

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24701020

研究課題名(和文) 脂肪酸合成阻害剤を用いた新規肝細胞癌治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new hepatocellular carcinoma treatment method using a fatty acid synthesis inhibitor

研究代表者

橋本 真治 (HASHIMOTO, SHINJI)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：60624666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果の概要(和文)：脂肪酸合成酵素阻害剤がヒト肝癌細胞株に抑制効果を有することを実証した。脂肪酸合成酵素阻害剤としてセルレニンを用いた。抑制効果は殺細胞効果と増殖抑制効果を検討した。またアポトーシス・細胞障害・メカニズムの解析も行った。セルレニンは細胞周期停止によりヒト肝癌細胞株を抑制した。以上より脂肪酸合成酵素阻害剤は有効な肝癌治療薬剤と考えられた。更にSCIDマウスを用いた肝癌同所移植モデルを確立した。現在同所モデルを用いて肝癌の抑制効果を検討中である。

研究成果の概要(英文)：Fatty acid synthase is highly expressed in many kinds of human cancers. Cerulenin, a natural inhibitor of fatty acid synthase, induced apoptosis in human hepatic cancer cell line Huh7, Hep3B and HepG2. Next, we made orthotopic xenograft model of human liver cancer Huh7, Hep3B and HepG2. Treatment effect is now under review. Based on these studies, inhibiting fatty acid synthase would be an effective strategy to treat unresectable hepatic cancer tumor.

研究分野：消化器外科学

科研費の分科・細目：腫瘍学・臨床腫瘍学

キーワード：肝癌 脂肪酸合成酵素阻害剤

### 1. 研究開始当初の背景

本邦の肝臓による死者数はこの 25 年間で約 3 倍に増加し、年間約 35000 人が死亡しており、これは悪性新生物による死亡原因の男性第 4 位、女性第 5 位となっている。早期肝臓癌の治療には手術、ラジオ波焼灼療法などがあるが、進行肝臓癌に対する全身化学療法の開発は他の固形癌よりも遅れており、ソラフェニブしか保険適応がなく、ソラフェニブによる全生存期間の中央値も 10.7 ヶ月と 1 年未満であるのが現状である。脂肪酸合成酵素は脂肪酸を合成するのに必須の酵素であり、脂肪酸合成酵素が肝臓癌をはじめとする癌細胞に特異的に発現が増加していることが近年明らかになってきた。また、脂肪酸合成酵素阻害剤により一部の癌細胞がアポトーシスを起こすことも明らかになってきた。

### 2. 研究の目的

本研究では脂肪酸合成酵素阻害剤を用いて肝臓癌に対する画期的な治療法を確立することを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 脂肪酸合成酵素阻害剤のヒト肝臓癌細胞への効果の確認

ヒト肝臓癌細胞株 Huh7, Hep3B および HepG2 に脂肪酸合成酵素阻害剤セルレニンを追加し、細胞生存率、増殖抑制効果を検討する。

(2) ヒト肝臓同所モデルマウスに対するセルレニンの抑制効果

ヒト肝臓癌細胞株 Huh7 を SCID マウスの肝臓に注入して肝臓同所モデルマウスを作成する。セルレニンを腹腔内投与して抗腫瘍効果を検討する。

### 4. 研究成果

ヒト肝臓癌細胞株 Huh7, Hep3B および HepG2 にセルレニン (Figure1) を添加すると著明な殺細胞効果と増殖抑制効果が認められた。また、FBS による脂肪酸補充の影響を排除した際にはその効果がやや増強された。抑制効果はより長時間でも増強された (Figure2)。脂肪酸合成酵素の下流であるパルミチン酸を補充することで抑制効果はキャンセルされた (Figure3)。LDH の放出比を比較検討したところ、壊死の作用は認められなかった (Figure4)。

