



# 展 TENBO 望

## 脂肪酸合成酵素をターゲットにした がん治療における新戦略 —個別のがんにおける治療効果予測法としての PETの可能性—



吉井 幸恵

Yoshii Yukie

((独)放射線医学総合研究所)

### 1 がんと脂肪酸合成酵素

がんは、日本人の死亡原因の第1位を占める疾患で、その病態解明や、より効果的な治療法の開発が求められている。一方最近、アセチルCoAを出発物質として脂肪酸を合成する酵素複合体である脂肪酸合成酵素(Fatty acid synthase, 以下FASN)の高発現ががんの発生・腫瘍形成に関与すること、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<sup>1)</sup>。また、病理学的研究から、FASNの産生量が多いがんほど、その悪性度が高いことも知られている<sup>1,2)</sup>。こうしたことから、FASNを標的としたがん治療(FASN標的治療)は、従来治療法では根治が難しかったFASNを多量に産生する悪性度が高いがんに対する追加的な治療法として期待される。

これに対し、様々なFASN阻害剤が世界中で開発され、その腫瘍増殖抑制効果が報告されてきている<sup>3-5)</sup>。中でも、Orlistatは、欧米で、

抗肥満薬としてすでに薬局医薬品として販売されている薬で、前臨床試験からがんに対しての有効性も報告されており、がん治療薬として臨床応用が期待されている<sup>4,5)</sup>。

しかしながら、一方で、個々の患者のがんごとにFASNの産生量が大きく異なることも知られている<sup>1,2)</sup>。Rossiらは、前立腺癌における病理学的診断から、調査した前立腺癌のうち、約40%が強～中程度の産生量を示す一方、残りの約60%は産生量が弱いかほとんどないという結果を報告している<sup>2)</sup>。こうしたことから、FASNの産生量が少ないがんに対し、FASN標的治療を施しても、治療効果が低くなってしまえばかりか、逆に患者に不必要な身体的・経済的負担を強いることになってしまうことが懸念される。そのため、本治療が奏功しない事象を回避し、患者の無駄な負担をなくすためには、個々のがんにおけるFASNの産生量を治療開始前に把握し、治療効果を予測することが必要であり、その方法の開発が望まれている。

これに対し、筆者らは最近、がんにおいて脂肪酸合成の材料として使われることが知られる酢酸に注目し、 $^{11}\text{C}$  標識酢酸 ( $^{11}\text{C}$  酢酸) を用いた positron emission tomography (酢酸 PET) による画像診断を行うことで、がんの FASN の生産量を把握し、FASN 標的治療の効果を治療開始前に予測できる新しい方法を開発した<sup>6)</sup>。本稿では、そうした PET を用いた FASN 標的治療の治療効果予測法の開発研究について紹介し、PET を用いた分子標的治療における治療効果予測の有用性について議論したい。

また、筆者らは、FASN 標的治療の細胞影響についても詳細に検討し、がんの FASN の働きを低下させることで細胞増殖・仮足形成・遊

走・浸潤といったがんの増殖・転移に関係する様々な機能を複合的に抑制できること、すなわち FASN はがん治療の鍵となる治療標的であることを初めて明らかにした<sup>6)</sup>。本稿では、そうした FASN 標的治療のメカニズムに関する新知見についても紹介したい。

## 2 酢酸 PET を用いた治療効果予測法

筆者らはこれまでに、放射性酢酸はがん細胞に多く取り込まれ主に脂肪酸合成に用いられることを明らかにし、酢酸 PET により、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<sup>7,8)</sup>。こうした知見に基づき、筆者らは、

