

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19429

研究課題名(和文) アミノ酸アベイラビリティの寿命に及ぼす影響とその分子基盤の解明

研究課題名(英文) Study on the effects of amino acid availability on life span and the underlying molecular mechanisms

研究代表者

金井 好克(Kanai, Yoshikatsu)

大阪大学・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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：食餌制限による寿命の延長効果は、多くの生物種において認められており、その基本的な仕組みには共通点が多いと考えられている。本研究は、線虫をモデル生物として用い、腸管に発現する広い基質選択性を示すアミノ酸トランスポーターとオリゴペプチドトランスポーターを共にノックアウトすることで、線虫個体のアミノ酸アベイラビリティを大きく低下させることを示した。さらにこのモデルを用い、アミノ酸アベイラビリティを低下させることが線虫の個体寿命の延長に繋がることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食餌制限による寿命の延長効果についてのこれまでの解析では、食餌中から特定の成分のみを厳密に選択的に除くことは困難であり、食餌制限がもたらす寿命への影響を摂取カロリーの減少の影響として一括りに捉えることが多かった。本研究は、線虫を用い、腸管の複数のトランスポーターのノックアウトにより、個体のアミノ酸アベイラビリティを大幅に低下させるモデル系を確立し、アミノ酸栄養の制限による個体寿命の延長を実証したものである。その分子機構の解明は、寿命研究に新たな方向性を提示するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Prolongation of life span by dietary restrictions has been reported in many species. Its fundamental mechanisms behind have been supposed to be in common among species. This research used *C. elegans* as a model animal and demonstrated that it is possible to restrict whole body amino acid availability by double knockout of an intestinal amino acid transporter with broad substrate selectivity and an intestinal oligopeptide transporter. Furthermore, this research showed that, in this animal model, the restriction of whole-body amino acid availability results in the prolongation of life span.

研究分野：薬理学

キーワード：アミノ酸 トランスポーター 寿命

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

寿命を規定するメカニズムは、酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウス、サルなどの様々なモデル生物を用いて研究が進められ、特に食餌制限による寿命の延長効果は多くの生物種において認められており、その基本的な仕組みには共通点が多いものと考えられている(引用文献1)。従来の研究では、食餌制限がもたらす寿命への影響を摂取カロリーの減少の影響として一括りに捉えることが多かったが、近年になって、硫化水素や  $\alpha$ -ケトグルタル酸などの代謝産物がセリン・スレオニンキナーゼ mTOR を阻害して寿命を延長すること、また、S-アデノシルメチオニンによるメチル基転移に関わる寿命制御機構の存在も報告され、個々の代謝産物が関与する寿命制御機構が徐々に注目され始めている(2, 3, 4)。しかしながら、代謝酵素の欠損変異体をモデル系として用いたこれまでの解析では、実際に食餌から摂取した特定の栄養素の多寡が、同様の仕組みを介して寿命に影響するののかという本質的な問いに答えることができず、また、食餌中から特定の成分のみを厳密に選択的に除くことは困難である。これに対して、本研究は、こういった困難を克服する研究手法として、アミノ酸の腸管吸収を担う分子を欠失させることで生体へのアミノ酸アベイラビリティを低下させた変異体を用い、アミノ酸栄養が持つ寿命制御因子としての機能を探索するものである。

### 2. 研究の目的

本研究は、アミノ酸栄養が持つ寿命制御因子としての機能を探索するものであるが、その目的を達成するため、モデル生物として線虫 *C. elegans* を用いる。研究代表者らは、1990年代初頭よりアミノ酸トランスポーターの分子同定と機能解析を行ってきたが、その生理的役割の研究においては、ノックアウトマウスとともに、遺伝子改変が容易なモデル生物として線虫を用いた研究を行ってきた(5)。線虫は、変異体の作製が容易であるとともに、世代交代が早いいため、寿命に対する影響も容易に観察することができる利点がある。本研究では、線虫のゲノム上に見いだされたアミノ酸トランスポーターのうち腸管に発現するものに着目し、その機能欠失により生体のアミノ酸アベイラビリティを低下させるものを選択した。その機能欠失変異体の表現型を解析することで、アミノ酸栄養が持つ寿命制御因子としての意義を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

