

平成 20 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名

ワサビ由来成分 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate の 乳がん増殖抑制作用に関する研究

学位の種類： 修士（健康科学）

人間健康科学研究科 人間健康科学専攻

ヘルスプロモーションサイエンス系

学修番号 07899606

氏名： 菱沼 円

（指導教員名： 福家 洋子）

わが国において乳がんは、罹患率・死亡率が上昇し続けているがんであり、多分野における研究が求められている。食品由来成分による乳がん抑制作用研究例として、ワサビ由来成分 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate (6-MITC) の 39 種のヒト培養がん細胞パネル (HCC パネル) を用いた薬剤感受性試験のスクリーニング評価が行われ、2 種のヒト由来乳がん細胞に対し強い増殖抑制作用を示すことを報告している。

本研究では、マウスモデルにおける 6-MITC の乳がん抑制作用を評価することを目的とした。さらに、乳がん抑制メカニズム解明のために、遺伝子発現の抑制を介してがんの増殖や悪性化に関与している microRNA (miRNA) の中で、乳がんにおいて発現が変化していること、細胞増殖やアポトーシスに関連する遺伝子をターゲットとしていることが報告されている miR-21, miR-27a への 6-MITC の影響を検討した。

ヒト由来乳がん細胞である MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-435S, Hs578T, MDA-MB-453, BT-474 および DU4475 に対する増殖抑制率を調べた。細胞により増殖抑制率は異なり、 IC_{50} は約 8-56 μ M であった。動物実験で用いる細胞および実験条件の決定のため、ヌードマウス (BALB/c-*nu/nu*, 6 週齢, ♀) への乳がん細胞の生着性を確認した。MDA-MB-453 および MDA-MB-231 を用いてマウスモデルでの 6-MITC の乳がん抑制作用を検討した。抑制作用は、腫瘍体積の経時変化および解剖時の腫瘍重量より評価した。MDA-MB-453 接種では、6-MITC (2.05, 20.5mg/kg b.w./day) 投与群で腫瘍体積増加率が低い傾向が認められた。MDA-MB-231 接種群では、6-MITC (6.25, 25, 100mg) 投与群で腫瘍体積増加率が低く、投与 9 日目において、100mg 投与群(約 90%) では、コントロール群(約 190%)と比較し有意に腫瘍増殖が阻害された。腫瘍重量は、25mg および 100mg 投与によりコントロール群と比較し有意に低値となった。以上の結果より、6-MITC が乳がんの抑制に有用な食品由来成分のひとつであることが明らかとなった。

6-MITC の乳がん抑制作用のメカニズム解明の一環として、乳がんにおける microRNA の変化に着目し、6-MITC と miR-21, miR-27a 発現との関連を検討した。MDA-MB-231 に 6-MITC を作用 (5 μ M, 48h) させ miR-21 および miR-27a 発現を解析したが、明らかな発現変化は確認されなかった。Histone deacetylase (HDAC) inhibitor である LAQ824 作用により miRNA 発現が変化することが報告されていること、6-MITC が HDAC 活性を阻害することから、6-MITC は miRNA 発現に影響を及ぼすと推察される。6-MITC の乳がん抑制メカニズム解明のため、今後、種々の miRNA 発現へ及ぼす 6-MITC の影響および乳がんの増殖・悪性化に関与するターゲット遺伝子への影響を検討することが必要である。