

사람 암세포주들에서 아미노산 수송체 LAT1 mRNA 발현과 아미노산 L-Leucine 수송의 상관관계

김도경[†] · 송수근 · 김인진 · 국중기

조선대학교 치과대학 구강생물학연구소

Correlation Between the Expression of Amino Acid Transporter LAT1 mRNA and the Amount of L-Leucine Transport in Human Cancer Cell Lines

Do Kyung Kim[†], Soo Keun Song, In Jin Kim and Joong-Ki Kook

Oral Biology Research Institute, College of Dentistry, Chosun University,
Gwangju 501-759, Korea

Abstract

Amino acid transporters play an important role in supplying nutrients to normal and cancer cells for cell proliferation. System L is a major transport system responsible for the Na⁺-independent, large neutral amino acids including several essential amino acids. L-type amino acid transporter 1 (LAT1), an isoform of system L amino acid transporter, is highly expressed presumably to support their continuous growth and proliferation in malignant tumors. In the present study, we have examined the correlation between the expressions of amino acid transporter LAT1 mRNA and its subunit 4F2hc mRNA and the amount of L-leucine transport in various human cancer cell lines. Northern blot analysis have revealed that the 26 human cancer cell lines expressed LAT1 mRNA and 4F2hc mRNA. There were the differences for the levels of LAT1 and 4F2hc mRNA expressions in the 26 human cancer cell lines. The 26 human cancer cell lines transported the L-[¹⁴C]leucine into the cells via amino acid transporter. In the 26 human cancer cell lines, a linear relationship was observed between the expression of amino acid transporter LAT1 mRNA and the amount of L-leucine transport. Little relationship was observed between the expression of 4F2hc mRNA and the amount of L-leucine transport, but the statistical significance of difference was not detected. These results indicate that the 26 human cancer cell lines express LAT1 mRNA and 4F2hc mRNA and there is the correlation between the expression of amino acid transporter LAT1 mRNA and the amount of L-leucine transport. In addition, specific inhibition of LAT1 in cancer cells will be a new rationale for anti-cancer therapy.

Key words: L-type amino acid transporter 1 (LAT1), essential amino acids, growth inhibition, anti-cancer therapy

서 론

아미노산은 단백질 합성의 기질이 되는 기능 이외에도 glucose, purine, pyrimidine 등 많은 생체분자들의 합성을 위한 전구물질이 되므로 생체 내 필수 영양물질 중의 하나이다 (1). 생체분자의 생합성 반응은 주로 세포 내에서 이루어지고 아미노산은 세포막을 통과하기 어려운 친수성 물질이므로, 세포는 아미노산을 세포의 밖에서 안으로 수송하기 위한 수송단백질인 아미노산 수송체(아미노산 transporter)가 필수적이다(1). 사람을 포함한 포유동물의 세포막에는 여러 종류의 아미노산 transporter들이 존재한다고 알려져 있으며 그 아미노산 transporter들은 각기 그들이 수송할 수 있는 아미노산의 종류가 다르다(1-5).

세포 내 대사가 특이적으로 항진되어 있는 암세포에는 아미노산 transporter의 기능이 상승되어 단백질 합성을 위한 아미노산의 공급이 활발하게 되며, 이는 암세포 내 이들 아미노산의 공급을 위한 transporter의 발현이 특이적으로 발달됨에 의해서 이루어진다고 알려져 있다(1,3,6-8). 아미노산 transporter와 암세포와의 관계에 대해서는 오래 전부터 많은 연구자들의 관심의 대상이 되어 왔으나 이들 transporter들의 분자적 실체를 전혀 모르고 있었기 때문에 그 연구가 매우 어려웠다. 그러나 1998년 Kanai 등(6)에 의해 아미노산 수송계 L 중의 하나인 L-type amino acid transporter 1 (LAT1)의 분자적 동정이 이루어진 이래 암세포에서 현재까지 아미노산 transporter에 관한 많은 연구가 진행되고 있다 (3,5,7,8).

