助成番号　210013

５－２

研 究 成 果 報 告 書

| | | | |
|---|---|---|---|
| 研究テーマ（和文） | ER 陽性乳がん細胞におけるアミノ酸トランスポーターSLC7A5 の細胞膜局在制御 | | |
| 研究テーマ（英文） | Intracellular localization of amino acid transporter SLC7A5 in ER+ breast cancer cells | | |
| 研究期間 | 2021年 ～ 2023年 | 研究機関名　慶應義塾大学　先端生命科学研究所 | |
| 研究代表者 | 氏名 | （漢字） | 齊藤　康弘 |
| | | （カタカナ） | サイトウ　ヤスヒロ |
| | | （英文） | Yasuhiro Saito |
| | 所属機関・職名 | | 慶應義塾大学　先端生命科学研究所・特任准教授 |
| 共同研究者<br><br>＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。 | 氏名 | （漢字） | |
| | | （カタカナ） | |
| | | （英文） | |
| | 所属機関・職名 | | |
| | 氏名 | （漢字） | |
| | | （カタカナ） | |
| | | （英文） | |
| | 所属機関・職名 | | |


概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

乳がんの大部分を占める ER 陽性乳がん細胞において細胞極性タンパク質である LLGL2 はアミノ酸トランスポーターSLC7A5 と相互作用し、SLC7A5 の細胞膜局在を促進することを明らかにしている。LLGL2-SLC7A5 複合体形成、そして、SLC7A5 の細胞膜局在は栄養ストレス下において増強される。本研究では栄養ストレス下における LLGL2-SLC7A5 複合体形成促進の分子機構を明らかにすることを試みた。栄養ストレス下における LLGL2 の翻訳後修飾などの変化に関して探索を行ったが、栄養ストレスにより LLGL2 の翻訳後修飾に明確な変化は認められなかった。そこで、本研究では栄養ストレス依存的に LLGL2 と複合体形成が促進される分子を新たに探索し、分子シャペロンを新規 LLGL2 相互作用分子として同定した。同定された分子シャペロンはがん細胞に広く高発現しており、ER 陽性乳がん細胞では分子シャペロンは細胞増殖を亢進することが明らかとなった。また、LLGL2-SLC7A5 複合体形成において、その分子シャペロンが必須であることに加えて、栄養ストレス依存的に分子シャペロンのリン酸化が亢進し、アミノ酸欠乏状態により、そのリン酸化が上昇することが示唆された。さらに、分子シャペロンに対するキナーゼも新たに同定しており、栄養ストレスを分子シャペロンが感知し、LLGL2-SLC7A5 複合体形成を促進していると考えられた。現在ではこれらの結果を論文として投稿準備中である。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 雑誌 | 論文課題 | | | | | |
| | 著者名 | | 雑誌名 | | | |
| | ページ | ～ | 発行年 | | 巻号 | |
| 雑誌 | 論文課題 | | | | | |
| | 著者名 | | 雑誌名 | | | |
| | ページ | ～ | 発行年 | | 巻号 | |
| 雑誌 | 論文課題 | | | | | |
| | 著者名 | | 雑誌名 | | | |
| | ページ | ～ | 発行年 | | 巻号 | |
| 図書 | 書名 | | | | | |
| | 著者名 | | | | | |
| | 出版社 | | 発行年 | | 総ﾍﾟｰｼﾞ | |
| 図書 | 書名 | | | | | |
| | 著者名 | | | | | |
| | 出版社 | | 発行年 | | 総ﾍﾟｰｼﾞ | |


英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

LLGL2, a mammalian polarity protein, interacts with amino acid transporter SLC7A5 and promotes the membrane localization in estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer cells. Nutrient-stress conditions enhance the complex formation between LLGL2 and SLC7A5. However, the molecular basis of how nutrient stress promotes complex formation is unclear. We have examined the post-translational modification in LLGL2 but could not detect the apparent difference under nutrient-stress conditions. Then, we explored the LLGL2 interactants under nutrient stress conditions and identified a molecular chaperon as a novel LLGL2-interacting protein. The molecular chaperon is broadly overexpressed in cancer tissues. Thus, we examined the pathological roles of the molecular chaperon in ER+ breast cancer cells. The LLGL2-SLC7A5 interaction requires the molecular chaperon, and the molecular chaperon showed the tumor-promoting phenotypes in ER+ breast cancer cells. Overall, the molecular chaperon responds to the nutrient stress and promotes the LLGL2-SLC7A5 complex formation in ER+ breast cancer cells.