

## C-04 ★

## オリーブ葉の紫外線B波照射による皮膚老化および発癌に及ぼす影響

○住吉真帆<sup>1</sup>、木村善行<sup>2</sup><sup>1</sup>愛媛大学大学院医学系研究科 生体機能解析学講座 機能組織学分野、<sup>2</sup>愛媛大学大学院医学系研究科 統合医科学講座 薬理生化学分野

【目的】 紫外線 (UV) によって皮膚のしわの増加、肥厚弾力性の低下が引き起こされることはよく知られている事実であり、また、長期間の強い UV 照射は皮膚癌の発生にもつながり、環境破壊とともに、地球上への UV 照射が強くなり、皮膚の老化と共に発癌の発生が多くなることが懸念されている。今回、UV 照射による皮膚老化および皮膚癌の発生を予防する素材を天然物に求め、オリーブ葉に強い皮膚老化および発癌抑制を認めたので報告する。【材料および方法】 1) 材料：オリーブ葉エキスは日本粉末薬品から供給されたものを用いた。また、オリーブ葉に含有する Oleuropein は Extrasynthese 社から購入して用いた。2) 実験方法：Hairless マウスに所定濃度のオリーブ葉エキスおよび Oleuropein を30週間経口投与した。皮膚への UVB 照射は週に3回、36mJ/cm<sup>2</sup>の強度から順次強くし、17週目から180mJ/cm<sup>2</sup>の強度で30週目まで照射した。3) 測定項目：皮膚の厚さ、弾力性は1週間毎に測定し、7週目と9週目に皮膚のしわ形成を測定した。皮膚癌の発生は17週目から出現し、その個数を測定した。UVB 照射30週後に皮膚を剥離し、MMP-2、9 活性を Zymography によって測定した。【結果および考察】 UVB 照射によって皮膚の肥厚の増加および弾力性は低下した。また、しわ形成も7週目から強く認められた。オリーブ葉エキス (300 および1000mg/kg) および Oleuropein (25mg/kg) 投与によって、皮膚の肥厚および弾力性の低下は阻止され、しわの形成も顕著に抑制された。UVB 照射による皮膚癌の発生もオリーブ葉エキスおよび Oleuropein の投与によって抑制された。癌の増殖や転移に関わる MMP-2 および MMP-9 活性もまたオリーブ葉エキスおよび Oleuropein 投与によって抑制された。以上の実験事実から、オリーブ葉による UVB 照射による皮膚老化 (肥厚の増加、弾力性の低下およびしわ形成) および皮膚癌の発生の抑制は、一部 MMP 活性阻害によることが推察された。

## C-05 ★

## リンパ管内皮細胞に及ぼすクルクミンの管腔形成抑制効果

○松尾光浩<sup>1,2</sup>、櫻井宏明<sup>2,3</sup>、小泉桂一<sup>2</sup>、済木育夫<sup>2,3</sup><sup>1</sup>富山大学大学院医学薬学研究部 解剖、<sup>2</sup>富山大学和漢医薬学総合研究所 病態生化学、<sup>3</sup>富山大学21世紀COEプログラム

【目的】 植物由来の天然色素であるクルクミンとベルベリンは、抗炎症や抗腫瘍効果を含む多様な薬理活性を有することが知られている。これまでに我々はクルクミンおよびベルベリンがマウスルイス肺癌細胞 LLC の縦隔リンパ節転移を抑制することを報告してきた。本研究では、条件的不死化ラットリンパ管内皮細胞 TR-LE を用いて、腫瘍リンパ管新生に及ぼすクルクミンとベルベリンの効果を検討した。【方法】 TR-LE 細胞をマウス EHS 肉腫由来の細胞外基質 Matrigel 上に播種し、TR-LE 細胞が形成する管腔様ネットワークの長さを計測した。【結果】 クルクミンは濃度依存的に TR-LE 細胞の管腔形成能を抑制した。一方、ベルベリンは管腔形成能に影響を及ぼさなかった。この作用の分子メカニズムを解明するために、クルクミンの標的分子である IκB キナーゼ (IKK)、PI3K/Akt、上皮増殖因子受容体 (EGFR) およびマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) に注目した。TR-LE 細胞の管腔形成能は PI3K 阻害剤 LY294002 および MMP 阻害剤 GM6001 により抑制されたが、IKK 阻害剤および EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の影響を受けなかった。クルクミンは TR-LE 細胞の Akt の活性化および MMP-2 の活性を抑制したが、ベルベリンはこれらの活性に影響を及ぼさなかった。【結論】 クルクミンは腫瘍リンパ管新生に対して抑制効果を有すること、またその効果は Akt および MMP-2 を介した機序に基づくことが示唆される。