[†]Corresponding author. E-mail: kdk@chosun.ac.kr
Phone: 82-62-230-6893, Fax: 82-62-223-3205

LAT1은 12회 세포막을 관통하는 막 단백질로서 Na^+ -비의존적으로 leucine, isoleucine, valine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, methionine과 histidine같은 중성 아미노산을 수송하는 특징을 가지고 있다(6-13). 그리고 LAT1은 4F2 heavy chain(4F2hc)이라는 1회 세포막을 관통하는 막 단백질과 disulfide bond로 결합되어진 heterodimer형 막 단백질이며, LAT1이 기능을 나타내기 위해서는 보조인자 4F2hc의 존재가 필수적이라는 것이 보고되었다(3,6,9-13). 또한 LAT1이 암세포에서 과발현되어 이들 암세포에 중성아미노산 공급이라는 중요한 기능을 하고 있다고 알려져 있으나(6-8,14) 실제로 여러 암세포주들에서 LAT1 및 그 보조인자 4F2hc의 유전자 발현과 이를 통한 아미노산 수송기능의 관계를 밝힌 보고는 없었다.

따라서 본 연구자들은 사람의 여러 암세포주들에서 아미노산 수송체 LAT1 및 그 보조인자 4F2hc mRNA의 발현과 LAT1의 대표적 기질인 L-leucine 수송을 조사하여 이들 사이의 상관관계를 밝히고자 한다.

재료 및 방법

실험재료

L- ^{14}C leucine은 Perkin Elmer Life Science Inc.(Boston, MA, USA)로부터 구입하여 사용하였으며 아미노산 및

기타시약들은 analytical grade를 구입하여 사용하였다.

실험에 이용한 암세포주들은 American Type Culture Collection(ATCC, Rockville, MD, USA)에서 제공받아 사용하였으며, 그 암세포주들 및 사용한 성장배지는 Table 1에 표기하였다.

Northern blot analysis

각 암세포주들에서 LAT1 및 그 보조인자 4F2hc mRNA의 발현을 조사하기 위해 Northern blot analysis 방법을 이용하였다. 각 세포로부터 TRI reagent kit(Molecular Research Center, Inc., Ohio, USA)를 이용하여, total RNA를 추출한 후, 자외선 분광기(UV spectrophotometer)를 이용하여 260 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 세포들의 poly(A)⁺ RNA는 total RNA로부터 oligo(dT) cellulose chromatography를 이용하여 추출하였으며 추출한 poly(A)⁺ RNA(3 µg/lane)를 2.2 M formaldehyde가 들어있는 1% agarose gel에서 분리시킨 후 nitrocellulose membrane에 전이시켰다. 표식자(probe)는 LAT1 및 4F2hc의 cDNA를 제한효소 *Sma*I 및 *Pst*I으로 각각 절단한 후 [^{32}P]dCTP로 표지하여 이용하였으며, 보합은 42°C에서 20시간 수행하였다. 보합 후 nitrocellulose membrane은 0.1×SSC/0.1% SDS를 사용하여 65°C에서 세척하고 X-ray 필름에 감광하여 현상하였다. Autoradiography 결과의 정량분석은 Image-Pro Plus Image Analyzer(Media Cybernetics, Maryland, USA)를 이용한 video-

Table 1. The human cancer cell lines and the media used in the study

Origin	Cell lines	Media
Leukemia	Daudi	RPMI1640 + 20% FBS
	CCRF-CEM	RPMI1640 + 10% FBS
	P30/OHK	RPMI1640 + 10% FBS
	HL-60	RPMI1640 + 20% FBS
	K562	HamF12 + 20% FBS
	U937	RPMI1640 + 10% FBS
	KG-1	RPMI1640 + 10% FBS
	KU812	RPMI1640 + 10% FBS
	MOLT-3	RPMI1640 + 10% FBS
	MOLT-4	RPMI1640 + 10% FBS
	Jurkat	MEM + 10% FBS
Uterine cancer	HeLa	DMEM + 10% FBS
	HHUA	HamF12 + 15% FBS
Chorio carcinoma	BeWo	HamF12 + 15% FBS
Colon cancer	WiDr	DMEM + 10% FBS
	DLD-1	RPMI1640 + 10% FBS
Lung cancer	RERF-LC-MA	MEM + 10% FBS
	SQ5	MEM + 10% FBS
Stomach cancer	KATOIII	RPMI (45%) + MEM (45%) + 10% FBS
	MKN1	RPMI1640 + 10% FBS
	MKN28	RPMI1640 + 10% FBS
	MKN45	RPMI1640 + 10% FBS
Sarcoma	OST	DMEM + 10% FBS
	SKN	HamF12 + 15% FBS
Urinary bladder cancer	T24	MEM + 10% FBS
Pancreas cancer	T3M-4	HamF12 + 10% FBS

based densitometry 방법으로 수행하였다.

