

## 研究成果普及計画書

研究機関名称：広島大学大学院理学研究科

代表研究者指名：井出 博

研究課題 香辛料の抗酸化成分による遺伝子障害抑制機構

助成年度 平成 11 年

### 1 研究課題・内容の主旨

香辛料やハーブの抽出物は、抗酸化作用を示し脂質の過酸化を抑制することから、食品産業界において注目されている。さらに、これらの抽出物は、発がん物質による培養細胞の形質転換や実験動物の腫瘍発生を抑制することが明らかにされつつある。腫瘍の発生は、遺伝子の突然変異に由来することから、これら抽出物は直接的あるいは間接的に発がん物質による DNA 損傷の発生を抑制し、発がんに関わる遺伝子の突然変異を防いでいるものと予想される。しかしながら、これら抽出物の詳細な作用点およびその作用機序は明らかにされていない。本研究では、細胞内で酸化的代謝により活性化され発がん性を示す多環芳香族化合物に対する香辛料の発がん抑制機構について検討した。

### 2 研究成果のアピール・ポイント

香辛料に含まれる抗酸化成分の CYP1A1 代謝活性への影響に関して、CYP1A1 の主要な活性である 7-ethoxycoumarin 脱エチル化活性ならびに biphenyl 水酸化活性を指標として *in vitro* で阻害効果を検討した。その結果、クルクミン、カルノゾール、クロセチンはいずれも CYP1A1 の水酸化活性を有意に阻害することが明らかとなった。特に、クルクミンによる阻害が顕著であった。

香辛料抗酸化成分による CYP1A1 発現抑制効果は、ヒト肝臓由来の HepG2 細胞を用い検討した。HepG2 細胞を、CYP1A1 の誘導剤である多環芳香族化合物（ベンズピレン (BP)、ジメチルベンゾアントラセン (DMBA)）と抗酸化成分（クルクミン、カルノゾール、クロセチン）で同時に処理した。誘導された CYP1A1 量は 7-ethoxycoumarin 脱エチル化活性を測定することにより評価した。その結果、それぞれの抗酸化剤成分は、顕著な CYP1A1 発現抑制効果を示し、その抑制効果はクルクミン、カルノゾール、クロセチンの順であることが明らかとなった。

以上の結果から、香辛料の抗酸化成分は、1) 多環芳香族化合物による CYP1A1 の発現誘導を抑制し、さらに、2) CYP1A1 の酵素活性の直接阻害により、CYP1A1 による前発がん物質の発がん物質への代謝を抑制することが明らかになった。その結果、DNA への発がん物質付加体形成が抑制され、遺伝子の変異が抑えられると考えられる。このような CYP1A1 の発現抑制ならびに酵素活性阻害は、香辛料抗酸化成分が有する抗腫瘍作用の重要な機構の一つであると考えられる。

### 3 研究成果に対する進捗ならびに発展性

本研究では、香辛料由来の抗酸化成分の抗腫瘍作用として、従来考えられていた脂質の過酸化抑制による機構に加え、発癌物質による DNA 損傷を抑制することにより遺伝子の突然変異を防ぐ機構があることを示した。したがって、この研究成果は、抗酸化物質の作用機序に関する新しい視点が提供するとともに、作用機構に基づいたより高い抗腫瘍性を示す天然物質のスクリーニングや薬物の分子設計が可能となると考えられる。

### 4 研究成果に対する活用と今後の展望

これまでに、天然のポリフェノールやカロテノイドが高い抗酸化作用を示すことが明らかにされてきた。香辛料においても、うこん、サフラン、ローズマリーなど抽出物の研究からクルクミン、カルノゾール、クロセチンなど数多くの抗酸化物質が同定されている。香辛料由来の成分にとどまらず、従来の抗酸化物質の研究の多くは、脂質の過酸化に対する影響を調べたものであり、実際高い抗酸化作用があることが示されている。しかし、腫瘍の発生が核内にある遺伝子の多重な突然変異が原因であることを考慮すると、抗酸化物質による脂質過酸化（すなわち細胞膜の過酸化）の抑制が必ずしも腫瘍発生の抑制につながるとは限らない。本研究のように、抗酸化剤の作用機構を DNA 損傷の視点からとらえた研究の展開が望まれる。

### 5 代表研究者として研究に関連する自己アピール

香辛料などに含まれる抗酸化成分は、遺伝子障害の発生を抑制することが明らかとなった。今後は、生体防御の観点から、DNA 修復酵素の転写レベルでの発現制御およびタンパク質レベルでの活性制御に焦点をあて、研究を進めたいと考える。