線虫 *C. elegans* のゲノム上にコードされるアミノ酸トランスポーターから、腸管に発現し、かつその機能欠失により生体のアミノ酸アベイラビリティを低下させるものを選択し、寿命を含めた表現型解析を行った。そのトランスポーターについて、アミノ酸輸送機能、それが関連するタンパク質相互作用、線虫での局在とその日齢による変動の解析を行った。さらにグローバルプロテオミクス、リン酸化プロテオミクスの測定系を立ち上げ、アミノ酸トランスポーターの抑制によって引き起こされる機能変動と適応機構の解析に適用した。

### 4. 研究成果

(1) 腸管に発現し、かつその機能欠失により生体のアミノ酸アベイラビリティを低下させるトランスポーターの選定

線虫 *C. elegans* のゲノム上の遺伝子がコードする推定タンパク質のうち、哺乳類のSLC(solute carrier)ファミリーのトランスポーターと相同であり、かつデータベース上線虫の腸管に発現し、さらに哺乳類のアミノ酸トランスポーターファミリーであるSLC7ファミリーと相同なトランスポーター群に着目した。SLC7ファミリーは、その基質認識の特性から基質選択性の広いアミノ酸トランスポーターからなる哺乳類の代表的なトランスポーターファミリーである(6)。

線虫のゲノム上にコードされる推定タンパク質に関して、哺乳類のSLC7ファミリーと相同なものを探索した結果、AAT-1、AAT-2、AAT-3、AAT-4、AAT-5、AAT-6、AAT-7、AAT-8、AAT-9、およびCeCAT1、CeCAT2、CeCAT3がSLC7ファミリーに相同な線虫の推定タンパク質として特定された。このうちCeCAT1、CeCAT2、CeCAT3は、SLC7ファミリーの塩基性アミノ酸トランスポーター(CAT)サブファミリーに相同なものであり(6)、塩基性アミノ酸のみを輸送する狭い基質選択性を示す。これに対して、AAT-1~9は、SLC7ファミリーのヘテロ二量体型アミノ酸トランスポーター(HAT)サブファミリーに相同なものであり(6)、中性、塩基性、酸性アミノ酸を含む広い基質選択性を示すものと推定された。本研究は、まずはその機能欠失変異により線虫へのアミノ酸アベイラビリティを広くさせるものに焦点を絞ることとし、広い基質選択性を示すと推定されるHATサブファミリーに相同なAAT-1~9に着目した。

AAT-1~9のうち、線虫の腸管に発現するものを選別する目的で、AAT-1~9のそれぞれの遺伝子のプロモーターにGFP(Green Fluorescent Protein)のcDNAを組み込んだプラスミドを構築し、線虫の成虫の生殖巣にマイクロインジェクションすることで導入した。GFPの検出は、成虫を蛍光顕微鏡下で観察することにより行い、GFPの検出をもって遺伝子発現の指標とした。その結果、AAT-1は感覚神経細胞(Amphid, phasmid neuron)、AAT-3は別の感覚神経細胞(外部センサーニューロン)、AAT-2は咽頭および一部の腸管の細胞、AAT-7は頭側および尾側に限局した一部の腸管の細胞、AAT-4およびAAT-8は体幹中央部分を中心にした腸管の細胞、AAT-6は体幹全域に渡る腸管の細胞に発現することが明らかになった。以上の発現の分布の解析に基づき、その

