

P-25

マウス結腸がん細胞におけるNF- κ B活性化とがん転移に対する人参代謝産物の抑制効果

○Min-Kyung Choo^{1,2}、櫻井宏明^{1,2}、Dong-Hyun Kim³、
 済木育夫^{1,2}

¹富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学、²富山大学21世紀COEプログラム、³College of Pharmacy, Kyung Hee University

がん転移機構の解明は、がん治療法の確立に向けて重要な情報を提供する。最近、がん悪性化・進展と炎症との関連性が指摘されており、特に炎症性サイトカインTNF- α および転写因子NF- κ Bの果たす役割が注目されている。我々は、マウス結腸がん colon 26細胞を培養系にてTNF- α 刺激することにより、肺や肝臓への転移能が亢進することを報告している。また、同じ転移モデルを用いて、十全大補湯などの漢方方剤や人参代謝産物ががん転移を抑制することなどを報告してきた。そこで、炎症によるがん転移亢進に対する人参代謝産物の効果について、特にTNF- α 刺激によるNF- κ B活性化に焦点をあてて解析した。まず、培養 colon 26細胞をTNF- α 刺激すると、速やかにI κ B α の分解およびNF- κ B p65のリン酸化が認められた。この活性化は、I κ B kinase β (IKK β)の阻害剤SC-514によって阻害された。TNF- α 刺激による肺転移能の亢進もSC-514によって阻害されたことから、TNF- α によるがん転移亢進にはNF- κ B活性化が必須であることが判明した。そこで、人参代謝産物20-O- β -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol (M1)の効果を検討した。その結果、M1はTNF- α 刺激によるNF- κ B活性化を効率的に阻害した。また、TNF- α 刺激によるmatrix metaroproteases-9 (MMP-9) mRNA発現、細胞遊走および浸潤能の亢進を阻害した。さらに、TNF- α 刺激した細胞を尾静脈から移植する肺転移モデル、および門脈内から移植する肺転移肝転移モデルにおいて、TNF- α 刺激による転移能亢進はM1の前処理により有意に抑制された。したがって、M1はTNF- α によるNF- κ B活性化を抑制することにより炎症に伴うがん転移を抑制したものと考えられた。

P-26

健康補助食品 Fermented brown rice by *Aspergillus oryzae* (FBRA) の抗転移効果と免疫増強効果

○櫻井宏明^{1,2}、Min-Kyung Choo,^{1,2}、手賀栄治¹、岩崎輝明³、
 済木育夫^{1,2}

¹富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学、²富山大学21世紀COEプログラム、³株式会社玄米酵素

玄米・胚芽・表皮、牡蠣殻カルシウムを麹菌で発酵させ、大豆を加えた健康補助食品 fermented brown rice by *Aspergillus oryzae* (FBRA) は、ラットを用いたいくつかの化学発癌モデルにおいて有効性を示すことが報告されている。そこで、我々は実験的肝転移モデルにおいて、FBRAの抗転移効果を検討した。実験に先立ち、まず用いたFBRAの三次元HPLCパターンを取得した。FBRAを粉末飼料に10%で混ぜ14日間飼育し、その後マウス結腸がん細胞株 colon 26-L5細胞を門脈内に移植した。さらに14日間10% FBRA飼料で飼育し肝転移を評価した結果、FBRA投与により肝転移が有意に抑制された。一方、実験期間中の体重増加には影響しなかった。次に、FBRAの抗転移効果の機構を解析するため、免疫系に対する効果を検討した。まず免疫増強作用を検討するため、マクロファージの細胞機能に対するFBRAの効果を検討した。10% FBRA飼料で18日間飼育したマウスから調製した腹腔渗出マクロファージにおいて、細胞内の酸化還元に必要な役割を果たし、マクロファージ機能に重要なグルタチオン濃度を測定した。その結果、FBRAの投与によりマクロファージ内のグルタチオン濃度が増加していた。また、FBRA投与だけではサイトカイン産生は誘導しないが、LPS刺激によるIFN- γ 産生を増強した。一方、TNF- α およびIL-12産生には影響を及ぼさなかった。これらの結果から、FBRAの経口投与により colon 26-L5細胞の肝転移が阻害されたが、それには抗酸化効果を介したマクロファージの活性化に基づくTh1有意な免疫増強が関与していることが示唆された。