Uptake 실험

사람의 암세포주들에서 LAT1의 아미노산 수송능력을 조사하기 위해서 LAT1의 대표기질인 L- [¹⁴C]leucine을 이용하여 아미노산 uptake 실험을 시행하였다. 각 세포를 성장배지(Table 1) 하에서 배양한 후 수집하여 24-well plate에 접종(1×10^5 cells/well)하고, 접종 48시간 후 uptake 실험을 시행하였다.

48시간 후 성장배지를 제거한 뒤 각 세포주를 Na⁺-free uptake 용액(125 mM choline-Cl, 4.8 mM KCl, 1.3 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 25 mM HEPES, 1.2 mM KH₂PO₄, 5.6 mM glucose, pH 7.4)을 이용하여 3회 세척한 후 37°C에서 10분간 전배양하였다. 그 후, 용액을 L-[¹⁴C]leucine이 존재하는 uptake 용액으로 교체하여 37°C에서 1분 배양시킨 후, 반응의 정지를 위해 4°C의 같은 용액으로 3회 세척하였다. 세척 후 각 세포를 0.1 N NaOH에 녹여 세포 안으로 uptake된 방사능을 liquid scintillation spectrometry로 측정하였으며, 측정된 방사능을 pmol/mg protein/min으로 산출하였다. 배지에 부유하여 성장하는 세포주들은 4°C의 용액으로 세척 후 원심분리하여 세포를 분리하였고 분리 후 0.1 N NaOH에 녹여 세포 안으로 uptake된 방사능을 liquid scintillation spectrometry로 측정하였다. 이때 L-[¹⁴C]leucine의 수송이 아미노산 transporter를 통하여 이루어지는지를 확인하기 위해 동일 실험을 4°C에서 수행하여 그 결과를 비교하였다. 본 논문의 uptake 실험에서 각각의 결과를 위해 각 실험군은 4~6개의 세포가 존재하는 well을 이용하였으며, 각각의 결과를 mean \pm SEM(n=4~6)으로 표시하였다. 각 결과의 재현성을 확인하기 위하여 3회 이상 반복 실험을 수행하여 결과를 산출하였다.

실험자료의 통계학적 검정

모든 실험성적은 mean \pm SEM으로 나타내었고, 각 실험군 간의 유의성 검정은 ANOVA 후에 Student's t-test를 하였다. 각 세포주들에서 northern blot analysis로 분석한 LAT1 및 4F2hc mRNA 발현과 L- [¹⁴C]leucine 수송량 사이의 상관관계를 분석하기 위해 x²-검정을 이용하였으며, p value가 0.05 미만(p<0.05)의 경우에서 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

사람 암세포주들에서 LAT1 및 4F2hc mRNA의 발현

사람의 암세포주들에서 아미노산 transporter LAT1 및 그 보조인자 4F2hc mRNA의 발현정도를 조사·비교하기 위하여 northern blot analysis를 시행하여 그 결과를 image 분석계를 이용한 video-based densitometry 방법으로 발현정도를 수치로 변환시켰다. 조사한 26종류의 사람 암 세포

주들에서 LAT1 mRNA의 뚜렷한 발현을 확인할 수 있었으며, 26종류의 암 유래 세포주들 중 LAT1 mRNA가 발현하지 않는 세포주는 없었다(Fig. 1). 그 발현정도를 수치로 변환시켰을 때 가장 낮은 발현정도를 보인 평활근육종에서 유래한 세포주인 SKN의 0.046에서 가장 높은 발현정도를 보인 백혈병에서 유래한 세포주인 HL60의 0.534까지 발현양의 차이를 확인할 수 있었다(Fig. 1).