機能欠失変異により線虫へのアミノ酸アベイラビリティを広く低下させるものの候補として、体幹全域に渡る腸管の細胞に発現する AAT-6 を選定した。

線虫へのアミノ酸アベイラビリティを評価する指標として、種々のものが可能であるが、本研究では、その機能的な指標として産卵数への影響 (progeny number) を検討した。RNA 干渉 (RNAi) による線虫個体での AAT-6 のノックダウン (feeding method) を行い、産卵数への影響を検討したところ、AAT-6 単独のノックダウンでは産卵数の減少は生じなかった (図 1 の *aat-6 RNAi*)。線虫においても、哺乳類と同様に、腸管からのタンパク質消化産物吸収を担うトランスポーターとして、アミノ酸トランスポーターに加えてオリゴペプチドトランスポーターが存在する。線虫では、タンパク質消化産物吸収におけるアミノ酸トランスポーターとオリゴペプチドトランスポーターの寄与率は十分検討されていないが、哺乳類においてはアミノ酸トランスポーターとオリゴペプチドトランスポーターはほぼ同等の寄与があるとされている。線虫の腸管にはオリゴペプチドトランスポーター PEPT-1 が管腔側膜に存在し、タンパク質消化産物であるジペプチド、トリペプチドの吸収を担っている。そこで、線虫へのアミノ酸アベイラビリティを広く低下させるには、AAT-6 とともにオリゴペプチドトランスポーター PEPT-1 の機能を欠失させる必要性を想定した。図 1 に示すように、PEPT-1 のノックアウト線虫 (図 1 の *pept-1(-)*) では野生株 (図 1 の *wild type*) に比べて、産卵数は少ないが、この PEPT-1 のノックアウト線虫において、RNA 干渉により AAT-6 をさらにノックダウンすると、産卵数がゼロになるという強い表現型が得られた (図 1)。これは、AAT-6 と PEPT-1 をともに機能欠失させることで、線虫のアミノ酸アベイラビリティを強く低下させることができたことを示唆している。AAT-6 と PEPT-1 の機能欠損は、線虫の摂食活動 (咽頭の周期的運動により評価) には影響しないことは確認している。以上のような結果に基づき、本研究では AAT-6 と PEPT-1 の共機能欠失体を線虫のアミノ酸アベイラビリティを低下させたモデルとして用いることとした。

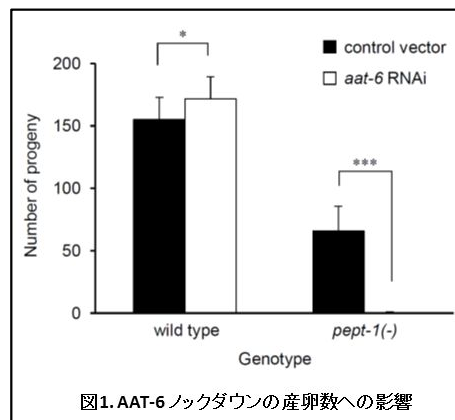


図1. AAT-6 ノックダウンの産卵数への影響

## (2) AAT-6 の特性解析

PEPT-1 は、線虫の腸管の管腔膜に存在し、タンパク質消化産物であるジペプチド、トリペプチドの吸収を担うことが示されているため、本研究では、AAT-6 と PEPT-1 の共機能欠失体の表現型を評価するための基盤情報を揃える目的で、AAT-6 タンパク質の線虫における局在と輸送機能の解析を行った。

トランスポーターとしての輸送機能の解析においては、アミノ酸取り込みの背景値が低く、アミノ酸トランスポーターの機能解析に適するアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた。AAT-6 の cRNA を合成し、マイクロインジェクションよりアフリカツメガエル卵母細胞に注入して発現させたところ、単独では、輸送活性は見られなかった。哺乳類の HAT サブファミリーは、トランスポーターの機能発現に 1 回膜貫通型のタンパク質とヘテロ二量体を作ることが必要とされ、この 1 回膜貫通型のタンパク質は哺乳類では 2 つ存在する (6)。これと相同な 1 回膜貫通型タンパク質が、線虫においても 2 つ存在するため (ATGP-1 および ATGP-2)、AAT-6 と ATGP-1 あるいは ATGP-2 との共発現をアフリカツメガエル卵母細胞で試みた。その結果、AAT-6 は、ATGP-1 との共発現でアミノ酸輸送活性を示すことが明らかになった。哺乳類の HAT は第 3 膜貫通領域と第 4 膜貫通領域に挟まれた細胞外ループのシステイン残基を介して 1 回膜貫通型タンパク質とジスルフィド結合で連結されているが、AAT-6 は相同なシステイン残基を欠いているものの非共有結合的に ATGP-1 と複合体を作っていることを免疫沈降で確認した。AAT-6 と ATGP-1 との共発現によって得られるアミノ酸輸送活性の基質選択性を図 2 に示す。AAT-6 は、中性アミノ酸全般 (システイン、プロリン、シスチンは除く) と塩基性アミノ酸を輸送する極めて広い基質選択性を示す。これは、シスチンおよびシステインを輸送しないということ以外は哺乳類の HAT ファミリーのメンバーである  $b^0$ -AT (SLC7A9) に相当するものである。AAT-6 は、これまでの過程で求めてきた広い基質選択性を示すアミノ酸トランスポーターであることが確認された。

