

## 前立腺がんにおけるアミノ酸トランスポーター4F2hcの機能を解明 新たな腫瘍マーカーとして期待

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学 市川智彦 教授、坂本信一 講師、腫瘍病理学 池原譲 教授、メイフーラン メイメイティ 特任研究員、分子腫瘍学 金田篤志 教授、薬理学 安西尚彦 教授らの研究グループは、アミノ酸を運ぶ役割を持つタンパク質（アミノ酸トランスポーター）である4F2抗原重鎖（4F2hc）が前立腺においてがんの特異的に発現し、がんの転移や再発に関わることを解明しました。本研究成果により、4F2hc が前立腺がんの早期発見に役立つ新しい腫瘍マーカー<sup>注1)</sup>ならびに治療標的となり、新規治療法の確立につながる可能性が期待されます。

この研究成果は、科学誌 *Scientific Reports* に2021年6月1日にオンライン公開されました。

### ■研究の背景

日本での前立腺がんの罹患数は2017年時点で91,215人、すべての男性がんの15.9%を占め、高齢化の進む日本において急速に増加しています。主な治療法はホルモン療法であり、男性ホルモンを抑制することにより前立腺がんの進行を抑制します。しかし、男性ホルモンを抑制してもがん組織が増殖する場合があります。これを去勢抵抗性前立腺がんと呼びます。

4F2hcは、2020年に本研究グループが、去勢抵抗性前立腺がんの原因となるアンドロゲン受容体 Splicing Variant<sup>注2)</sup>を活性化させる原因として同定した分子です。

4F2hcは、がん特異的アミノ酸トランスポーター<sup>注3)</sup>のLAT1<sup>注4)</sup>と強固に結合する際、必須アミノ酸を多く取り込むことで、がん細胞増殖のシグナルをコントロールし、がん細胞の増殖を促進することがわかっています（図1）。

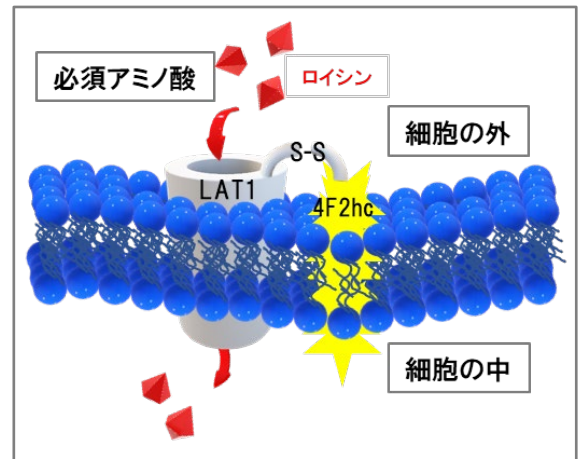


図1 LAT1-4F2hcの模式図。がん細胞の中に必須アミノ酸を運ぶ役割をしている。

### ■研究の結果

研究グループは、4F2hcのさらなる研究を進めた結果、以下について解明しました。

#### ① 前立腺がん患者における4F2hcとの臨床関連性を解明

千葉大学医学部附属病院における前立腺全摘標本を用いて、前立腺がんに対する4F2hc染色スコアリングと臨床データを解析した結果、4F2hc発現の低い患者の無再発生存期間は、59.5ヶ月に対して、高い患者の無再発生存期間は、43.4ヶ月と有意に再発までの期間が短いことが明らかとなりました（図2：左HE染色、右4F2hc免疫染色、図3）。以上から、4F2hcの発現が予後に関わることが明らかとなりました。