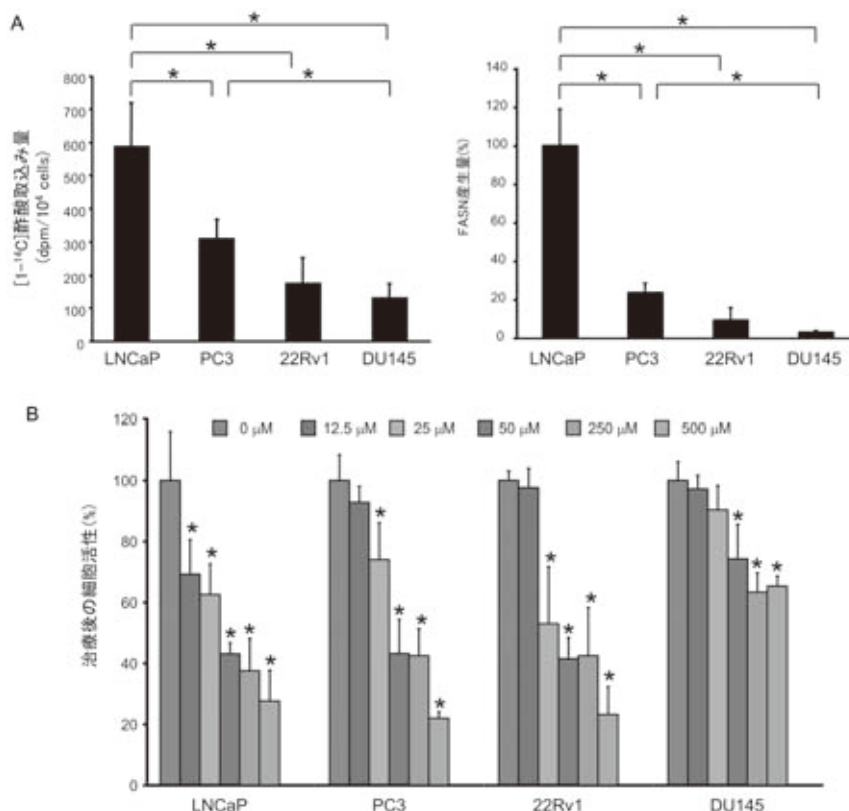


図1 ヒト前立腺癌細胞における放射性酢酸の取込みと FASN 阻害に対する感受性  
 A: 放射性酢酸取込み量 (左) と FASN 産生量 (右)。\*  $P < 0.05$   
 B: FASN 阻害剤 (Orlistat) 処理 (48 時間) 後の細胞活性。\*  $P < 0.05$   
 放射性酢酸の取込み量が多いものほど、FASN 産生量並びに FASN 阻害薬に対する感受性は高かった

酢酸 PET を用いることで、非侵襲的に FASN 発現を評価し、FASN 標的治療に対する事前効果予測が可能になると考えた。

今回、筆者らは、FASN 標的治療における治療効果予測において、腫瘍の酢酸取込みが有用な指標になるかを明らかにする目的で、4種類の異なるヒト前立腺癌細胞 (LNCaP, PC3, 22Rv1, DU145) を用い、酢酸取込みと FASN

発現量・FASN 標的治療の治療効果との関係について検討した。本検討の FASN 標的治療には、FASN 阻害剤である Orlistat を用いた。まず、*in vitro* での実験を行い、細胞の酢酸取込み量は FASN 発現量並びに Orlistat 投与による細胞殺傷効果と正の相関関係にあることを明らかにした (図 1)。

