

食品成分によるガン予防効果とその作用メカニズム

佐々木 裕太郎

大阪公立大学大学院 生活科学研究科 生活科学専攻 食栄養学分野

博士後期課程2年生

1. 背景・目的

1981 年以降、日本における国民死因第 1 位はガンであり、その死亡者数・罹患者数は年々増加している。ガン治療法の技術は進展しているものの、ガンの多様性や治療耐性の発生、転移や再発の問題により、依然として死亡者数の減少には至っていない。そのため、ガンによる死亡者数の減少のために、発症予防の重要性が一層高まっている。ガンの発症予防には、食生活、特に野菜や果物などの摂取が重要な役割を果たしており、その要因として植物性食品成分が注目されている。

Kencur は東南アジア原産のショウガ科植物であり、その根茎は料理のスパイスとして使用されている（図 1）。また、インドネシアで伝統的な生薬である「ジャムウ」としても利用されており、古くから Kencur による健康増進効果が期待されてきた。これまでに、Kencur は抗炎症作用や抗酸化作用などの生理作用を有することが報告されている。本研究は、Kencur の新しい生理作用として抗ガン作用に着目し、Kencur 抽出物による抗ガン効果とその作用メカニズムについて細胞実験および動物実験を用いて検討した。



図1 Kencurの根茎（右）とジャムウ（左）

2. 方法

2.1. サンプルの調製

微粉碎した Kencur の根茎を 99.5%エタノールで抽出したものを Kencur 抽出物とした。

2.2. 細胞培養

ガン細胞としてマウス由来エールリッヒ腹水ガン細胞（EATC）を使用した。Kencur 抽出物または Ethyl *p*-methoxycinnamate（EMC）を培地に添加し、12~24 時間培養した。

2.3. 動物実験

6 週齢の ICR 雌性マウスの腹腔内に EATC を投与することで担ガンモデルマウスを作成した。Kencur 抽出物およびその含有成分である EMC を 13 日間毎日経口投与した。実験動物を用いた解析については大阪市立大学動物実験管理規程を遵守した。

3. 結果・考察

3.1. EATCの細胞生存率および細胞数におよぼすKencur抽出物の影響

抗ガン効果は、ガン細胞における「細胞死の誘導効果」と「細胞増殖抑制効果」の2つに大別される。Kencur 抽出物の抗ガン効果を評価するため、Kencur 抽出物を添加してから 24 時間後の EATC における細胞生存率および細胞数を測定した。Kencur 抽出物は 0~25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で、細胞生存率に有意な変化を示さなかった。一方、細胞数は濃度依存的に有意に減少した。これらの結果から、Kencur 抽出物はガン細胞に対して増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。

3.2. Kencur 抽出物の活性成分の同定

Kencur 抽出物には、フェノール類、フラボノイド、カルボン酸など、さまざまな生理活性物質が含まれている。Kencur 抽出物の抗ガン効果の活性成分を同定するため、HPLC を用いて Kencur 抽出物の成分分析を行った。分析の結果、主要含有成分は EMC であり、その含有率は 78.3%であった。さらに、EMC を EATC に添加して 24 時間培養した結果、細胞生存率には有意な変化が見られなかったが、細胞数は有意に減少した。これらの結果から、EMC が Kencur 抽出物の活性成分であることが明らかとなった。

3.3. EATC の細胞周期の進行におよぼす Kencur 抽出物および EMC の影響

細胞増殖は、G1 期（DNA 合成準備期）、S 期（DNA 合成期）、G2 期（分裂準備期）、M 期（分裂期）の 4 つの期間が周期的に進行することで行われる（図 2）。Kencur 抽出物のガン細胞増殖抑制効果とその作用メカニズムを明らかにするため、細胞周期の進行に対する影響を調べた。Kencur 抽出物および EMC は、G1 期から S 期への移行を阻止することが明らかとなった。