아미노산 transporter LAT1의 보조인자인 4F2hc의 발현을 확인하여 본 결과, LAT1의 경우와 비슷하게 조사한 26종류의 사람 암 유래 세포주들에서 4F2hc mRNA의 뚜렷한 발현을 확인할 수 있었으며 4F2hc mRNA가 발현하지 않는 세포주는 없었다(Fig. 2). 그 발현정도를 수치로 변환시켰을

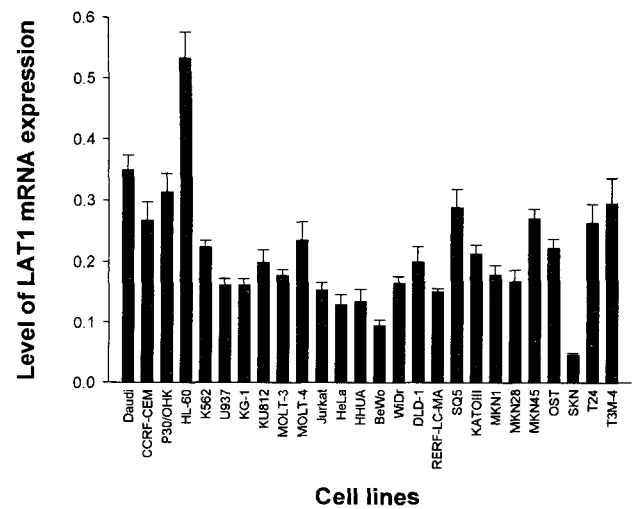


Fig. 1. The level of LAT1 mRNA expression in human cancer cell lines. The level of LAT1 mRNA expression was expressed by densitometric analysis.

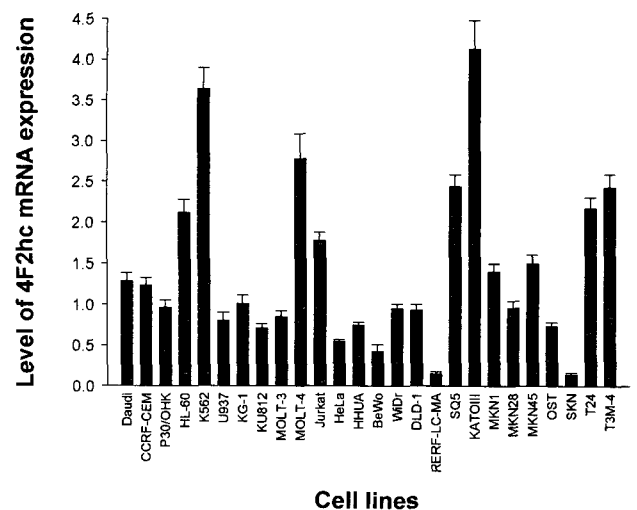


Fig. 2. The level of 4F2hc mRNA expression in human cancer cell lines. The level of 4F2hc mRNA expression was expressed by densitometric analysis.

때 가장 낮은 발현정도를 보인 평활근육종에서 유래한 세포주인 SKN의 0.143에서 가장 높은 발현정도를 보인 위암에서 유래한 세포주인 KATOIII의 4.130까지 발현양의 차이를 확인할 수 있었다(Fig. 2). 그러나 아미노산 transporter LAT1 mRNA 발현과 그 보조인자 4F2hc mRNA 발현 사이의 상관관계에서 통계적인 유의성은 없었다($p>0.05$).

사람 암세포주들에서 아미노산 transporter에 의한 L-leucine의 수송

사람의 암세포주들에서 L-[¹⁴C]leucine 수송능력을 조사하기 위해서 uptake 실험을 시행하였으며, 그 실험의 한 예를 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3은 사람의 방광암 유래의 세포주인 T24 세포를 이용하여 37°C 및 4°C에서 L-[¹⁴C]leucine uptake 실험의 결과를 나타낸 것이며, 아미노산 수송체가 온도에 매우 민감하다는 특징을 가지고 있음으로 37°C 경우의 L-[¹⁴C]leucine uptake 양(전체의 uptake 양)에서 4°C 경우의 L-[¹⁴C]leucine uptake 양(비특이적 uptake 양)을 감한 양을 아미노산 수송체에 의한 L-[¹⁴C]leucine uptake 양으로 간주하였다(Fig. 3). 이 실험 결과로 T24 세포에서 아미노산 transporter에 의한 L-[¹⁴C]leucine 수송량은 4203 ± 250 pmol/mg protein/min(mean \pm SEM, n=4)임을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 그 외 다른 암세포주들에서도 같은 실험을 수행하였으며, 아미노산 transporter에 의한 L-[¹⁴C]leucine 수송량을 Fig. 4에 나타내었다.