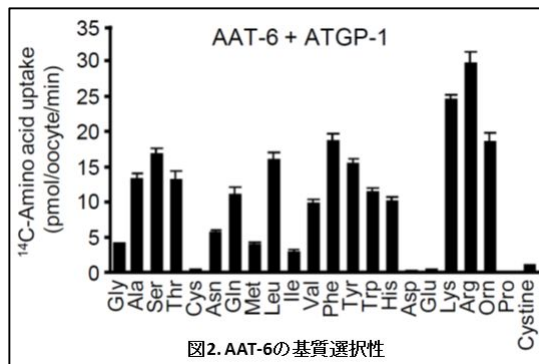


図2. AAT-6 の基質選択性

AAT-6 は、線虫の体幹全域に渡る腸管の細胞に発現することは、AAT-6 のプロモーターに GFP を繋いだ construct を導入することにより示されたが、さらに AAT-6 タンパク質の細胞内局在を明らかにするため、GFP タグを付けた AAT-6 を導入した線虫を作製した。線虫を蛍光顕微鏡で観察したところ、GFP の強い蛍光が腸管全長に渡り管腔側膜に見られ、AAT-6 は腸管全長に渡り



管腔側膜に存在することが明らかになった(図3)。AAT-6の機能発現に必要であったATGP-1については、N-末端に蛍光タンパク質mCherryを繋ぎ線虫に導入したところ、図3に示すように、腸管では、腸管全長に渡り管腔側膜に存在し、AAT-6と共局在していた。アフリカツメガエル卵母細胞発現系において、ATGP-1とは異なり、AAT-6の機能活性に寄与しなかったATGP-2は、同様にN-末端に蛍光タンパク質mCherryを繋ぎ線虫に導入したところ、腸管では発現せず、AAT-6との共存は見られなかった。また、アフリカツメガエル卵母細胞発現系において、ATGP-1がAAT-6の機能発現に必要なのは、AAT-6の細胞膜移行にATGP-1と複合体を形成することが必要であるためであることが明らかになった。

### (3) AAT-6とPEPT-1の共機能欠失の表現型と寿命への影響

図1にPEPT-1のノックアウト線虫でAAT-6をさらにノックダウンすると、産卵数がゼロになるという強い表現型が得られることを示した。このことから、AAT-6とPEPT-1をとともに機能欠失させることができるものと想定し、本研究では、AAT-6とPEPT-1の共機能欠失体を線虫のアミノ酸アベイラビリティを強く低下させることができるものと想定し、本研究では、AAT-6とPEPT-1の共機能欠失体を線虫のアミノ酸アベイラビリティを低下させたモデルとして用いている。AAT-6とPEPT-1の共機能欠失による影響を広範に検討するため、AAT-6とPEPT-1の共ノックアウト体を作製した。上述のようにAAT-6とPEPT-1の共ノックアウト体では産卵数がゼロとなるため、AAT-6のホモノックアウト体とPEPT-1のヘテロノックアウト体を交配することで、AAT-6とPEPT-1の共ノックアウト体を得て、表現型解析を行った。図4に示すように、野生型(図4のwild type)、AAT-6ノックアウト(図4の*aat-6(-)*)、PEPT-1ノックアウト(図4の*pept-1(-)*)、AAT-6/PEPT-1共ノックアウト(図4の*pept-1(-);aat-6(-)*)の線虫の生存期間を比較したところ、共ノックアウトで、野生型と比較して有意に長い生存期間を示した。この生存期間の延長は、共ノックアウト線虫にAAT-6を導入してレスキューすることで野生型に戻った(図4の*pept-1(-);aat-6(-) + GFP-tagged aat-6*)。これは、アミノ酸アベイラビリティを低下させることで個体寿命が延長することを示唆するものである。

産卵数がゼロとなることおよび寿命延長以外のAAT-6/PEPT-1共ノックアウト体の表現型としては、体長が短くしかも日齢に伴う成長が起らないことである。これらの表現型は、これまでの寿命関連の先行研究において、寿命の延長に伴って現れることが多いことでも知られている。AAT-6/PEPT-1共ノックアウト体では、日齢2日から日齢7日にかけて体長は変化せず、野生型が十分な成長を遂げる日齢4~5日では、AAT-6/PEPT-1共ノックアウト体の体長は野生型の15~20%程度であった。さらにAAT-6/PEPT-1共ノックアウト体では、発達も障害され、L1ステージのまま止まってしまっていた。

