

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2019～2021  
 課題番号：19K09227  
 研究課題名(和文) 極長鎖脂肪酸をターゲットとした新規抗癌治療戦略

研究課題名(英文) Anticancer treatment targeted for VLCFA

## 研究代表者

折田 創 (Orita, Hajime)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：50465069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：癌細胞内では、脂肪酸の新規合成が亢進しているが、その動態ははっきりしていなかった。今回我々は、大腸癌において極長鎖脂肪酸(VLCFA)が遊離の状態できく蓄積していることを見出した。VLCFAは通常皮膚以外にはごく微量にしか存在せず、副腎白質ジストロフィーの原因物質と知られている。本研究では、ヒト及び大腸癌モデルマウス組織においても同様にVLCFAの蓄積を認め、細胞株には皆無であった。この為、この蓄積には癌細胞単独ではなく、間質や癌微小環境の関与が示唆された。また、前癌病変である大腸腺腫の一部にVLCFAの蓄積が認められたことから、発癌に関与している可能性も示唆されている。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

癌細胞の代謝は解糖系のみ依存していると考えられてきた(Warburg 効果)が、癌化以前より脂質代謝変化が起こっていることが今回の結果からも示唆されており、癌における脂質代謝、これに伴う異常蓄積した脂肪酸の癌に与える影響について更なる検討が必要であることが発信された。今後、さらなる検討を加えることで、癌における脂質代謝操作による抗がん治療法への発展やVLCFAが主因となる脂質代謝異常疾患治療の応用も期待できる。

研究成果の概要(英文)：We originally found VLCFA (Very long chain fatty acid) in colorectal cancer tissue, using new measurement technique of free fatty acid. VLCFA normally slightly exist in the thick tissue like skin and brain. VLCFA is the famous of causative agent for adrenoleukodystrophy (ALD), cause to nerve degeneration and adrenal failure. Though we found them in human and mice colorectal tissue, no cancer cell lines have them. This result indicates to VLCFA abnormally accumulation relate, not cancer cells, interstice, and tumor microenvironment. We also has found them in some pre-cancer lesion, colon adenoma(polyp). This result indicates VLCFA relate carcinogenesis. Depend on this 3 years results, we analyses VLCFA control target in tumor microenvironment, during next 3 years.

研究分野：消化器外科

キーワード：極長鎖脂肪酸 胃癌 大腸癌 副腎白質ジストロフィー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

癌細胞は、正常とは異なる代謝経路を利用していることが以前より指摘されてきており、脂肪酸の新規合成が亢進していることは周知であるが、Warburg 効果で糖代謝のみしている癌細胞内での、その動態ははっきりしていなかった。

我々の研究グループでは、以前より癌細胞内に異常蓄積されている脂肪酸に着目し検討を行ってきており、合成を阻害することによるがん治療や予防、合成酵素のバイオマーカーとしての検討を行ってきた。その中 幅広い分子種を測定可能な新規遊離脂肪酸測定系を開発し、大腸癌において極長鎖脂肪酸 (Very Long Chain Fatty Acid; VLCFA) が遊離の状態で著しく蓄積していることを見出した。VLCFA は通常皮膚以外にはごく微量にしか存在せず、神経変性をもたらす副腎白質ジストロフィーの原因物質と知られている。

#### 2. 研究の目的

癌細胞内における VLCFA の異常蓄積に関しては、その分子機構や生理的意義は全く分かっておらず、癌細胞が遊離 VLCFA を蓄積させる分子機構、生理的意義および癌における役割を解明し、VLCFA をターゲットとした新規抗癌治療戦略を提唱することを目的とした。

#### 3. 研究の方法

マウスモデル大腸癌検体における VLCFA 測定

24 種の大腸癌細胞株における VLCFA 測定

ヒト大腸癌検体及び、前癌病変・腺腫における VLCFA 測定及び、脂肪酸伸長酵素の測定

#### 4. 研究成果

マウスモデル 大腸癌検体ではすべての検体で VLCFA の集積を認めた。

24 種の大腸がん細胞株においては、すべての細胞株で VLCFA が認められず、High VLCFA 細胞と Low VLCFA 細胞の区別は出来なかった。

ヒト大腸癌組織及び前癌病変においても VLCFA の集積を認めた。脂肪酸伸長酵素の発現について、現在も検討中である。

ヒト及び大腸癌モデルマウス組織においても同様に VLCFA の蓄積を認めましたが、細胞株には皆無であった。この為、この蓄積には癌細胞単独ではなく、間質や癌微小環境の関

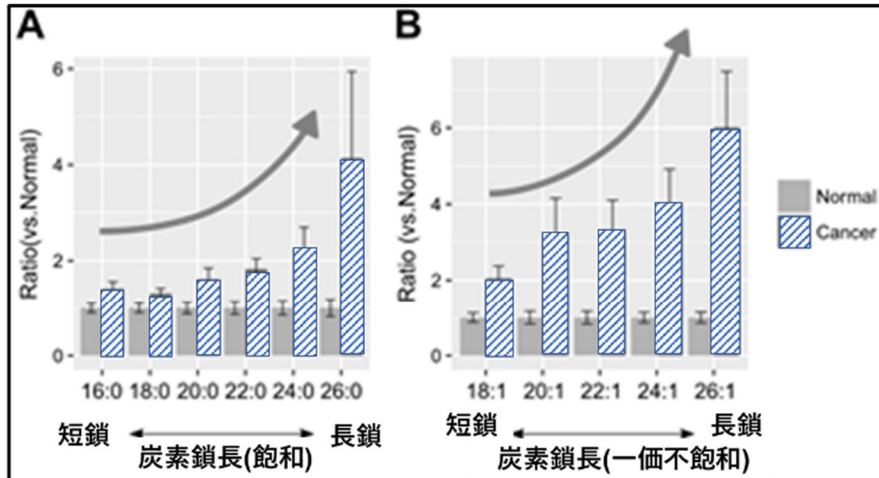


図1 正常組織とS状結腸癌組織における遊離の飽和脂肪酸 (A) と一価不飽和脂肪酸 (B) の存在比

与が示唆された。また、前癌病変である大腸腺腫の一部に VLCFA の蓄積が認められたことから、発癌に関与している可能性も示唆されている。この結果を踏まえ、次の3年間では、この VLCFA の蓄積量の変化を操作するためのターゲット検索を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaji Sanae, Irino Tomoyuki, Kusuhara Masatoshi, Makuuchi Rie, Yamakawa Yushi, Tokunaga Masanori, Tanizawa Yutaka, Bando Etsuro, Kawamura Taiichi, Kami Kenjiro, Ohashi Yoshiaki, Zhang Shun, Orita Hajime, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Fukunaga Tetsu, Terashima Masanori	4. 巻 23
2. 論文標題 Metabolomic profiling of gastric cancer tissues identified potential biomarkers for predicting peritoneal recurrence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 874 ~ 883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-020-01065-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	李 賢哲 (Lee Hyeon-Cheol)  (30758321)	順天堂大学・医学部・助教  (32620)	
研究分担者	小林 敏之 (Toshiyuki Kobayashi)  (40260070)	順天堂大学・大学院医学研究科・客員准教授  (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------