사람의 암세포주들에서 아미노산 transporter LAT1 mRNA의 발현정도와 LAT1에 의한 L-[¹⁴C]leucine 수송능력 사이의 상관관계를 Fig. 5에 나타내었으며, LAT1 mRNA의 발현정도가 높을수록 암세포주들에서 L-[¹⁴C]leucine의 수송능력이 증가하는 경향임을 알 수 있었다($p<0.05$). 그러나 4F2hc

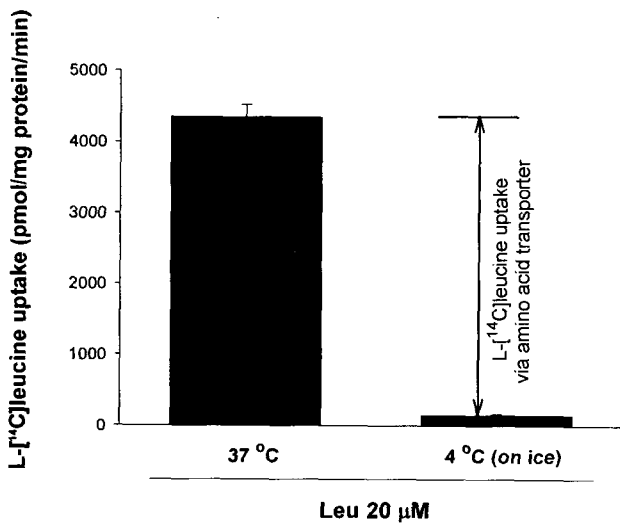


Fig. 3. The L-[¹⁴C]leucine uptake in T24 human urinary bladder cancer cells. The L-[¹⁴C]leucine uptake (20 μ M) was measured at 37°C or 4°C for 1 min in the Na⁺-free uptake solution. Data represents the mean \pm SEM for four experiments.

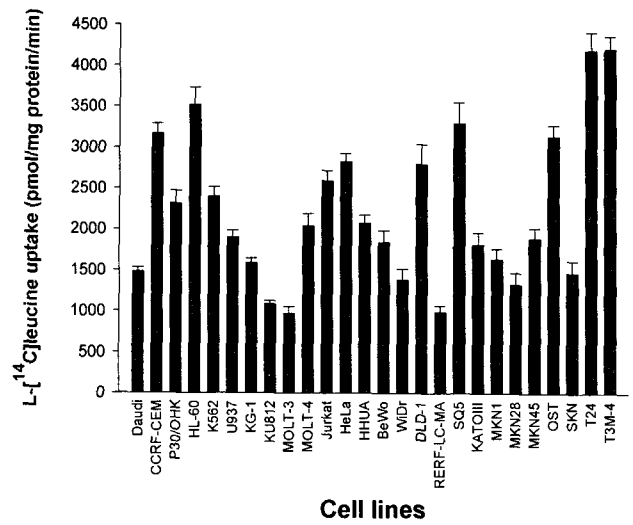


Fig. 4. The L-[¹⁴C]leucine uptake via amino acid transporter in human cancer cell lines. The L-[¹⁴C]leucine uptake (20 μ M) was measured at 37°C or 4°C for 1 min in the Na⁺-free uptake solution. Each data point represents the mean \pm SEM for four experiments. The mean values were calculated as subtracting the mean value at 4°C from the mean value at 37°C.

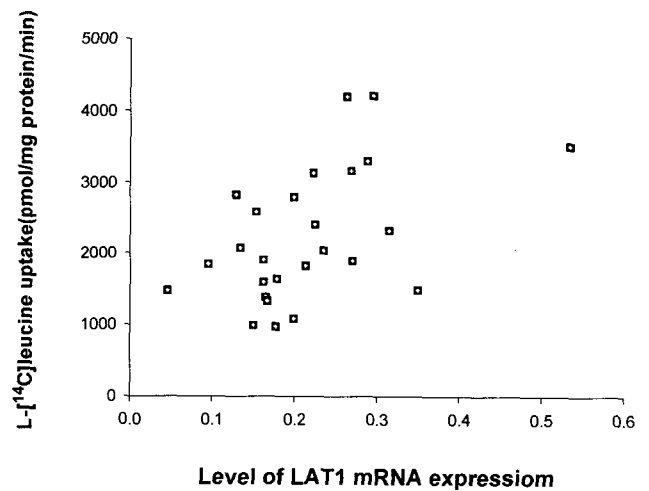


Fig. 5. The correlation between the expression of amino acid transporter LAT1 mRNA and the amount of L-[¹⁴C]leucine transport in human cancer cell lines.

