トランスポーターの病態形成における役割と治療標的としての意義
3. 学会等名 第56回日本痛風・尿酸核酸学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の多面的な作用と作用メカニズム
3. 学会等名 伊勢崎佐波医師会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 手作りのサイエンス トランスポーターの分子同定から創薬へ
3. 学会等名 第16回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大垣 隆一, Liu Yumiao, Xu Minhui, 岡西 広樹, 金井 好克
2. 発表標題 がん細胞由来エクソソーム上におけるアミノ酸トランスポーターLAT1 (SLC7A5) の発現：予後および診断バイオマーカーとしての潜在的価値
3. 学会等名 第96回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西窪 航, 大垣 隆一, 岡西 広樹, 奥田 傑, Xu Minhui, 遠藤 仁, 金井 好克
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターLAT1の阻害はがん細胞における大型中性アミノ酸輸送を顕著に低下させグローバルな翻訳抑制を誘導する
3. 学会等名 第96回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡西 広樹, 大垣 隆一, Xu Minhui, 遠藤 仁, 金井 好克
2. 発表標題 がん特異的アミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬JPH203による胆道がん細胞内アミノ酸プールの破綻に伴うリン酸化プロテオーム解析
3. 学会等名 第142回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Watabe, N. Ose, S. Naka, E. Fukui, T. Kanou, S. Funaki, H. Sasaki, T. Kamiya, K. Kurimoto, E. Shimosegawa, H. Kato, R. Ohgaki, Y. Kanai, Y. Shintani
2. 発表標題 Evaluation of LAT1 expression in patients with lung cancers and mediastinal tumors: [18F]FBPA PET study with immunohistopathological comparison
3. 学会等名 EANM'22 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西窪 航, 大垣 隆一, 岡西 広樹, 奥田 傑, Xu Minhui, 遠藤 仁, 金井 好克
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬が腫瘍細胞の大型中性アミノ酸輸送とタンパク質合成に与える影響
3. 学会等名 第141回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 BNCTへ応用できる薬理技術
3. 学会等名 第43回 日本臨床薬理学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 A tale of two stories-SGLT2阻害薬はこうして生まれた-
3. 学会等名 第96回 日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhou Xinyu、大垣 隆一、Jin Chunhuan、Xu Minhui、岡西 広樹、遠藤 仁、金井 好克
2. 発表標題 がん細胞におけるアミノ酸トランスポーター LAT1 の阻害は p38 MAPK 活性化を介したサイクリン D1 の下方制御により G0/G1 期から S 期への移行を抑制する
3. 学会等名 第144回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大垣 隆一、平瀬 悠真、岡西 広樹、徐 旻恵、金井 好克
2. 発表標題 低酸素誘導因子の蓄積が大腸がん細胞におけるアミノ酸トランスポーターLAT1の発現に与える影響
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大津 尚子、大垣 隆一、金 春奂、徐 旻恵、岡西 広樹、高橋 亮、松井 明子、佐藤 正延、岸本 航、石黒 直樹、金井 好克
2. 発表標題 内在性モノカルボン酸トランスポーター MCT1 との機能共役はHEK293 細胞において発現させた有機アニオントランスポーター OAT10 の輸送機能に影響する
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西窪 航、大垣 隆一、岡西 広樹、徐 旻恵、遠藤 仁、金井 好克
2. 発表標題 個々のアミノ酸の細胞内濃度の経時変化と機能に着目したLAT1阻害薬のがん細胞増殖抑制のメカニズムの解明
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西窪 航、大垣 隆一、劉 星明、岡西 広樹、徐 旻恵、遠藤 仁、金井 好克
2. 発表標題 膵臓がん及び胆管がん細胞に対するアミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬nanvuranlatと細胞障害性抗がん薬の併用効果の検討
3. 学会等名 第143回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 グルコースとアミノ酸のトランスポーターを標的とした創薬
3. 学会等名 第31回 日本医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 兼田 加珠子、王谷 英達、渡部 直史、真鍋 良幸、下山 敦史、樺山 一哉、金井 好克、豊嶋 厚史、篠原 厚、深瀬 浩一
2. 発表標題 希少がん治療を目指した短寿命アルファ線核医学治療薬の開発
3. 学会等名 第82回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徐 旻恵、周 新宇、金 春奂、岡西 広樹、大垣 隆一、遠藤 仁、金井 好克
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬のT細胞活性化によるPD-1阻害薬抗腫瘍効果の増進
3. 学会等名 第82回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 裴 祥存, 坂本 信一, 趙 雪, 齋藤 心平, 平山 友里, 橋本 弘史, 佐塚 智和, 今村 有佑, 金井 好克, 安西 尚彦, 市川 智彦
2. 発表標題 腎細胞癌における4F2hcの役割の検討
3. 学会等名 第110回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨井 隼葵, 坂本 信一, 溝上 敦, 齋藤 心平, 田村 貴明, 新井 隆之, 佐塚 智和, 今村 有佑, 安西 尚彦, 金井 好克, 市川 智彦
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターLAT1はカバジタキセル耐性前立腺癌細胞においてCDK1とCDK2を介して細胞増殖に寄与する
3. 学会等名 第110回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤 心平, 坂本 信一, 安藤 敬佑, 裴 祥存, 柴田 裕貴, 金坂 学斗, 竹内 信善, 佐塚 智和, 今村 有佑, Xu Minhui, 金井 好克, 安西 尚彦, 市川 智彦
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌におけるアミノ酸トランスポーターLAT1選択的阻害薬JPH203を用いた抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第110回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の誕生と進化
3. 学会等名 DAPA New Style CKD Symposium in Tohoku (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 腎トランスポーター制御による疾患治療 ~尿酸トランスポーターを含めて~
3. 学会等名 熊本腎と電解質代謝を考える会 第15回学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 Multifaceted Effects and Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors
3. 学会等名 河口湖心臓討論会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の歴史、基礎的薬理作用、将来展望について
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting (SGLT2 inhibitor: Deep Dive & Drastic Departure-From clinical and basic perspective- (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の誕生と進化
3. 学会等名 第27回 日本心不全学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の多面的な作用と作用メカニズム
3. 学会等名 第11回 日本くすりと糖尿病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 Multifaceted Effects and Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors
3. 学会等名 IDF-WPR Congress 2023 / 15th Scientific Meeting of AASD（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 Cryo-EM structure of amino acid transporter LAT1 and related amino acid signaling downstream of LAT1
3. 学会等名 The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 がん細胞アミノ酸トランスポーターの治療標的としての展開 - BNCTにおけるLAT1の意義-
3. 学会等名 第26回 癌治療増感研究会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 トランスポーターを標的とした病態制御と創薬
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 トランスポーターの病態形成における役割と創薬標的としての意義
3. 学会等名 第497回 日本皮膚科学会学大阪地方
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	大垣 隆一 (Ohgaki Ryuichi) (20467525)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	岡西 広樹 (Okanishi Hiroki) (70792589)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	徐 旻恵 (Xu Minhui) (20910201)	大阪大学・大学院医学系研究科・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
---------	---------