

別紙

研究成果普及計画書

東京農工大学農学部

矢ヶ崎一三

研究課題

「クルクミンの癌性高脂血症および癌細胞の増殖・転移に対する作用解析」

助成年度 平成 10 年度

癌は 1981 年以來、日本人の死因の第 1 位であり続けている。2 位と 3 位は動脈硬化性疾患である心疾患と脳血管疾患である。癌細胞には、正常細胞にはない特徴、すなわち、無限増殖性と転移性を有している。癌の転移は、多段階にわたる複雑な過程を経て成立するが、その中で「浸潤」は重要かつ特徴的な段階である。一方、癌を担っている宿主には、しばしば癌性悪液質が付随し、その一症状として癌性高脂血症が現れる。

肝癌は、日本をはじめアジア諸国で多く発症することが知られている。そこで我々は、ラット由来の腹水肝癌 AH109A をモデル癌細胞とし、細胞培養系で増殖能と浸潤能を検定できる系 (*in vitro*) を構築し、AH109A 細胞の増殖と浸潤に対する種々の食品成分の作用について研究を開始した。AH109A を担ったラットでは、固形癌が形成されリポタンパク質像の異常に基づく高脂血症が発生する。上記 *in vitro* 機能検定系で有効性を示した食品成分の一部については担肝癌ラットへ投与し個体レベル (*in vivo*) での作用を検討しつつある。

本助成研究では、ウコンの黄色色素成分であるクルクミンの作用について解析を行なった。まず、0, 0.5 および 1%のクルクミン添加した飼料で AH109A を担ったラットに 3 週間摂取させ、癌性高脂血症に対する作用を検討した。その結果、今回用いた投与量および投与期間では高脂血症に影響を与えないことが判明した。次いで、*in vitro* 機能検定系の細胞培養液に各種濃度のクルクミンを直接添加し、増殖能と浸潤能に対する作用を検討したところ、2.5~20 μM という低濃度で肝癌細胞の浸潤を抑制することが見いだされた。二つの増殖能検定法で検討したところ、この濃度範囲では肝癌細胞の増殖は抑制されなかった。クルクミンは消化管から吸収されたあと、テトラヒドロクルクミンに変換され、クルクミンよりも強い抗酸化力を示すことが報告されている。そこで、クルクミンを経口投与したラット血清にも浸潤抑制作用があるかどうかを検討した。

ラットへ一定量のクルクミンを経口投与し、経時的に採血し血清を得た。この血清を培地へ添加し浸潤能を測定した。その結果、初期値にくらべ、投与 1 時間後に浸潤を有意に抑制し、その作用は 6 時間後まで持続することが認められた。なお、クルクミンを飲ませていないラット血清とくらべると、対応するそれぞれの時間においてクルクミン血清が有意に浸潤を抑制することが認められた。これらの成績は、クルクミンが体内移行後も確かに浸潤抑制作用を有し、*in vivo* で転移を抑制する可能性を示唆している。

我々は、活性酸素種 (ROS) が AH109A 細胞の浸潤を抑制することを見いだしている。そこで抗浸潤機構を解明する一環として抗酸化能を有するクルクミンとクルクミン投与後ラット血清 (テトラヒドロクルクミンが含まれると考えられる) が、ROS によって促進される肝癌細胞の浸潤を抑制するかどうか検討した。その結果、肝癌細胞をヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼにより発生させた ROS に暴露すると浸潤能は亢進し、ROS 発生時にクルクミンまたはクルクミン投与後血清を共存させるとこの亢進が阻止されることを明らかにした。すなわち、クルクミンおよびその体内代謝物の肝癌細胞浸潤抑制作用機構の一つとして、それらの抗酸化能の関与が示唆された。今後、浸潤抑制機構のさらに詳細な解明が必要である。

病気は発症しないことが最善である (一次予防)。仮に、正常細胞が癌化したとしても、浸潤を未然に阻止できれば転移が阻止できるかも知れない。癌が顕在化する前に微小な転移は起るとされているので、浸潤阻止作用を有する食品成分を常時摂取することにより、癌転移の予防に資するものと考えられる。理想的には、増殖抑制作用を持つ成分を含む食品と同時に摂取することで、発生した癌細胞の増殖と浸潤を抑制し、本人の気づかぬうちに癌の顕在化を防ぐこと (二次予防) が可能となるかも知れない。

食品は日常的に摂取できるのに対し、薬品は病気と診断されてからでないと処方されない。したがって、食品は予防という視点から優れていると考えられる。今後さらに多種の食品成分 (栄養素・非栄養素) の機能性を探索し、食品の組み合わせに関する情報が得られる事を期待している。

なお、本研究の成果は下記論文として公表されている。

Yasuhiro Kozuki, Yutaka Miura and Kazumi Yagasaki: Inhibitory effect of curcumin on the invasion of rat ascites hepatoma cells *in vitro* and *ex vivo*. *Cytotechnology*, 35, 57-63, 2001. (Springer)