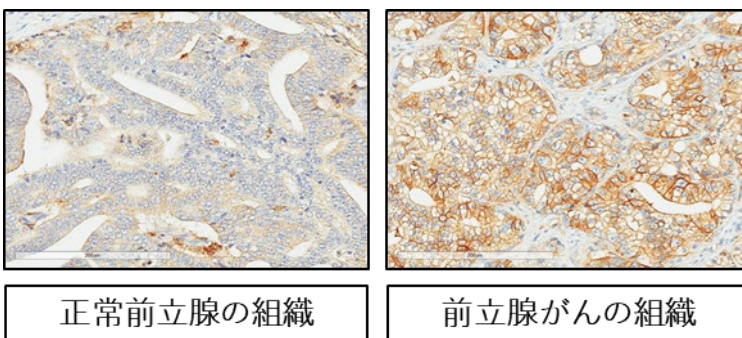


図2 正常の前立腺とがん部の4F2hc発現の比較。  
4F2hcが発現している部分は茶色く染まる。

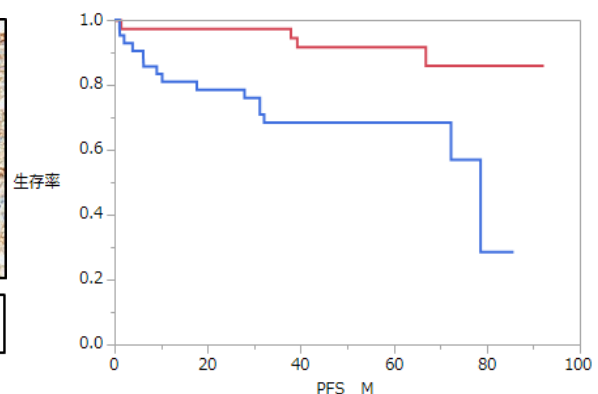


図3 4F2hc発現によって分類された前立腺がん患者の無再発生存期間。

## ② 4F2hc によるがん細胞増殖にかかわるもう一つの分子を同定

また、網羅的 RNA シークエンス<sup>注5)</sup>により、4F2hc の下流に SKP-2 という新たな標的分子を同定しました。4F2hc は、この分子を通して細胞の増殖をコントロールすることが明らかとなりました。

### ■ 今後の展開

本研究により、4F2hc が前立腺がんの新しい腫瘍マーカーならびに治療標的となる可能性が示唆されました。現在、去勢抵抗性前立腺がん患者に対する LAT1 阻害剤 (JPH203<sup>注6)</sup>) の臨床試験を大学院医学研究院 泌尿器科学・薬理学と医学部附属病院臨床試験部との共同プロジェクトとして進めています。LAT1 と強固に結合するタンパクの 4F2hc の臨床的重要性が示されたことは、アミノ酸トランスポーターを標的とする JPH203 臨床試験の意義をさらに裏付けする証拠となります。

今後は、4F2hc の基礎的解析ならびに LAT1 阻害剤 (JPH203) の臨床試験を、前立腺がんのみならず、腎細胞がん、膀胱がんなど、他のがんへ応用していきます。

### ■ 論文情報

論文タイトル : " The heavy chain of 4F2 antigen promote prostate cancer progression via SKP-2"

雑誌名 : Scientific Reports

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90748-9>

### ■ 用語解説

**注 1) 腫瘍マーカー** : がんの進行とともに増加する生体内の物質のこと。

**注 2) Splicing Variant** : DNA からの転写過程において特定の分子配列を除去し、残りを結合させることである。

**注 3) アミノ酸トランスポーター** : アミノ酸は、生体を構成するタンパク質の構成要素であるとともに、生体反応を制御するシグナルとしての働きを持つことが近年明らかになってきている。アミノ酸トランスポーターは、アミノ酸の細胞膜透過を可能にする膜タンパク質である。

**注 4) LAT1 (SLC7A5)** : 腫瘍細胞に高発現するアミノ酸トランスポーター。腫瘍選択的な発現と広い基質選択性を示し、がんへの薬物送達の標的トランスポーターとしての性質を有している。LAT1 は、抗腫瘍薬メルファランやホウ素中性子捕捉療法に用いる L-p- ボロノフェニルアラニンの腫瘍細胞に供給する他、PET 検査等のイメージングプローブの送達を担う。現在、画像診断、アミノ酸ベースのプロドラッグ (体内で代謝を受けて初めて高活性となる薬物) 化をジェイファーマ社、大阪大学、千葉大学とで共同で進めている。

**注 5) 網羅的 RNA シークエンス** : 次世代シークエンスを用いて取得した DNA の断片の情報 (生データ) をデータ解析することで、遺伝子の発現量が解析できる手法。

**注 6) JPH203** : ジェイファーマ社が開発した LAT1 特異的阻害剤。固形がん (胆道がん、肝臓がん、乳がんなど) において、第一相臨床試験が終了し、安全性と有効性 (胆道がん、長期生存など) が示されたことから、胆道がんにおいて、現在、第二相試験が行われている。

### ■ 関連ニュースリリース

「アミノ酸トランスポーターが腎細胞がんの新たな治療標的に 腫瘍マーカーとして期待」(2019 年 11 月 29 日) <https://www.m.chiba-u.ac.jp/files/6015/7501/4110/20191129LAT1.pdf>

#### 本研究に関するお問い合わせ

千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学 坂本 信一  
TEL : 043-226-2134 E-mail : rbatbat1@gmail.com

#### 広報に関するお問い合わせ

千葉大学亥鼻地区事務部総務課企画係  
TEL : 043-226-2841 E-mail : inohana-koho@chiba-u.jp