

シンポジウム 3

食物成分による発癌予防 ー細胞内シグナル伝達の制御ー

野村 政明

金沢大学医学部附属病院薬剤部 助手



Number of dietary constituents called food factors have been reported to block initiation or suppress promotion stage of multistep carcinogenesis. However, the mechanisms of which the food factors have anti-carcinogenic effects are still unclear. Recent investigations have indicated that growth-related signal transduction pathways might be the molecular targets of the food factors. We used the JB6 mouse epidermal cell system of clonal genetic variants, which are promotion sensitive (P+) or promotion resistant (P-), because this model provides a well-developed cell culture system for studying the signal transduction pathways in cancer promotion. We demonstrated that several food factors, including tea components, (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and theaflavins, modulate the signal transduction pathways, such as mitogen-activated protein kinases and phosphatidylinositol 3-kinase, which are involved in malignant transformation of the JB6 cells.

発癌の原因因子のうち食事に起因するものは全発癌因子の約 35%にも及ぶと指摘されている。一方、緑黄色野菜や果物の摂取が種々の癌の発癌リスクを減少させることも示されており、食物が発癌の予防においても重要な働きをしていることが示唆されている。これら発癌リスクを減少させる食物より、いくつかの発癌予防効果を持つ成分が分離、同定されており、それらは、food factor と呼ばれ、種々の発癌抑制メカニズムが報告されている。近年、発癌過程において、いくつかの細胞内シグナル伝達に関わっていることが明らかにされてきており、これらの食物成分による発癌抑制作用に、これら細胞内シグナル伝達の制御に関わっていることが示唆されている。

マウス上皮細胞 JB6 Cl 41 細胞は、発癌プロモーターであるホルボールエステル (TPA) や上皮増殖因子 (EGF) 等の刺激により形質変換 (transformation) し、軟寒天中でコロニーを形成する性質を持つ細胞であり、発癌のプロモーション過程を分子レベルで研究するのに有用な細胞である。この細胞の transformation には、転写因子の一つである activator protein-1 (AP-1) の活性が必要であることが報告されている。また、AP-1 の構成蛋白質である JUN, FOS は mitogen-activated protein kinases (MAPK) によるリン酸化を介して転写活性化されることが示されている。さらに我々は、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt 経路が、JB6 Cl 41 細胞の transformation に関わっていることを明らかにしており、いくつかの食物成分について、JB6 Cl 41 細胞のこれら細胞内シグナル伝達に対する影響を検討している。このうち特に、緑茶成分である (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) や紅茶成分である theaflavins について詳細な検討を行っており、これらの成分が外的刺激の種類によって MAPK や PI3K に対し異なった作用を及ぼすことが示された。これらの細胞内シグナル伝達は、発癌過程での細胞内シグナル伝達においても重要な役割を果たしていることが示唆されており、食物成分によるこれら細胞内シグナル伝達の制御がそれらの発癌抑制作用に関わっている可能性が示唆された。