mRNA의 발현정도와 L-[¹⁴C]leucine 수송능력 사이의 상관관계에서는 4F2hc mRNA의 발현정도가 높을수록 L-[¹⁴C]leucine 수송능력이 증가하는 경향은 보였으나, 통계적인 유의성은 없었다($p>0.05$) (Fig. 6).

고 찰

본 연구에서 아미노산 수송체 LAT1 및 그 보조인자 4F2hc mRNA의 발현과 LAT1의 대표적 기질인 L-leucine 수송 사이의 상관관계를 밝히기 위해, 사람의 여러 암세포주들을 이용하여 northern blot analysis 및 uptake 실험을 시행하였

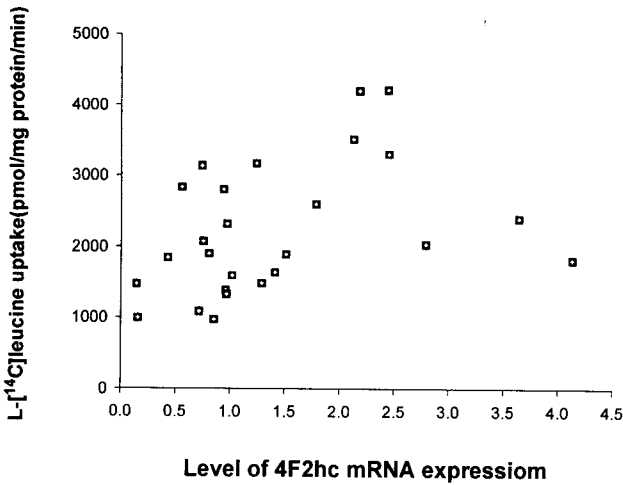


Fig. 6. The correlation between the expression of amino acid transporter 4F2hc mRNA and the amount of L-[¹⁴C]leucine transport in human cancer cell lines.

다. 목적하는 유전자의 발현을 확인할 수 있는 northern blot analysis를 통해, 26종류의 암세포주들에서 발현하는 정도의 차이는 있었으나 LAT1 mRNA의 뚜렷한 발현을 확인할 수 있었다. LAT1의 보조인자인 4F2hc의 경우에서도 LAT1의 경우에서와 같이 26종류의 암세포주들에서 4F2hc mRNA의 뚜렷한 발현을 확인할 수 있었다. 특히 26종류의 암세포주들에서 모두 LAT1 및 4F2hc mRNA가 발현되었다는 이 결과는 사람의 암세포주들에서 이 LAT1과 4F2hc가 매우 중요한 기능을 하고 있다는 것을 암시한다. 세포 내 대사가 특이적으로 항진되어 있는 암세포에서는 단백질 합성을 위한 아미노산의 풍부한 공급을 위해 아미노산 transporter의 발현이 특이적으로 발달되어 있다고 알려져 있다(1,3,6-8). 또한 본 실험결과는 사람의 구강 편평세포암종 KB 세포(15)와 사람의 방광암 T24 세포(8)에서 LAT1과 그 보조인자 4F2hc의 발현을 확인한 결과들과도 일치하였다. 따라서 사람의 여러 암세포주들에서 LAT1 및 그 보조인자 4F2hc는 과발현되어 세포의 성장에 매우 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다.

사람의 암세포주들에서 중성 아미노산 중 L-[¹⁴C]leucine 수송능력을 조사하여 그 결과와 LAT1 및 그 보조인자 4F2hc mRNA 발현과의 상관관계를 조사하였다. T24 세포를 비롯하여 사람의 여러 암세포주들에서 아미노산 transporter에 의한 L-[¹⁴C]leucine 수송량이 995 pmol/mg protein/min에서 4217 pmol/mg protein/min임을 확인할 수 있었다. 또한 KB 세포 및 T24 세포를 포함한 대부분의 암세포에서 중성 아미노산의 주 경로가 되는 아미노산 수송체 L의 isoform인 LAT1과 LAT1의 보조인자 4F2hc의 발현을 확인할 수 있었다. 따라서 여러 암세포주들을 이용한 본 실험의 결과는 LAT1이 중앙 세포에서 과발현되어 세포의 성장에 중요한 역할을 하고 있으며(6,7,16,17), 또 LAT1이 암세포에서 L-leucine을 포함한 중성 아미노산의 수송에 중요한 기능을 하고 있다고 말할 수 있겠다.

