

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月17日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011年度～2012年度

課題番号：23791403

研究課題名（和文）酢酸PETによる腫瘍代謝特性判別に基づく脂肪酸合成酵素標的がん制御治療の効果予測

研究課題名（英文） Prediction of Targeted Therapy Outcome for Fatty Acid Synthase by Acetate PET

研究代表者 吉井 幸恵（YOSHII YUKIE）

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：10397242

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、酢酸PET画像診断により腫瘍個別の脂肪酸合成活性を判別し、脂肪酸合成酵素を標的としたがん制御治療における効果を事前に予測する新たな方法を開発した。また、脂肪酸合成酵素標的治療におけるメカニズムを明らかにした。こうした成果から脂肪酸合成酵素標的治療における新しい治療戦略を提案した。

## 研究成果の概要（英文）：

Here, we showed the method to predict FASN-targeted therapy outcome using acetate PET and presented mechanisms of FASN-targeted therapy to provide the treatment strategy of FASN-targeted therapy.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000円	960,000円	4,160,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核医学（PETを含む）・治療効果予測

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では、がんが死亡原因第一位となっており、欧米型の高脂肪食ががん増加の要因の一つであると指摘されている。一方最近、脂肪酸合成酵素（Fatty acid synthase, FASN）の高発現ががんの発生・腫瘍形成に関与すること、また FASN はその後の腫瘍成長を促進することが報告され、注目を集めている（Migita et al. J Natl Cancer Inst 2009）。これに対し、FASN 分子標的薬剤（Orlistat 等）は、腫瘍増殖抑制効果があることが報告されている（Kridel et al. Cancer Res 2004）。

以上のことから、FASN 分子標的薬剤を用いた新しいがん治療の展開が期待されている。しかしながら、病理学的研究から、個々の患者の腫瘍組織の中には、FASN 高発現型と低発現型が存在することが明らかとなっており（Migita et al. J Natl Cancer Inst 2009）、FASN 標的治療を行うためには、事前に各腫瘍における脂肪酸合成活性を評価し、治療の効果予測する必要がある。しかしながら、これまでに FASN 標的治療における適切な治療効果予測法は確立していない。

これに対し、申請者はこれまでに、放射性酢酸はがん細胞に多く取り込まれ脂肪酸合

成に用いられることを明らかにし、放射性酢酸（ $^{11}\text{C}$ -酢酸）を用いた酢酸 positron emission tomography (PET) は、がん細胞による脂肪酸合成を評価できることを示してきた(Yoshii et al. Nucl Med Biol 2010; Yoshii et al. Cancer Sci 2010; 特開2009-268381 吉井他)。こうした知見に基づき、申請者は、酢酸PETを用いることで、非侵襲的にFASN発現を評価し、FASN分子標的薬剤を用いたがん治療に対する事前効果予測が可能になると考えた。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究では、酢酸PETを用いたFASNを標的としたがん制御治療における事前治療効果予測法の確立を目的として検討を行った。また、FASN標的治療における詳細なメカニズムを検討した。

## 3. 研究の方法

(1) 酢酸PETを用いたFASN活性判別に基づくFASN標的がん制御治療における効果予測—in vitro実験

ヒト前立腺がん細胞 (LNCaP、PC3、22Rv1、DU145) を用い、酢酸取り込みとFASN発現量・FASN標的治療の治療効果との関係性につき、in vitroで調査した。FASN標的治療には、FASN分子標的薬であるOrlistatを用いた。

(2) 酢酸PETを用いたFASN活性判別に基づくFASN標的がん制御治療における効果予測—in vivo実験

ヒト前立腺がん細胞 (LNCaP、PC3、DU145) を大腿部に移植した担がんマウスを用い、酢酸取り込みとFASN発現量・FASN標的治療の治療効果との関係性につき、in vivoで調査した。酢酸取り込みに関しては、 $^{11}\text{C}$ -酢酸PETを施行し、調査した。FASN標的治療では、orlistatを250 mg/kg/dayで2週間、担がんマウスに投与した。