Figure1 セルレニン投与によるヒト肝臓癌抑制効果

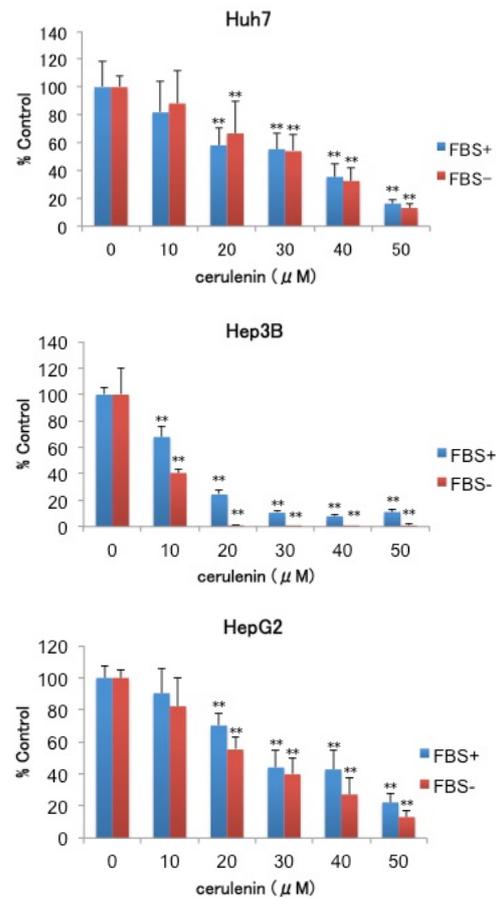


Figure2 長時間でのセルレニン投与によるヒト肝臓癌抑制効果

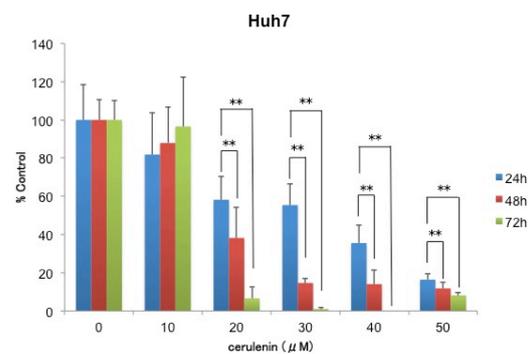


Figure3 パルミチン酸補充時のセルレニン投与によるヒト肝臓癌抑制効果

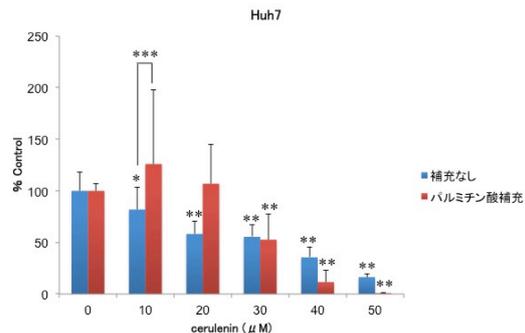
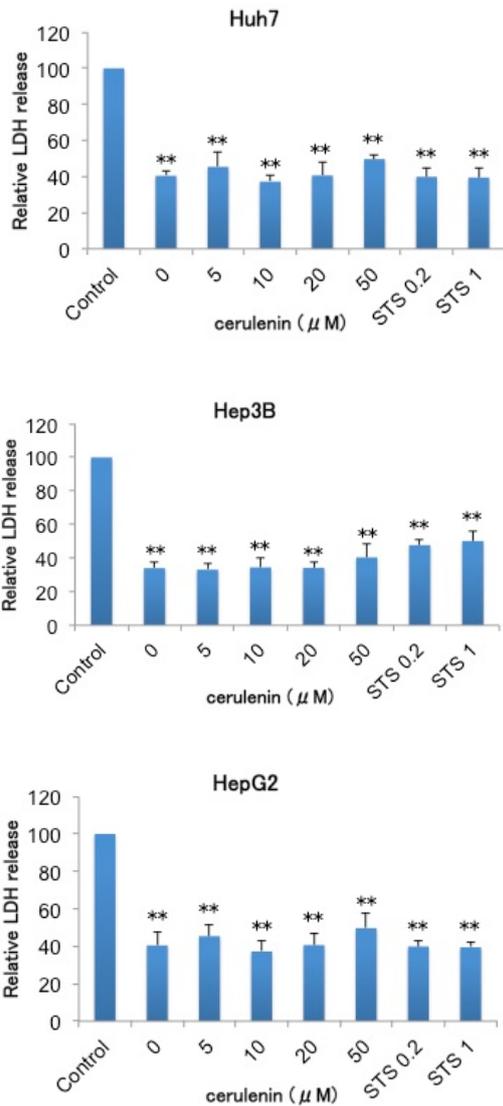
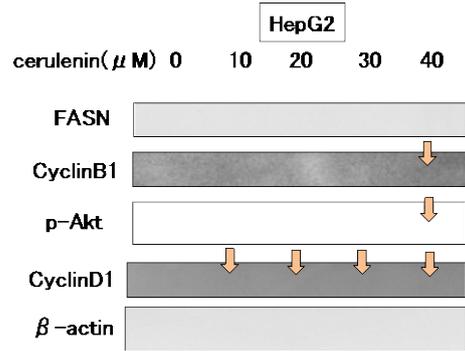
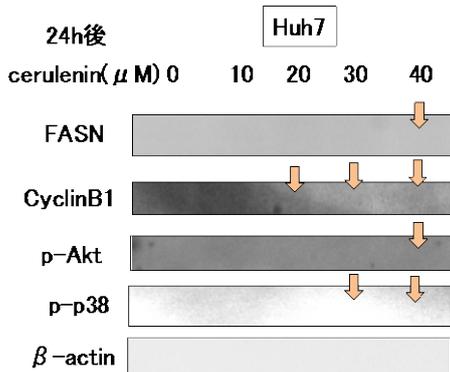


Figure4 LDH 放出比



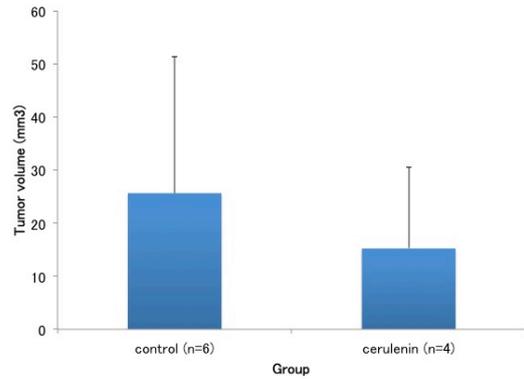
セルレニンの添加により、ヒト肝癌細胞株 Huh7 と HepG2 の細胞周期調整蛋白である CyclinB1 と CyclinD1 の発現が抑制された(矢印)。また、pAkt の発現が抑制された (Figure5)。

Figure5 セルレニンのメカニズム解析



Huh7 を SCID マウスの肝臓に移植した系でセルレニンの抗腫瘍効果を検討中である。セルレニン 60mg/kg を 6 回投与して腫瘍体積を測定し、縮小傾向が認められたため現在個体数を増やしている (Figure6)。

Figure6 セルレニンの効果(in vivo)



これらのことから脂肪酸合成酵素阻害セルレニンは肝癌を抑制効果を有する可能性が示唆された。現在肝癌に対する唯一の薬剤であるソラフェニブに続く治療薬につながる事が期待される。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

橋本 真治 (HASHIMOTO SHINJI)  
筑波大学・医学医療系・講師  
研究者番号：60624666