사람의 암세포주들에서 LAT1 mRNA의 발현정도가 높을수록 통계적으로 유의하게 L-[¹⁴C]leucine의 수송능력이 증가하였다. 그러나 4F2hc의 경우에는 4F2hc mRNA의 발현정도가 높을수록 L-[¹⁴C]leucine 수송능력이 증가하는 경향은 보였으나, 통계적인 유의성은 없었다. LAT1의 보조인자 4F2hc mRNA 발현량은 LAT1 mRNA의 발현량보다 각각의 암세포주들에서 비슷한 정도이거나 최대 19.5배 정도 많았으며 평균 6.8배가 많았다. 암세포주들에서 4F2hc mRNA의 발현정도가 높을수록 L-[¹⁴C]leucine 수송능력이 증가하는 경향은 보였으나 통계적인 유의성은 없었던 본 연구의 결과는 4F2hc 유전자의 양은 LAT1의 보조인자로서 LAT1이 기능을 하는데 충분할 정도로 포화되어 일어나는 현상으로 사료되며, 본 연구의 결과는 조사한 사람의 암세포주들에서 L-leucine을 포함한 중성 아미노산의 수송에 아미노산 수송체 L중 LAT1이 매우 중요한 기능을 하고 있다는 결과의 중요한 밑받침이 될 것으로 사료된다. 본 연구에서 연구자들은 사람의 여러 암세포주들에서 아미노산 transporter LAT1의 발현을 확인하였으며 이 LAT1이 암세포주들에서 암세포의 성장에 중요한 기능을 하고 있음을 확인하였다. LAT1이 계속되는 성장과 분화의 특성을 지닌 암세포들에서 과발현되는 특성을 가지고 있고(1,3,6-8), 또 LAT1이 수송할 수 있는 아미노산 기질이 L-leucine 등 대부분의 필수 아미노산을 포함한 중성 아미노산이므로(6-9), 이들 암세포에서 LAT1의 특이적 억제할 수 있다면 암세포 성장을 억제시킬 수 있을 것으로 사료되며, 이에 관한 연구는 더 추구하고야 할 과제로 생각된다.

결론적으로, 사람의 암세포주들에서 중성 아미노산 수송체 L중에서 LAT1과 그 보조인자 4F2hc의 발현을 확인하였고, 이 LAT1을 통해 L-leucine의 수송이 이루어지고 있음을 확인할 수 있었으며, 아미노산 transporter LAT1의 발현과 아미노산 L-leucine의 수송 사이에는 상관관계가 있음을 확인할 수 있었다. 또한 본 실험의 결과로 이 LAT1의 억제제를 이용하여 암세포의 성장 억제에 관한 또 하나의 방향성을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

사람의 여러 암세포주들에서 아미노산 수송체 LAT1 및 그 보조인자 4F2hc mRNA의 발현과 LAT1의 대표적 기질인 L-leucine 수송을 조사하여 이들 사이의 상관관계를 밝히기 위해, 암세포주들에서 northern blot analysis 및 uptake 실험 등을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 조사한 26종류의 사람 암 유래 세포주들에서 LAT1 mRNA의 뚜렷한 발현을 확인할 수 있었으나 그 발현양에는 차이가 있었다. 조사한 26종류의 사람 암 유래 세포주들에서 4F2hc mRNA의 뚜렷한 발현을 확인할 수 있었으며, LAT1의 경우에서와 같이 발현하는 정도가 조금씩 차이를 확인할 수 있었다. 사람