産卵数がゼロとなることおよび寿命延長以外のAAT-6/PEPT-1共ノックアウト体の表現型としては、体長が短くしかも日齢に伴う成長が起らないことである。これらの表現型は、これまでの寿命関連の先行研究において、寿命の延長に伴って現れることが多いことでも知られている。AAT-6/PEPT-1共ノックアウト体では、日齢2日から日齢7日にかけて体長は変化せず、野生型が十分な成長を遂げる日齢4~5日では、AAT-6/PEPT-1共ノックアウト体の体長は野生型の15~20%程度であった。さらにAAT-6/PEPT-1共ノックアウト体では、発達も障害され、L1ステージのまま止まってしまっていた。

### (4) AAT-6の管腔膜局在と日齢(aging)との関係

AAT-6は、ATGP-1と共局在し、複合体を作って存在することをすでに述べたが、研究代表者らは、AAT-6にはC-末端にPDZ結合ドメインを持ち、線虫のPDZタンパク質であるNRFL-1と結合することをすでに示している(5)。AAT-6は、ATGP-1およびNRFL-1という2つの結合タンパク質が明らかになったので、本研究において、線虫の*in vivo*におけるAAT-6の局在におけるATGP-1とNRFL-1の寄与を検討した。日齢3日までは、ATGP-1およびNRFL-1を単独あるいは共にノックアウトしても線虫腸管の管腔膜でのAAT-6の局在には変化はなかった。しかし、NRFL-1ノックアウト個体においては、日齢4日からAAT-6の管腔膜への局在が乱れ、AAT-6の蛍光(GFP融合タンパク質)が細胞内にも見られるようになり、ウエスタンブロットで検討したAAT-6のタンパク質総量も減少していた。ATGP-1のノックアウト個体では追跡した日齢6日まではAAT-6の管腔側膜局在には有意な変化は見られなかったが、日齢6日に置いて有意差はないもののAAT-6の内在化の傾向が観察されており、NRFL-1と同様にATGP-1も日齢(aging)とともに内在化するAAT-6を管腔側膜に止める役割を果たしている可能性がある。

### (5) AAT-6/PEPT-1共機能欠失による寿命延長の機序の解析に向けて

本研究によって、線虫のAAT-6/PEPT-1共ノックアウトがこれまでになかった個体のアミノ酸アベイラビリティを強く低下させるモデルとして有用であること、そしてアミノ酸アベイラビリティを低下させることで線虫の寿命延長効果が得られることが示された。そのメカニズム探索において、個別のシグナル経路に着目した解析のみでは、複数の制御機構が共存する生体シス