次に、ヒト前立腺癌細胞 (LNCaP, PC3,

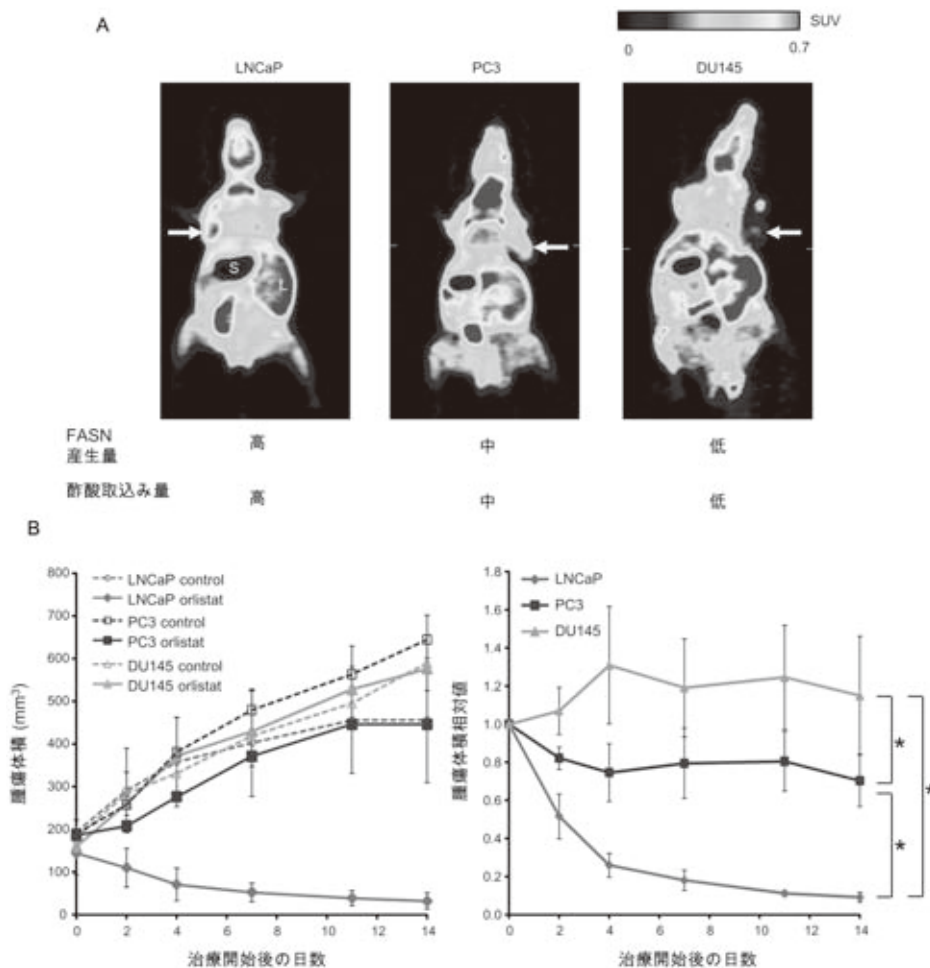


図 2 腫瘍移植モデルマウスを用いた検討

A : 酢酸 PET による腫瘍における放射性酢酸の集積性。矢印=腫瘍

B : FASN 標的治療 (Orlistat, 240 mg/kg/日) をした際の各腫瘍における腫瘍体積変化の比較。左図は、各腫瘍の治療群、コントロール群の腫瘍体積変化を示す。右図は、各腫瘍における (FASN 標的治療群の腫瘍体積/未治療群の腫瘍体積) を求め、治療前との比で示している。これにより、各腫瘍における腫瘍体積変化を比較することができる。図中の\*で示された各群間で有意差がある ( $P < 0.05$ )

DU145) を大腿部に移植した担がんマウスを用い、*in vivo*における酢酸取込みとFASN発現量・FASN標的治療の治療効果との関係を調査した。その結果、*in vivo*実験でも*in vitro*での実験と同様に、FASN発現の高い腫瘍は、放射性酢酸の取込みが多く、FASN標的治療に対する感受性が高いことが示された(図2)。逆にFASN発現の低い腫瘍は、放射性酢酸の取込みが少なく、FASN標的治療に対する感受性は低いことが示された。これらの結果から、酢酸PETを用いたFASN活性判別をすることで、FASN標的治療における治療効果予測を行うことができることを明らかにした。

### 3 FASN標的治療のメカニズム

これまでに、がんのFASNを抑制すること

により腫瘍の成長を阻害できることは知られていたが、FASN抑制によるがん細胞への影響は、あまりよく分かっていなかった。そこで、筆者らは、FASN抑制によるがん細胞への影響について詳細な検討を行った。本研究では、FASNを高発現する細胞であるLNCaPを用い、FASNを標的としたshRNAを遺伝子導入することにより、特異的かつ恒常的にFASNの機能を抑制できるFASN発現抑制細胞株(FASN RNAi LNCaP)を作成し、その細胞特性を調査した。その結果、がん細胞のFASNの働きを低下させることで細胞増殖のみならず、細胞接着・仮足形成・遊走・浸潤といったがんの増殖・転移に関わる重要な機能を複合的に抑制できることを初めて明らかにした(図3)。また、遺伝子解析の結果、FASNを阻害することで、がんの進展において重要な役割を果たすセカンドメッ