### (3) FASN標的治療のメカニズム

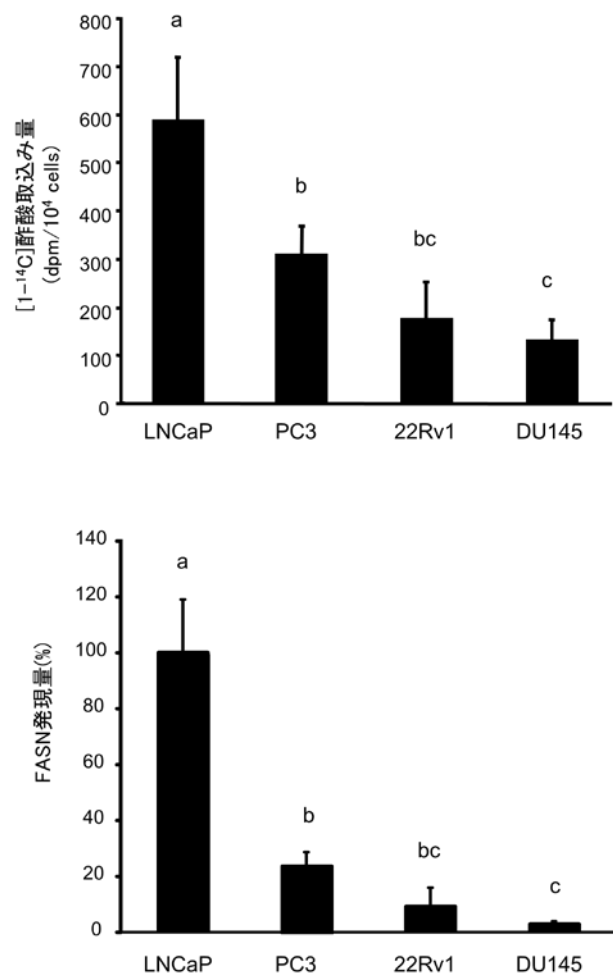
本検討では、FASN標的治療におけるメカニズムの詳細を明らかにすることを目的に、ヒト前立腺がん細胞LNCaP (FASN高発現細胞株) を用い、FASN抑制による生物学的影響を詳細に調査した。本検討では、FASN発現抑制細胞株をshRNAを導入することで作成し、これを解析に用いた。

## 4. 研究成果

(1) 酢酸PETを用いたFASN活性判別に基づくFASN標的がん制御治療における効果予測—in vitro実験

ヒト前立腺がん細胞 (LNCaP、PC3、22Rv1、DU145) を用いたin vitroの検討より、細胞の酢酸取り込み量 (図1上) は、FASN発現量 (図1下) 並びにOrlistat投与による細胞殺傷効果 (図2) と、正の相関関係にあることが示された (図3)。

図1



各図中a, b, c間は、それぞれ有意差がある ( $P < 0.05$ )。

図2

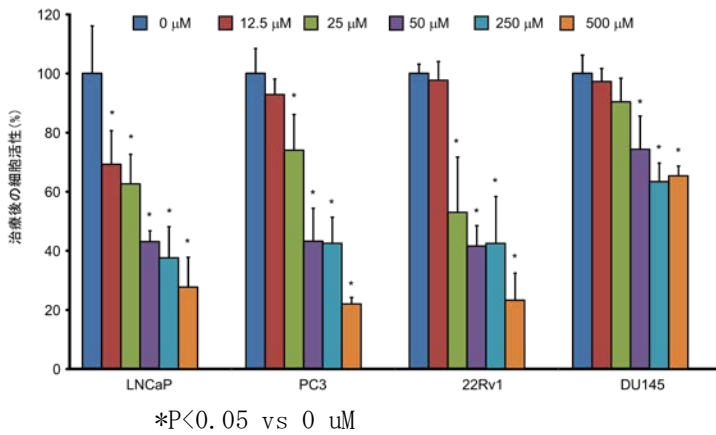
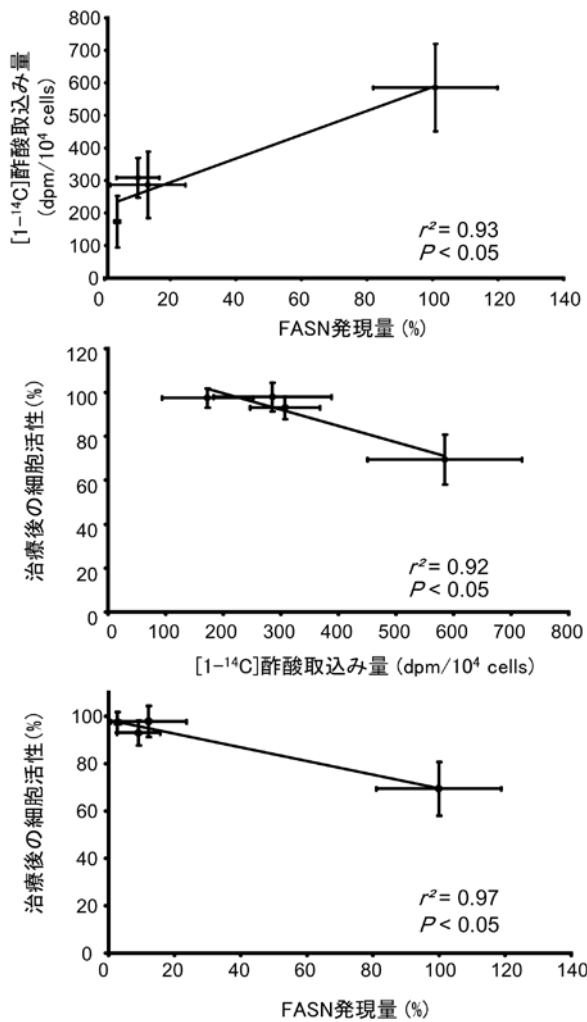


