

## 研究成果普及計画書

研究機関名称：奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科  
代表研究者氏名：加藤 順也

研究課題「クルクミン（ターメリック）による腫瘍細胞の増殖抑制の研究」  
助成年度 平成13年度

### 1 研究課題・内容の主旨。

ターメリックはカレー粉の香りづけと色づけには欠かせないスパイスのひとつで、インドをはじめ、東南アジアのカレー料理によく使われています。また、漢方では、切り傷や膿腫などの塗り薬、痔の薬として用いられています。ターメリックの薬効主成分のひとつにクルクミンがあり、動物実験ではヒトのがん細胞の増殖を抑制する効果が認められていますが、その作用機序についてはよくわかっていません。本課題では、クルクミンが細胞内のどのような因子に働きかけることにより、どのような機構でがん細胞の増殖を抑制するかを明らかにすることを目的に研究を行いました。

### 2 研究成果のアピール・ポイント。

クルクミンが細胞内のどのような因子に働きかけるかについては、従来からいろいろな報告がありましたが、いずれの場合も最終的な結論には至りませんでした。本課題では、クルクミンの新しい分子標的の候補として最近見出された COP9 シグナロソームに特に注目し、シグナロソームの下流で働き、がん抑制能を持つ p53 と p27 に与える影響を詳細に検討しました。これにより、従来の研究では説明できないクルクミンの作用機序を明らかにしようと試みました。

### 3 研究成果に対する進捗ならびにその発展性。

クルクミンの新しい分子標的である Jab1/COP9 シグナロソームが細胞がん化に関与する因子にどのように働きかけるかを調べるために、まず、最初に、様々なヒトのがん由来の細胞株を用いて Jab1/COP9 シグナロソーム分子の遺伝的変異、発現量等を解析しました。その結果、慢性骨髄性白血病 (Chronic Myelogenous Leukemia: CML) 由来の細胞において Jab1 を含む複合体の存在形式が他の造血系細胞と異なり、分子量約 150kDa の小複合体が強く誘導されていることが分かりました。この変化は CML の原因因子 Bcr-Abl に起因していて、CML 細胞内では Bcr-Abl によって活性化される PI3K および MAPK 経路により Jab1 を含む複合体

が変化し、p27 の発現量が低下していました。P27 は細胞周期（細胞増殖）を負に制御する因子で、Cdk インヒビターと呼ばれる分子群に属します。また、ヒトの様々ながんにおいて、p27 の発現量が低いとがんの悪性度が高くなることが報告されています。本研究結果において、p27 の発現量が低下することはがん細胞の増殖を促進しがんが悪性化することを意味しています。そこで、この細胞系を用いて、クルクミンの効果を調べたところ、Jab1 の小複合体が消滅し、Bcr-Abl による効果を強く打ち消す結果を得ました。また、線維芽細胞の細胞抽出液を用いた *in vitro* の実験系においても、クルクミン処理は Jab1 の小複合体を阻害する結果を得ました。以上の結果は、クルクミンが Jab1 を分子標的として、細胞増殖、特に、がん細胞の異常増殖を抑制することを示しています。

また、これとは別の実験ですが、Jab1 の生理学的機能を解析するために、Jab1 遺伝子座を破壊したマウスを作製し、その細胞を解析しました。面白いことに、Jab1 ヘテロ細胞（Jab1 遺伝子をひとつ破壊した細胞）では Jab1 の小複合体が選択的に減少していて、そのとき p27 の発現量が増加し、細胞増殖が抑制されていました。これは、クルクミン処理により Jab1 小複合体が減少した状況と酷似しており、クルクミンによる細胞増殖抑制を反映するものと考えられます。

#### 4 研究成果に対する活用と今後の展望。

現在、Jab1 小複合体を特異的に標的にする技術の開発を進めており、クルクミン処理と併用することにより、効果的にがん細胞の増殖を抑制する方法になるものと期待しています。

また、本実験結果を発展させたものとして、Jab1 遺伝子の発現を上昇させたマウスも作製・解析しており、その結果、Jab1 の発現異常はがんの発症頻度を上昇させること、また、Jab1 の生体内機能は、幹細胞の増殖・維持に非常に重要な働きをすることを見いだしており、この結果を踏まえて、今後、クルクミンによるがん治療や幹細胞の増殖制御法の開発を考えています。

#### 5 代表研究者として研究に関連する自己アピール。

クルクミンによる効果を含めた論文を1報、その他、Jab1 の機能に関連した論文を2報、国際雑誌に報告しました。その他、国内外の国際学会で本研究を含めた成果発表を行いました。この場を借りて、山崎香辛料振興財団にお礼申し上げます。