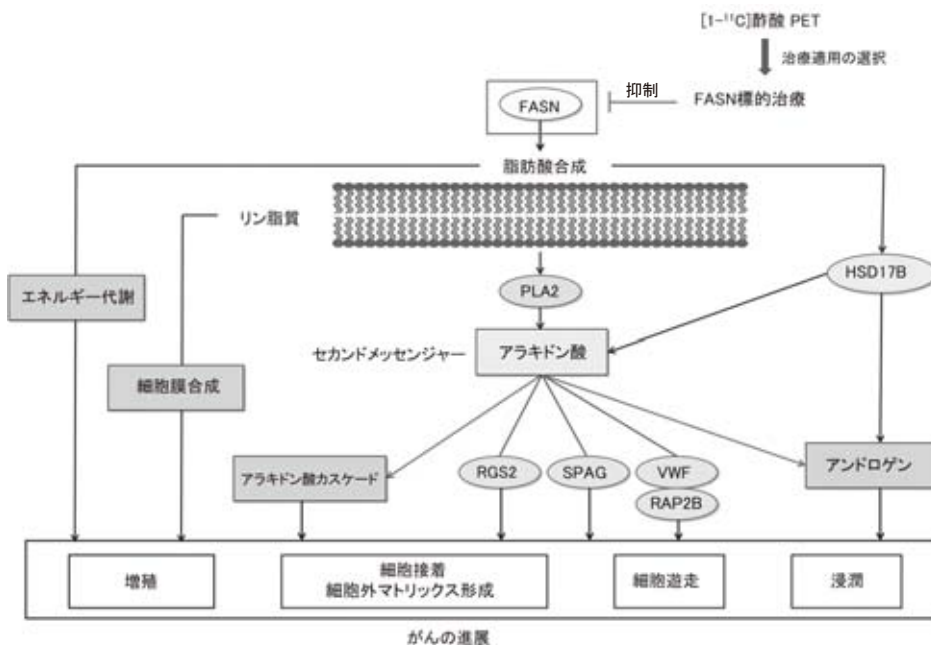


図3 FASN標的治療のメカニズムと酢酸PETによる治療適用患者の選択

FASNは、脂肪酸合成を通じて、がんのエネルギー代謝・細胞膜合成に深く関与している。また、FASNは、筆者らの最近の研究から、生体内で重要なセカンドメッセンジャーであるアラキドン酸合成に関与することも分かってきた<sup>6)</sup>。アラキドン酸は、アラキドン酸カスケードやアンドロゲン産生などを通してがんの進展を促す。PLA2=phospholipase A2, HSD17B=hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase, RGS2=regulator of G-protein signaling 2, SPAG=sperm associated antigen 16, VWF=von Willebrand factor, RAP2B=a member of the RAS oncogene family

センジャーであるアラキドン酸の合成関連酵素の産生が抑制されることも示された (図 3)。こうしたことから、FASN は、がんの進展を抑制する鍵となる治療標的となり得ることを初めて明らかにした。

#### 4 本研究成果と今後の展望

こうした成果から、個別のがんにおいて FASN 標的治療に対する治療効果を事前に予測するツールとして、酢酸 PET が有用であることが示された。さらに、FASN は、がんの増殖・転移に関わる重要な機能を複合的に阻害する鍵となる治療標的であることも示された。以上のことから、これまで治療が効きにくかった FASN 高発現がんを酢酸 PET 画像診断により選抜し、こうしたがんに対し FASN 標的治療を追加的に施すことで、より効果的な治療戦略を提案できると期待される。

#### 【謝辞】

本稿で紹介した研究を行うに当たりご指導いただきました佐賀恒夫博士、古川高子博士、脇厚生博士、辻厚至博士、曾川千鶴博士、脇坂秀克氏、福村利光博士、吉井裕博士、藤林靖久博士 ((独)放射線医学総合研究所)、大山伸幸博士、長谷川陽子博士 (福井大学泌尿器科)、清野泰博士 (福井大学高エネルギー医学研究センター)、西井龍一講師 (宮崎大学放射線科)、Jason S. Lewis 博士 (Memorial Sloan-Kettering

Cancer Center, New York)、その他関係者の皆様にこの場を借りて心から感謝申し上げます。また、当該研究は、JSPS 科研費 23791403 の助成を受けたものです。

#### 参考文献

- 1) Migita, T., *et al.*, Fatty acid synthase: a metabolic enzyme and candidate oncogene in prostate cancer, *J Natl Cancer Inst*, **101**, 519-532 (2009)
- 2) Rossi, S., *et al.*, Fatty acid synthase expression defines distinct molecular signatures in prostate cancer, *Mol Cancer Res*, **1**, 707-715 (2003)
- 3) Puig, T., *et al.*, Novel Inhibitors of Fatty Acid Synthase with Anticancer Activity, *Clin Cancer Res*, **15**, 7608-7615 (2009)
- 4) Carvalho, M.A., *et al.*, Fatty acid synthase inhibition with Orlistat promotes apoptosis and reduces cell growth and lymph node metastasis in a mouse melanoma model, *Int J Cancer*, **123**, 2557-2565 (2008)
- 5) Kridel, S.J., *et al.*, Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with antitumor activity, *Cancer Res*, **64**, 2070-2075 (2004)
- 6) Yoshii, Y., *et al.*, 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*, **8**, e64570 (2013)
- 7) Yoshii, Y., *et al.*, Tumor uptake of radiolabeled acetate reflects the expression of cytosolic acetyl-CoA synthetase: implications for the mechanism of acetate PET, *Nucl Med Biol*, **36**, 771-777 (2009)
- 8) Yoshimoto, M., *et al.*, Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells, *Nucl Med Biol*, **28**, 117-122 (2001)