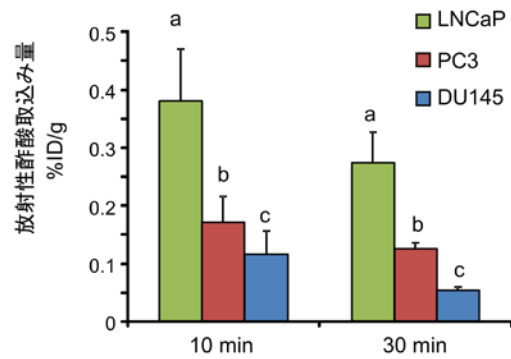
図3



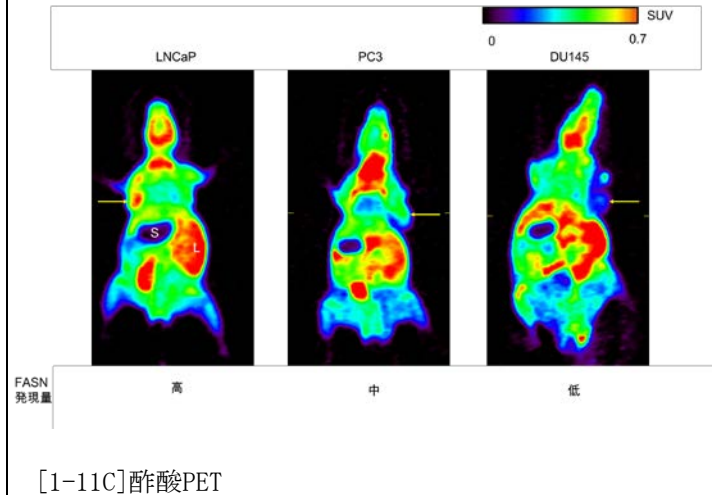
(2) 酢酸PETを用いたFASN活性判別に基づくFASN標的がん制御治療における効果予測—in vivo実験

ヒト前立腺がん細胞 (LNCaP、PC3、DU145) を大腿部に移植した担がんマウスを用い、in vivoにおける酢酸取り込みとFASN発現量・FASN標的治療の治療効果との関係性につき検討した (図4-1、図4-2)。その結果、in vivo実験でも同様に、FASN発現の高い腫瘍は、放射性酢酸の取り込みが多く、FASN標的治療に対する感受性が高いことが明らかとなった。逆にFASN発現の低い腫瘍は、放射性酢酸の取り込みが少なく、FASN標的治療に対する感受性は低かった。[1-11C]酢酸PETによる検討から、酢酸PETを用いたFASN活性判別を行うことで、FASN標的がん制御治療における効果予測を行うことができることを明らかにした。