의 암 유래 세포주들에서 아미노산 transporter에 의한 L- ^{14}C]leucine 수송을 확인할 수 있었다. 사람의 암세포주들에서 LAT1 mRNA의 발현정도가 높을수록 L- ^{14}C]leucine의 수송능력이 증가함을 알 수 있었다. 사람의 암세포주들에서 4F2hc mRNA의 발현정도가 높을수록 L- ^{14}C]leucine 수송능력이 증가하는 경향은 보였으나, 통계적인 유의성은 없었다. 본 연구의 결과에 의해 사람 암세포주들에서 아미노산 transporter LAT1의 발현과 아미노산 L-leucine의 수송 사이의 상관관계를 확인할 수 있었으며, 아미노산 transporter LAT1의 특이적 억제에 의한 암세포의 성장 억제에 관한 또 하나의 방향성을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2004년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며, 그 지원에 감사드립니다.

문헌

- Christensen HN. 1990. Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev* 70: 43-77.
- Silbernagl S. 1979. Renal transport of amino acids. *Klin Wochenschr* 57: 1009-1019.
- Kanai Y, Endou H. 2001. Heterodimeric amino acid transporters: molecular biology and pathological and pharmacological relevance. *Curr Drug Metab* 2: 339-354.
- Gomes P, Soares-da-Silva P. 1999. L-DOPA transport properties in an immortalised cell line of rat capillary cerebral endothelial cells, RBE 4. *Brain Res* 829: 143-150.
- Goldenberg GJ, Lam HY, Begleiter A. 1979. Active carrier-mediated transport of melphalan by two separate amino acid transport systems in LPC-1 plasmacytoma cells *in vitro*. *J Biol Chem* 254: 1057-1064.
- Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E, Endou H. 1998. Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J Biol Chem* 273: 23629-23632.
- 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. 2001. Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1514: 291-302.
- Kim DK, Kanai Y, Choi HW, Tangtrongsup S, Chairoungdua A, Babu E, Tachampa K, Anzai N, Iribe Y, Endou H. 2002. Characterization of the system L amino acid transporter in T24 human bladder carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1565: 112-121.
- Uchino H, Kanai Y, Kim DK, Wempe MF, Chairoungdua A, Morimoto E, Anders MW, Endou H. 2002. Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition. *Mol Pharmacol* 61: 729-737.
- Mastroberardino L, Spindler B, Pfeiffer R, Skelly PJ, Loffing J, Shoemaker CB, Verrey F. 1998. Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of a permease family. *Nature* 395: 288-291.
- Pfeiffer R, Spindler B, Loffing J, Skelly PJ, Shoemaker CB, Verrey F. 1998. Functional heterodimeric amino acid transporters lacking cysteine residues involved in disulfide bond. *FEBS Lett* 439: 157-162.
- Nakamura E, Sato M, Yang H, Miyagawa F, Harasaki M, Tomita K, Matsuoka S, Noma A, Iwai K, Minato N. 1999. 4F2 (CD98) heavy chain is associated covalently with an amino acid transporter and controls intracellular trafficking and membrane topology of 4F2 heterodimer. *J Biol Chem* 274: 3009-3016.
- Verrey F, Meier C, Rossier G, Kuhn LC. 2000. Glycoprotein-associated amino acid exchangers: broadening the range of transport specificity. *Pflugers Arch* 440: 503-512.
- Lakshmanan M, Goncalves E, Lessly G, Foti D, Robbins J. 1990. The transport of thyroxine into mouse neuroblastoma cells, NB41A3: the effect of L-system amino acids. *Endocrinology* 126: 3245-3250.
- Kim DK, Kim BY, Kim MS, Yoon JH. 2003. Characterization of the system L amino acid transporter in KB human epidermoid carcinoma cells. *Kor J Oral Maxillofac Path* 27: 1-13.
- Sang J, Lim YP, Panzica M, Finch P, Thompson NL. 1995. TAI1, a highly conserved oncofetal complementary DNA from rat hepatoma, encodes an integral membrane protein associated with liver development, carcinogenesis, and cell activation. *Cancer Res* 55: 1152-1159.
- Wolf DA, Wang S, Panzica MA, Bassily NH, Thompson NL. 1996. Expression of a highly conserved oncofetal gene, TAI/E16, in human colon carcinoma and other primary cancers: homology to *Schistosoma mansoni* amino acid permease and *Caenorhabditis elegans* gene products. *Cancer Res* 56: 5012-5022.

(2004년 3월 29일 접수; 2004년 10월 25일 채택)