

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 仲 田 典 広



論 文 題 目

**「 Unique and selective expression of L-amino acid transporter 1 in human tissue as well as being an aspect of oncofetal protein 」**

(L 型アミノ酸トランスポーター1 のヒト組織における発現の特徴  
について)

指 導 教 授 承 認 印

木 部 誠



# Unique and selective expression of L-amino acid transporter 1 in human tissue as well as being an aspect of oncofetal protein

## (L型アミノ酸トランスポーター1のヒト組織における発現の特徴について)

仲田 典広

(以下要旨本文)

### 背景と目的

L型システムは、細胞膜を介して大型のアミノ酸を細胞内に取り込む主要な栄養供給システムであり、中でもL型アミノ酸トランスポーター1(LAT1)は大型のアミノ酸を輸送し、脳血管内皮や小腸上皮、腎尿細管、胎児肝の他、様々な悪性腫瘍の細胞膜上に発現していることが知られている。L型アミノ酸トランスポーター2(LAT2)は、LAT1よりも多彩なアミノ酸を輸送し、正常人体組織において全身に広く分布していると報告されている。LAT1はその特性から、癌の診断マーカー、化学療法の標的分子、選択的な薬物集積を利用した画像診断や放射線治療など、様々な臨床応用が期待されているが、その発現の局在や意義に関してはまだ不明な部分が多く、体系的な検索も十分になされていない。そこで我々は、正常の人体組織(成人・小児・胎児)におけるLAT1の局在を、人体に広く分布するとされているLAT2の発現と合わせ、免疫組織化学的手法を用いて検索した。

### 材料と方法

北里大学病院において過去に剖検となった症例の中から、多臓器不全や重症感染症、染色体異常のない成人と小児をそれぞれ3例ずつ選択した。剖検により得られなかった臓器については、同院の外科病理検体から年齢と性別を合わせて抽出し補完した。また、同院における稽留流産の外科病理検体の組織標本中の胎児のうち、変性や融解の少ないものを3例選択した。これら9症例分の全身諸臓器のホルマリン固定パラフィン包埋後の組織切片を作製し、LAT1、LAT2の免疫組織化学染色を施行した。各臓器についてLAT1およびLAT2の染色強度を0-3にscore化し検討した。さらに食道、大腸についてはKi67との二重免疫染色を行い、脳、脾、腎についてはLAT1とLAT2との二重蛍光免疫染色を行った。

## 結果

LAT1とLAT2はいずれも細胞膜上に発現を示し、LAT2は主に全身に広く発現を示していたが、LAT1はいくつかの臓器において特殊な局在を示した。主要な臓器での局在を以下に示す。

(1) 消化管粘膜：成人、小児、胎児いずれもLAT1およびLAT2の発現を認めた。LAT1は胃、小腸、大腸粘膜の深層または陰窩部に発現がみられ、LAT2は粘膜表層に発現を認めた。食道重層扁平上皮粘膜はLAT1、LAT2両者とも基底側に発現を認めた。Ki67とLAT1との二重免疫染色では、LAT1陽性細胞とKi67陽性細胞は一致しなかった。

(2) 肝：胎児にのみ肝細胞にLAT1が発現しており、他の年代では発現を示さなかった。

(3) 脳：成人と胎児の上衣細胞にLAT1の軽度の発現を認めた。ニューロンやグリアにはLAT1の発現を認めず、胎児の原始神経外肺葉細胞には軽度の発現を示した。

(4) 胸腺：胸腺上皮のLAT1の染色強度は胎児でscore 2、次いで小児で0-1、成人は0であった。

(5) 精巣と卵巣：精巣ではLAT1は精祖細胞と精母細胞およびSertoli細胞に発現し、精子にはみられなかった。卵巣では、原始卵胞を含む卵胞上皮にLAT1の発現を認めた。

(6) 心筋：成人、小児にLAT1の発現はみられなかったが、胎児においてLAT1の発現を認めた。

(7) 血管：脳実質内、網膜、卵巣のみ毛細血管内皮にLAT1の発現を認め、その他の臓器の血管内皮にLAT1の発現は認めなかった。LAT2は全身諸臓器の血管内皮に弱く発現していた。また、二重蛍光免疫染色では脳血管にLAT1とLAT2が共発現していることがわかった。

(8) 腎：遠位尿細管にLAT1の強い発現を認め、近位尿細管にLAT2の強い発現を認めた。二重蛍光免疫染色でもLAT1とLAT2は相補的な発現を示した。

(9) 睥：LAT1とLAT2は、睥ラ氏島に発現を認めた。二重蛍光免疫染色ではLAT1とLAT2の共発現を示すもの、一方のみ発現するものがともに観察された。

## 考察

LAT1とLAT2は細胞膜に発現を示し、アミノ酸を輸送する膜タンパクとしての機能を反映していると考えられる。消化管粘膜でのLAT1発現は増殖帯近傍にみられ、増殖に必要なアミノ酸を取り込む機能を反映し、表層のLAT2は分泌のため多彩なアミノ酸の供給が必要となることに対応している可能性が考えられた。食道などの重層扁平上皮粘膜では、分化後のアミノ酸供給は重要でないと考えられる。また、粘膜基底側の増殖帯近傍でのLAT1発現とKi67 labelingとの不一致から、未分化な細胞におけるアミノ酸供給は増殖のためだけでなく他の機能にも関与していることが示唆された。腎尿細管においては、LAT1およびLAT2はアミノ酸の再吸収に関与していることが報告されており、今回の結果ではその局在が明らかとなった。

血管におけるLAT1の発現は、脳、網膜、卵巣に限られており、それぞれ血液脳関門、血液網膜関門、血液卵胞関門を構成する血管であった。さらに精巣においては血液精巣関門を構成するSertoli細胞にLAT1が発現しており、これら血液関門において神経伝達物質の供給や卵胞形成、精子形成など機能的な役割を担っていることが示唆された。

LAT1とLAT2の発現は、成人と小児では類似した結果となったが、心筋、肝細胞、胸腺上皮、原始神経外胚葉細胞においてLAT1の発現は胎児にのみ確認された。また、proto-oncogeneであるC-Mycとの関与が報告されており、様々な悪性腫瘍においてLAT1が強発現していることから、LAT1はoncofetal proteinとしての性質を有していると考えられた。

LAT1を阻害することによる抗腫瘍効果は細胞株や動物実験で報告されており、臨床応用が期待されている。今回の結果によりLAT2がubiquitousに発現していることが免疫組織化学的に確認され、LAT1を阻害してもLAT2によるアミノ酸供給により正常組織は生存できる可能性が示唆された。

## 結語

成人、小児、胎児の全身諸臓器についてLAT1とLAT2の発現を免疫組織化学的に検討し、LAT1が独特で選択的な発現を示すことが明らかとなった。大型アミノ酸供給は増殖のためだけでなく機能的にも利用されていることが示唆された。さらに、胎児にのみ見られたいくつかの臓器における強いLAT1発現は、悪性腫瘍での強い発現を合わせて考慮すると、がん胎児性タンパクとしての性質を反映しているものと推測される。