図4-1

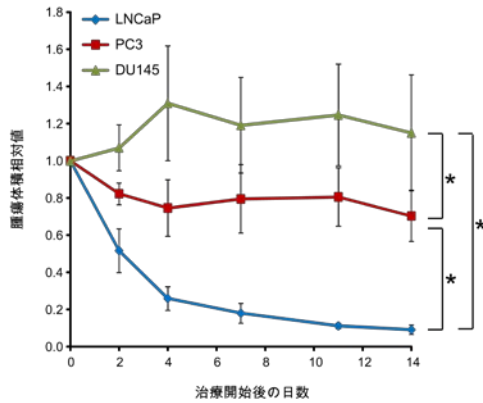


各図中a, b, c間は、それぞれ有意差がある (P<0.05)。



[1-11C]酢酸PET

図4-2

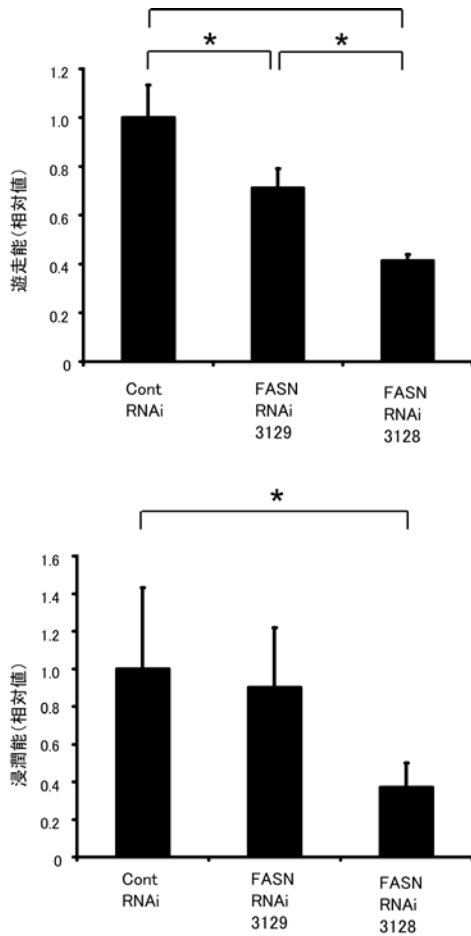


\*P<0.05

(3) FASN標的治療のメカニズム

FASN標的治療におけるメカニズムに関する検討の結果、FASNを抑制することで、がん細胞の増殖のみならず、仮足形成・遊走・浸潤といったがんの進展に関わる重要な機能を複合的に抑制できることをはじめて明らかにした(図5)。

図5



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

(1) Yukie Yoshii, Takako Furukawa, Nobuyuki Oyama, Yoko Hasegawa, Yasushi Kiyono, Ryuichi Nishii, Atsuo Waki, Atsushi B. Tsuji, Chizuru Sogawa, Hidekatsu Wakizaka, Toshimitsu Fukumura, Hiroshi Yoshii, Yasuhisa Fujibayashi, Jason S. Lewis, and Tsuneo Saga. Fatty Acid Synthase Is a Key Target in Multiple Essential Tumor Functions of Prostate Cancer: Uptake of Radiolabeled Acetate as a Predictor of the Targeted Therapy Outcome. PLoS ONE 2013 8(5): e64570. doi:10.1371/journal.pone.0064570

[学会発表] (計3件)

(1) 吉井幸恵、古川高子、大山伸幸、長谷川陽子、清野泰、西井龍一、辻厚至、脇坂秀克、藤林靖久、佐賀恒夫. [1-11C]酢酸 PET による脂肪酸合成酵素標的がん制御治療の効果予測. 第52回日本核医学会. 2012.10.11-13. 札幌(北海道).

(2) Yukie Yoshii, Takako Furukawa, Nobuyuki Oyama, Yoko Hasegawa, Yasushi Kiyono, Ryuichi Nishii, Atsushi Tsuji, Chizuru Sogawa, Hidekatsu Wakizaka, Hiroshi Yoshii, Yasuhisa Fujibayashi, Tsuneo Saga. Fatty acid synthase is a key target to suppress tumor multiple functions: [1-11C]acetate PET as a predictor of the targeted therapy outcome. 2012 World Molecular Imaging Congress. 2012.9.5-8. Dublin, Ireland.

(3) 吉井幸恵、古川高子、大山伸幸、長谷川陽子、清野泰、西井龍一、脇厚生、吉井裕、辻厚至、曾川千鶴、脇坂秀克、藤林靖久、佐賀恒夫. 酢酸PETによる脂肪酸合成酵素標的がん制御治療の効果予測:脂肪酸合成酵素の腫瘍増殖における役割に関する新発見. 第7回日本分子イメージング学会. 2012.5.24-25. 浜松(静岡).

[その他]

プレスリリース

「脂肪酸合成を標的としたがん治療における新戦略 -PETを用い個別のがん治療効果を予測する方法を開発- 脂肪酸合成を妨げることががんの増殖・転移を抑える鍵となることも発見」平成25年6月1日

ホームページ等

<http://www.nirs.go.jp/index.shtml>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉井 幸恵 (YOSHII YUKIE)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：10397242

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし