

「タイトル：乳酸輸送体の機能解析と 個別化治療に向けた臨床応用に関する研究」

研究者名：小林 正紀

所属・役職：北海道大学大学院薬学研究院

臨床薬剤学研究室・助教

研究分野

T-1-7

医学系研究領域
(薬学)

研究キーワード

乳酸輸送体、個別化治療、
バイオマーカー、がん

背景・目的

がん細胞はエネルギー獲得を解糖系に依存しており、細胞外に解糖系産物である乳酸やケトン体を排出することで細胞の恒常性を維持している。近年この細胞内からの乳酸排出を担う monocarboxylate transporter 4 (MCT4) が予後不良因子の一つであるとともにハイリスクがんのバイオマーカーとして注目されている。しかしながらMCT4の基質認識性あるいは遺伝子多型による機能変化についての情報は少ないのが現状である。本研究ではMCT4の詳細な基質認識性とこれらの多型による機能変化を明らかにすることを目的とした。

研究の成果

アフリカツメガエル卵母細胞にMCT4のwild type (WT) および報告されている遺伝子多型の mutation type を発現させ、基質となるRI標識乳酸の取り込みを測定した。その結果、MCT4 WT を発現させた卵母細胞ではコントロールと比較して顕著な乳酸取り込み活性の増大が認められた。またアルギニン修飾試薬であるPGOで処理したところ輸送活性の低下が認められ、さらにR278Iに変異を導入すること(R278K, R278Q)で輸送活性は消失した(下図1)。したがってR278がMCT4の乳酸認識部位である可能性が示唆された。一方でこれまでにA15V, G19S, V192M, S214F, G306Sなどのアミノ酸変異を伴うMCT4遺伝子多型が報告されており、これらの変異が輸送能に及ぼす影響を検討したところG306Sにおいて有意な輸送能の上昇が認められた(下図2)。

将来展望

本研究によりMCT4を介した乳酸輸送を変動させる変異を見出した。今後はこの変異が浸潤・転移に及ぼす影響を細胞レベル、動物レベルで検証し、抗転移・浸潤薬として期待されるMCT阻害剤による個別化治療のための基盤を構築していきたい。

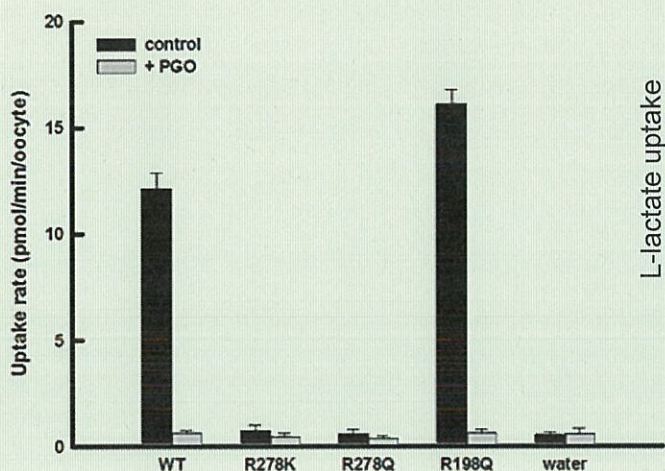


図1.MCT4のR278の変異は乳酸取り込みを消失させる

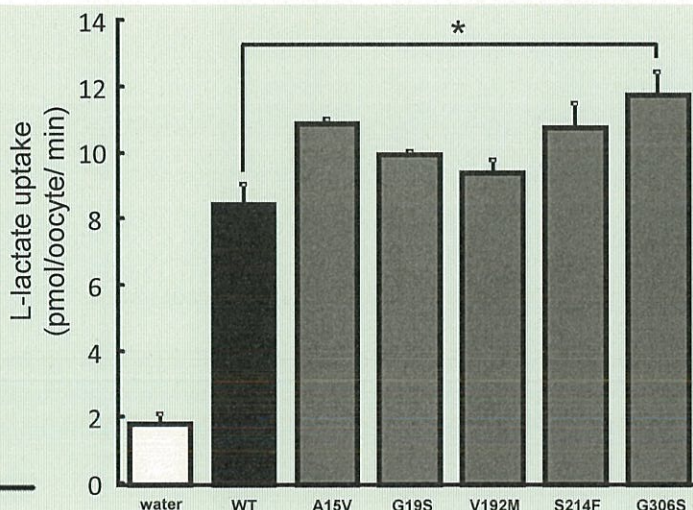


図2.MCT4のG306S変異体は乳酸取り込みを上昇させる