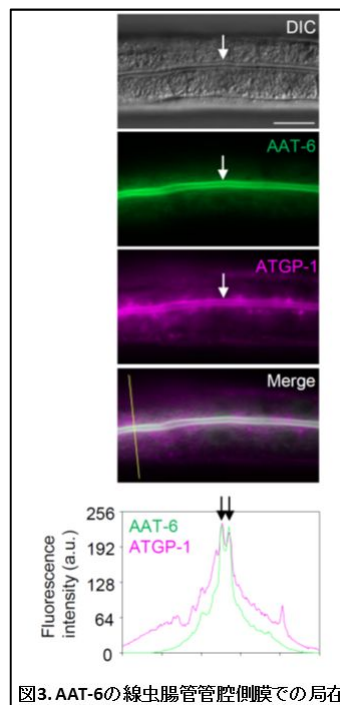


図3. AAT-6の線虫腸管管腔側膜での局在

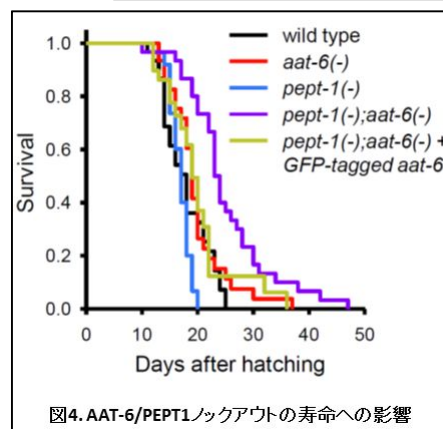


図4. AAT-6/PEPT1ノックアウトの寿命への影響

ムの中で、寿命という非常に複雑な生命現象がどのように制御されているのかを明らかにすることは容易でない。生体システム全体を捉える網羅的な手法を用いる必要があり、アミノ酸アベイラビリティに従ったシグナル系の変動を網羅的に捉えるため、網羅的なリン酸化プロテオミクスが有用であると考えられる。本研究において、リン酸化プロテオミクスによる細胞内シグナル解析の成否に大きく影響するリン酸化ペプチド濃縮、安定同位体標識化などのサンプル調整方法を最適化し、培養細胞を用いて、アミノ酸トランスポーター阻害薬によるリン酸化プロテオームの変動が検出可能かどうか、検討した。アミノ酸トランスポーター阻害薬としては、中性アミノ酸の取り込みを広く抑制する薬物を用いた。その結果、アミノ酸トランスポーターの抑制によって細胞へのアミノ酸アベイラビリティを低下させることで大きなリン酸化プロテオームの変動が生じ、特に細胞周期、タンパク質合成、細胞骨格制御に関わるシグナル系に大きな変化が見られることが明らかになった。これにより、リン酸化プロテオミクスを用いることで、線虫のアミノ酸アベイラビリティの変動によるシグナル系変動の網羅的な把握が現実的となり、現在その検討を進めている。

<引用文献>

- (1) Mair W, Dillin A. Aging and Survival: The genetics of life span extension by dietary restriction. *Annu Rev Biochem.* 77:727-54 (2008).
- (2) Chin RM, Fu X, Pai MY, Vergnes L, Hwang H, et al. The metabolite  $\alpha$ -ketoglutarate extends lifespan by inhibiting ATP synthase and TOR. *Nature.* 510:397-401 (2014).
- (3) Obata F, Miura M. Enhancing S-adenosyl-methionine catabolism extends Drosophila lifespan. *Nat Commun.* 6:8332 (2015).
- (4) Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, Ruckenstuhl C, Lee BC, et al. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell.* 160:132-44 (2015).
- (5) Hagiwara K, Nagamori S, Umemura YM, Ohgaki R, Tanaka H, et al. NRFL-1, the C. elegans NHERF orthologue, interacts with amino acid transporter 6 (AAT-6) for age-dependent maintenance of AAT-6 on the membrane. *PLoS One.* 7:e43050 (2012).
- (6) Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, Hediger MA. Amino acid transporters revisited: New views in health and disease. *Trends Biochem Sci.* 43:752-789 (2018).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Maimaiti Maihulan, Sakamoto Shinichi, Yamada Yasutaka, Sugiura Masahiro, Rii Junryo, Takeuchi Nobuyoshi, Imamura Yusuke, Furihata Tomomi, Ando Keisuke, Higuchi Kosuke, Xu Minhui, Sazuka Tomokazu, Nakamura Kazuyoshi, Kaneda Atsushi, Kanai Yoshikatsu, Kyprianou Natasha, Ikehara Yuzuru, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Expression of L-type amino acid transporter 1 as a molecular target for prognostic and therapeutic indicators in bladder carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58136-x	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 Alexander SPH, Kelly E, Mathie A, Peters JA, Veale EL, Armstrong JF, Faccenda E, Harding SD, Pawson AJ, Sharman JL, Southan C, Davies JA; CGTP Collaborators.	4. 巻 176
2. 論文標題 THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2019/20: Transporters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 S397 ~ S493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14753	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
1. 著者名 Hayashi Keitaro, Kaminuma Osamu, Nishimura Tomoe, Saeki Mayumi, Matsuoka Kunie, Hiroi Takachika, Jutabha Promsuk, Iwata Yohei, Sugiura Kazumitsu, Owada Takayoshi, Kurasawa Kazuhiro, Okayasu Isao, Ouchi Motoshi, Fujita Tomoe, Kanai Yoshikatsu, Endou Hitoshi, Anzai Naohiko	4. 巻 75
2. 論文標題 LAT1 specific inhibitor is effective against T cell mediated allergic skin inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 463 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14019	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 Jin Chunhuan, Wu Zijun, Wang Lili, Kanai Yoshikatsu, He Xin	4. 巻 24
2. 論文標題 CYP450s-Activity Relations of Celastrol to Interact with Triptolide Reveal the Reasons of Hepatotoxicity of Tripterygium wilfordii	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2162 ~ 2162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24112162	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 Lee Yongchan, Wiriyaserkul 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