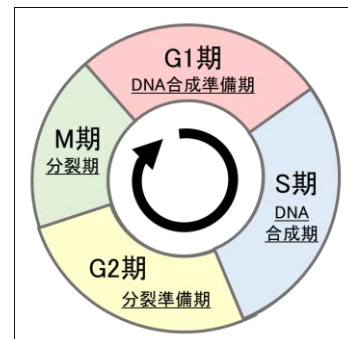


図2 細胞周期

3.4. EATC のミトコンドリア機能におよぼす EMC の影響

細胞増殖に伴いエネルギー消費は増加し、それに応じて細胞内アデノシン三リン酸（ATP）の需要も高まる。ATP は細胞内でエネルギーを供給する重要な分子であり、細胞分裂やその他の生命活動におけるエネルギー源として不可欠である。ミトコンドリアは ATP 合成の主要な細胞小器官であり、細胞のエネルギー供給において中心的な役割を担っている。したがって、ミトコンドリア機能は細胞増殖において重要な役割を果たす。本研究では、EMC がミトコンドリア機能に与える影響を評価した。EMC はミトコンドリア機能調節因子である TFAM の発現量を減少させた。しかし、ミトコンドリア DNA コピー数（ミトコンドリア数）およびミトコンドリア膜電位（ATP 産生能）は変化しなかった。これらの結果から、EMC の抗ガン効果には、ミトコンドリア機能障害は関与していないことが示唆された。

3.5. G1/S 期進行調節因子の発現量におよぼす EMC の影響

TFAM はミトコンドリア機能の制御に加え、G1/S 期進行を調節する遺伝子の発現も制御する。TFAM によって発現制御される遺伝子には、Cyclin D1 および p21 が含まれる。Cyclin D1 は G1/S 期進行の促進因子であり、p21 は抑制因子である。実験の結果、EMC により Cyclin D1 の発現量は減少し、p21 の発現量は増加した。これらの結果から、TFAM の発現量減少が cyclin D1 および p21 の発現に作用したと考えられる。

3.6. EMC による TFAM の発現量減少メカニズムの解明

c-Myc は転写調節因子であり TFAM の発現を促進する。また、c-Myc はリン酸化修飾を受けることによって転写活性が増加する。c-Myc のリン酸化におよぼす EMC の影響を測定した結果、EMC は c-Myc のリン酸化を抑制した。この結果から、EMC は c-Myc の転写活性を低下させることにより TFAM の発現量減少を誘導することが示唆された。

3.7. 担ガンモデルマウスの腹水量におよぼす Kencur 抽出物および EMC の影響

担ガンモデルマウスを用いることで、経口投与された Kencur 抽出物または EMC が消化管から吸収され、ガン細胞に対して作用するかを生体レベルで評価することが可能となる。このモデルでは、ガン細胞の増殖に伴い腹水量が増加するため、腹水量は抗ガン効果の指標として広く用いられている。実験結果として、EMC の経口投与により腹水量は有意に減少した。一方、Kencur 抽出物は腹水量の減少傾向を示した。これらの結果から、Kencur 抽出物および EMC が生体レベルでも抗ガン効果を示すことが示唆された。

4. 結論

Kencur 抽出物およびその活性成分である EMC は、細胞周期の G1 期から S 期への移行を阻止することによって、ガン細胞の増殖を抑制することが明らかになった（図 3）。

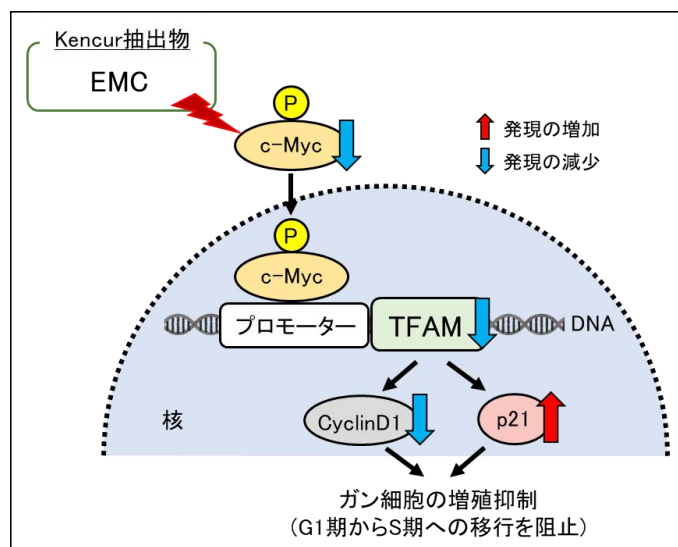


図3 EMC による抗ガン作用メカニズム

参考文献

Yutaro, Sasaki, *et al.* "Kaempferia galanga L. extract and its main component, ethyl *p*-methoxycinnamate, inhibit the proliferation of Ehrlich ascites tumor cells by suppressing TFAM expression." *Heliyon* (2023).