

第10回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

岡野 尚弘

杏林大学医学部腫瘍内科学教室

L型アミノ酸トランスポーター (L-type amino acid transporter; LAT)は細胞膜を通して、分枝鎖アミノ酸や芳香族アミノ酸等の大型側鎖を持つ中性アミノ酸を輸送するシステムである¹⁾。LAT1は様々ながん細胞で高発現が示されており、正常組織では胎盤、精巣、骨髄などに発現が限られている。これはLAT1が、増殖が盛んな細胞において、タンパク質の合成に必要となるアミノ酸を取り込む役割を果たしているためと考えられている²⁾。また、LAT1は発がん遺伝子のc-Mycとの関与が報告されており、がんの発症機序にも深く関わる³⁾。さらに、LAT1はロイシンを輸送することで mammalian target of rapamycin (mTOR) の上流因子としてmTORを介する代謝制御に関与することが知られている⁴⁾。以上のことからLAT1はがん治療の標的になることが推察され、実際のがん細胞に対するLAT1阻害の有効性が示唆されているが、これまでヒトに対するLAT1阻害剤の臨床試験は行われていなかった。特異的LAT1阻害剤であるJPH203は杏林大学医学部薬理学教室での研究から創薬された化合物であり、本研究は初めてヒトに投与された第I相試験である。

標準治療に耐性となった固形がん患者17名を対象として、JPH203は12 mg/m²から85 mg/m²までの用量で投与量を漸増し、7日間連日静脈注射後、21日間休薬を1サイクルとして投与し、原疾患の悪化が認められた、許容できない毒性が生じた、患者が中止を希望した、などの場合まで繰り返した。60 mg/m²のコホートで6名中1名、85 mg/m²のコホートで最初の1名にgrade 3の肝機能障害が認められたが、休薬で速やかに回復し、忍容性は良好であった。有効性は16例で評価可能であり、部分奏効 (PR) が1例、安定 (SD) が4例、進行が11例であり、奏効割合 (response rate; RR) は6.3%、病勢制御割合 (disease control rate; DCR) は31.3%であった。PRは胆道癌患者で得られ、その患者はデータカットオフ (2017年5月) まで2年間、腫瘍増悪を認めなかった。胆道癌患者5例に対し

てPR 1例、SD 2例 (RR 20.0%、DCR 60.0%) が得られ、胆道癌患者に対する本剤の有効性が示唆された。

薬物動態パラメーター解析の結果から、同用量を投与した患者間において、血液中JPH203濃度に比べて、尿中のNアセチル化体 (NAc-JPH203) 濃度の個人差が大きいことが確認された。JPH203は肝細胞中のN-acetyltransferase-2 (NAT2) によりNAc-JPH203へ変化し、胆汁排泄トランスポーターにより胆汁中に排泄されると考えられている。つまり、尿中のNAc-JPH203濃度の個人差は、JPH203の生体内代謝の大部分を担っているNAT2のアセチル化の速さの違いによるものであると推察された。NAT2には遺伝子多型が存在することが報告されており、アセチル化の速さの違いによってRapid、Intermediate、Slowの3つのフェノタイプに分類される。NAT2がRapidタイプの患者ではDCR 12.5%であったのに対し、Non-rapid (Intermediate + Slow) タイプの患者ではDCR 50.0%であった。有効性が示唆された胆道癌患者5例のうち、Rapidタイプの患者は1例であり、病勢制御は得られなかった。一方、Non-rapidタイプの胆道癌患者ではDCR 75.0%であった。この結果から、NAT2のフェノタイプがNon-rapidタイプの患者での本剤の有効性が示唆された。

この第I相試験の結果から、標準治療に耐性となり、NAT2がNon-rapidタイプの胆道癌患者を対象としたプラセボコントロールのランダム化比較第II相試験 (UMIN000034080) が進行中である。

謝辞

本受賞論文の作成において、ご指導いただきました腫瘍内科学の古瀬純司教授、長島文夫教授、ならびにこの研究に関わった全スタッフの皆様へ感謝を申し上げます。遠藤仁先生には本研究のプロトコル作成段階から論文作成に至るまでご指導いただき、深謝いたします。また、ご選考いただきました選考委員の先生方、杏林医学会の先生方、

事務局の方々に厚く御礼申し上げます。

受賞論文はFirst-in-human phase I study of JPH203, an L-type amino acid transporter 1 inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 38:1495-1506, 2020.に掲載された。

参考文献

- 1) Christensen HN: Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev* 70: 43-77, 1990.
- 2) Yanagida O, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim DK, Segawa H, Nii T, Cha SH, Matsuo H, Fukushima J, Fukasawa Y, Tani Y, Taketani Y, Uchino H, Kim JY, Inatomi J, Okayasu I, Miyamoto K, Takeda E, Goya T, Endou H: Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1514: 291-302, 2001.
- 3) Hayashi K, Jutabha P, Endou H, Anzai N: c-Myc is crucial for the expression of LAT1 in MIA Paca-2 human pancreatic cancer cells. *Oncol Rep* 28:862-866, 2012.
- 4) Cormerais Y, Giulian S, LeFloch R, Front B, Durivault J, Tambutte E, Massard PA, de la Ballina LR, Endou H, Wempe MF, Palacin M, Parks SK, Pouyssegur: Genetic Disruption of the Multifunctional CD98/LAT1 Complex Demonstrates the Key Role of Essential Amino Acid Transport in the Control of mTORC1 and Tumor Growth. *Cancer Res* 76:4481-4492, 2016.