1. 著者名 Aoki Masanao, Watabe Tadashi, Nagamori Shushi, Naka Sadahiro, Ikeda Hayato, Kongpracha Pornparn, Horitsugi Genki, Kanai Yasukazu, Shimosegawa Eku, Kanai Yoshikatsu, Hatazawa Jun	4. 巻 33
2. 論文標題 Distribution of LAT1-targeting PET tracer was independent of the tumor blood flow in rat xenograft models of C6 glioma and MIA PaCa-2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 394 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-019-01346-9	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 OGAWA HIROOMI, KAIRA KYOICHI, MOTEGI YOKO, YOKOBORI TAKEHIKO, TAKADA TAKAHIRO, KATOH RYUJI, OSONE KATSUYA, TAKAHASHI RYO, KATAYAMA CHIKA, OYAMA TETSUNARI, KANAI YOSHIKATSU, YAO TAKASHI, ASAO TAKAYUKI, KUWANO HIROYUKI, SHIRABE KEN	4. 巻 39
2. 論文標題 Role of Amino Acid Transporter Expression as a Prognostic Marker in Patients With Surgically Resected Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2535 ~ 2543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13375	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, Kaneda-Nakashima Kazuko, Shirakami Yoshifumi, Liu Yuwei, Ooe Kazuhiro, Teramoto Takahiro, Toyoshima Atsushi, Shimosegawa Eku, Nakano Takashi, Kanai Yoshikatsu, Shinohara Atsushi, Hatazawa Jun	4. 巻 -
2. 論文標題 Targeted alpha therapy using astatine (211At)-labeled phenylalanine: A preclinical study in glioma bearing mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	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) なし	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 坂本 信一, 納谷 幸男, 茂田 安弘, 藤村 正亮, 阿波 裕輔, 二瓶 直樹, 植田 健, 金井 好克, 三上 和男, 赤倉 功一郎, 正井 基之, 山口 邦雄, 野積 邦義, 伊藤 晴夫, 池原 謙, 安西 尚彦, 市川 智彦	4. 巻 17
2. 論文標題 次世代シーケンス解析によるシスチン尿症患者新規遺伝子変異の同定と欧米遺伝子型分類の日本人患者妥当性の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本尿路結石症学会誌	6. 最初と最後の頁 105 ~ 110
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 270
2. 論文標題 【トランスポーターのすべて】トランスポーターを対象とする疾患治療薬の開発 がん細胞のアミノ酸トランスポーターを標的としたがん診断と治療の開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 71 ~ 77
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 大垣 隆一, 寺村 裕治, 林 大智, 永森 収志, 高井 まどか, 金井 好克	4. 巻 153
2. 論文標題 【最先端プローブによる細胞外微小環境のシグナル計測】PEG結合リン脂質の細胞外表層pHイメージングへの応用 細胞膜アンカー型プローブ骨格としての可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 254 ~ 260
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 大垣 隆一, 金井 好克	4. 巻 37
2. 論文標題 【食の機能実効分子のサイエンス 食品が生体に与える影響の理解と制御】アミノ酸シグナルの解明からがん治療へ アミノ酸トランスポーター阻害によるがん代謝制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 508 ~ 513
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 Kandasamy Palanivel、Gyimesi Gergely、Kanai Yoshikatsu、Hediger Matthias A.	4. 巻 43
2. 論文標題 Amino acid transporters revisited: New views in health and disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trends in Biochemical Sciences	6. 最初と最後の頁 752 ~ 789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tibs.2018.05.003	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

