

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 田口 歩

本研究では、副作用の少ない食品由来の成分が、手術療法・化学療法・放射線療法などの侵襲的治療が一般的である悪性腫瘍に対して、また手術療法・ホルモン療法が中心となる子宮内膜症に対して、低侵襲で有効な治療法となり得るかを機序も含めて検討した。結果の要旨を以下に示す。

1. 抗炎症・抗腫瘍効果を持つとされる $\omega 3$ 脂肪酸が、マウス子宮頸癌細胞株 (TC-1) を用いた子宮頸癌マウスモデルでも抑制効果を持つことを示した。その際、 $\omega 6$ 脂肪酸を $\omega 3$ 脂肪酸に変換する酵素 (fat-1) を有する fat-1 トランスジェニックマウス (以下、fat-1 マウス) を用いた。腫瘍増殖のみならず、腫瘍内血管新生も fat-1 マウスでは有意に抑制されていた。
2. 野生型マウスと fat-1 マウスの各々の腫瘍組織における遺伝子発現を、cDNA マイクロアレイを用いて解析したところ、MMP-9 の発現は fat-1 マウス由来の腫瘍で有意に抑制されていた。さらに、腫瘍組織標本を MMP-9 で免疫染色したところ、MMP-9 は腫瘍血管内皮細胞や線維芽細胞などの腫瘍間質細胞から強く発現しており、その発現は fat-1 マウス由来の腫瘍で抑制されていることが明らかとなった。
3. 次に、植物由来ポリフェノールの一種であり抗炎症・抗腫瘍効果を持つことで知られるレスベラトロール (RVT) に着目した。癌性腹膜炎は炎症性と腫瘍性の二面性の病態を強く呈することから RVT の良いターゲットになると考え、RVT の癌性腹膜炎に対する効果を検討した。C-myc を導入したマウス由来の卵巣癌細胞株 (ID8-myc) を用いたマウスモデルを作成し、RVT が腹膜播種形成および腹水産生を有意に抑制することを示した。さらに腹水中のサイトカイン濃度についても検討したところ、RVT は腹水中の IL-6 産生を有意に抑制していた。
4. 3. の作用機序につき、さらに *in vitro* での検討を行った。その結果、RVT は濃度依存的に ID8-myc 細胞のアポトーシスを誘導することが示された。さらに培養マウス腹腔内マクロファージを用いた検討も行い、ID8-myc 培養上清の添加によって腹腔内マクロファージの IL-6 産生は 10 倍以上増加し、その産生は RVT によって濃度依存的に抑制されることも証明した。
5. 続いて、子宮内膜症は悪性疾患ではないものの炎症性・腫瘍性疾患の側面を持つことから、RVT のターゲットになり得ると考え、効果の検討を行った。その結果、RVT は培養子宮内膜間質細胞 (ESC) からの TNF- α 誘導 IL-8 産生を mRNA・蛋白レベルともに

濃度依存的に抑制することが示された。

6. さらに RVT の子宮内膜症に対する抑制効果を、アポトーシス誘導に注目して検討した。
RVT は単独では ESC のアポトーシスを誘導しなかったが、代わりに RVT は抗アポトーシス蛋白である survivin の発現を抑制し、TNF related apoptosis-inducing ligand に対する ESC のアポトーシス感受性を高めることが明らかとなった。

以上、本論文は、 $\omega 3$ 脂肪酸や RVT といった食品由来の成分が、悪性腫瘍や子宮内膜症において抗炎症・抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。特に悪性腫瘍においては、これまでは癌細胞そのものへの効果に注目した研究が多かった中、食品由来の成分が腫瘍内微小環境やマクロファージなどの炎症担当細胞に対して作用することを見出した。本研究は、今後の食品由来成分の研究や、悪性腫瘍・子宮内膜症の研究に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものとする。