

別紙

研究成果普及計画書

東京農工大学大学院生命農学部門

矢ヶ崎一三

研究課題

「肝癌細胞の増殖と浸潤に対するショウガ成分の作用解析」

助成年度 平成 14 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。癌細胞には、正常細胞にはない無限増殖性と転移性という二大生物学的特性を有している。癌転移は、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。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続けており、これまでにフラボノイド、スチルベノイド、クルクミノイド、クロロゲン酸とその関連物質などの非栄養素、ある種のアミノ酸、脂肪酸そしてビタミンなどの栄養素が、肝癌細胞の増殖および/あるいは浸潤を抑制することを見いだしてきた。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癌ラットへ経口投与し、個体レベル (*in vivo*) での作用を検討している。

本助成研究では、ショウガ抽出物およびその主要辛味成分であるジンゲロールの作用について解析を行なった。まず、*in vitro* 機能検定系の細胞培養液に各種濃度のショウガ抽出物を直接添加し、その作用を検討したところ、増殖能と浸潤能を濃度依存的に抑制することが認められた。次に、ショウガ抽出物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。ラットへ一定量のショウガ抽出物を経口投与し、経時的に採血し血清を得た。この血清を培地へ添加し増殖能と浸潤能を測定した。その結果、初期値にくらべ、投与 2~3 時間後に増殖と浸潤をもっとも強く抑制することが認められた。これらの成績から、ショウガ抽出物中の有効成分が消化管から体内へ移行し、その後も確かに増殖と浸潤の両者を抑制すること、*in vivo* で増殖や転移を抑制する可能性のあることが示唆された。さらに、ショウガ抽出物中の有効成分を同定する

ために、6-ジンゲロールを選び、これを培地に直接添加し、増殖能と浸潤能に対する用量—作用反応を調べたところ、どちらも用量依存的に抑制されることが認められた。

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 6-ジンゲロールが、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 あるいは ROS の一種である過酸化水素に暴露すると浸潤能は亢進し、ROS 発生時あるいは過酸化水素に 6-ジンゲロール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。実際に細胞内 ROS 量をフローサイトメトリーにより測定すると、ROS 処理による細胞内 ROS 量の上昇は 6-ジンゲロールの共存により抑制された。すなわち、6-ジンゲロールの肝癌細胞浸潤抑制作用機構の一つとして、その抗酸化機能の関与が強く示唆された。

その後、6-ジンゲロールの肝癌細胞増殖抑制機構を検討したところ、細胞周期抑制とアポトーシス誘導によることも明らかとなった。

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、増殖や浸潤を未然に阻止できれば癌の悪性化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、増殖や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、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。近年、「未病」という言葉をよく見聞するが、食品あるいはその成分によって未病 (健康でも病気でもない状態) を「本当の病気」にしない事が求められている。薬品の薬理学 (Pharmacology) に対し、食品のこのような作用を解析する科学を「食理学」と称することはそれほどの外れではないと考えられる。

「Broma」は「Food」を意味するので、語呂合わせも兼ねて食理学=Bromacology と名付け、目下研究中である。

なお、本研究の成果は下記論文として英文誌へ投稿中である。

Satoru Yagihashi, Yutaka Miura and Kazumi Yagasaki: Inhibitory effect of gingerol on the proliferation and invasion of hepatoma cells in culture.