1. 著者名 Miyabe Junji、Ohgaki Ryuichi、Saito Keijiro、Wei Ling、Quan Lili、Jin Chunhuan、Liu Xingming、Okuda Suguru、Nagamori Shushi、Ohki Hiroshi、Yoshino Kazuo、Inohara Hidenori、Kanai Yoshikatsu	4. 巻 139
2. 論文標題 Boron delivery for boron neutron capture therapy targeting a cancer-upregulated oligopeptide transporter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 215 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.01.012	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の作用メカニズムと新たな糖尿病治療薬としての期待
3. 学会等名 徳島県病院薬剤師会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 アミノ酸輸送系を利用したがん特異的化合物送達 - LAT1、LAT2によるPETプローブとBNCTホウ素化合物の評価 -
3. 学会等名 令和元年度京都大学複合原子力科学研究所専門研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Renal cystine transporters and epithelial transport disorders
3. 学会等名 11th BioMedical Transporters Conference (BioMedical Transporters 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターLAT1を標的とした創薬
3. 学会等名 薬物動態談話会 第42 年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターを標的としたがんの診断と治療の開発
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部特別講演会薬物動態学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Amino acid transporter LAT1 as a novel molecular target for cancer diagnosis and therapeutics
3. 学会等名 Radiation Oncology Seminar in Mayo Clinic (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金井 好克
2. 発表標題 トランスポーター阻害薬：標的特定と基礎薬理から臨床開発へ
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 日本臨床薬理学会共催シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大垣 隆一, 大森 崇弘, 原 早織, 中込 咲綾, 金井 正美, 兼田（中島）加珠子, 奥田 傑, 永森 収志, 金井 好克
2. 発表標題 ヘテロ二量型アミノ酸トランスポーター複合体LAT1-4F2hcは胎盤の合胞体性栄養膜形成に必須の細胞融合因子である
3. 学会等名 第66回 日本生化学会近畿支部例会
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 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 Chunhuan Jin, Ling Wei, Ryuichi Ohgaki, Suguru Okuda, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Critical moieties of aromatic amino acid probes causing renal accumulation in tumor imaging
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 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 LAT1
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 Junji Miyabe, Ryuichi Ohgaki, Keijiro Saito, Ling Wei, Lili Quan, Chunhuan Jin, Xingming Liu, Suguru Okuda, Shushi Nagamori, Hiroshi Ohki, Kazuo Yoshino, Hidenori Inohara, Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 PEPT1-targeted boron delivery for boron neutron capture therapy using BPA-containing dipeptide
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 Kongpracha Pornparn、Wiriyasermkul Pattama、田中 容子、奥田 傑、大垣 隆一、金井 好克、永森 收志
2. 発表標題 Comparative phosphoproteomics between non-competitive and competitive inhibitions of L-type amino acid transporter 1 in cancer cells.
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 西窪 航、大垣 隆一、岡西 広樹、奥田 傑、金井 好克
2. 発表標題 アミノ酸アペイラピリティが細胞内遊離アミノ酸濃度与える影響
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 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 Junji Miyabe, Ryuichi Ohgaki, Keijiro Saito, Ling Wei, Suguru Okuda, Shushi Nagamori, Hiroshi Ohki, Kazuo Yoshino, Hidenori Inohara, Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 BPA-dipeptides, novel boron delivery agents for boron neutron capture therapy, are transported by oligopeptide transporter
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 Pornparn Kongpracha, Shushi Nagamori, Pattama Wiriyasermkul, Suguru Okuda, Ryuichi Ohgaki, Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Phosphoproteome analysis reveals novel cellular responses affect by inhibition of LAT1, a cancer type amino acid transporter.
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 Ryuichi Ohgaki, Chunhuan Jin, Suguru Okuda, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai
2. 発表標題 Combination of amino acids necessary and sufficient for the optimal activation of mTORC1
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 宮部淳二、大垣隆一、齋藤桂似郎、Wei Ling、奥田傑、永森收志、大木寛、吉野和夫、猪原秀典、金井好克
2. 発表標題 ペプチドトランスポーターを標的としたホウ素中性子捕捉療法に用いる新規ペプチド型ホウ素化合物の検討
3. 学会等名 第133回 日本薬理学会近畿部会
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
4. 発表年 2018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・医学系研究科・助教   (14401)	
研究分担者	奥田 傑  (Okuda Suguru)  (50511846)	大阪大学・医学系研究科・助教   (14401)	
研究分担者	岡西 広樹  (Okanishi Hiroki)  (70792589)	大阪大学・医学系研究科・助教   (14401)	