

日本の食文化に根差した天然フラボノイドによる 膀胱癌抑制メカニズムの解明と臨床応用

代表研究者	飯田 啓太郎 名古屋市立大学大学院 医学研究科 (腎・泌尿器科学分野 臨床研究医)
共同研究者	安井 孝周 名古屋市立大学大学院 医学研究科 (腎・泌尿器科学分野 教授)
共同研究者	高橋 智 名古屋市立大学大学院 医学研究科 (実験病態病理学 教授)
共同研究者	河合 憲康 名古屋市立大学大学院 医学研究科 (腎・泌尿器科学分野 准教授)
共同研究者	内木 拓 名古屋市立大学大学院 医学研究科 (腎・泌尿器科学分野 講師)
共同研究者	内木 綾 名古屋市立大学大学院 医学研究科 (実験病態病理学 准教授)

研究要旨

膀胱癌のリスクである喫煙や加齢は酸化ストレスと密接な関係があり、膀胱癌の発がん進展において酸化ストレスが関与していることは明らかになりつつある。私たちは、天然フラボノイドの一種であるルテオリンの酸化ストレス制御機構を介した膀胱癌の増殖抑制メカニズムを検討した。

ヒト膀胱癌細胞株 T24、5637 において、ルテオリンは増殖抑制効果を有し、アポトーシスと G2/M の cell cycle arrest の誘導を認めた。そのメカニズムとして、p21 の発現亢進と mTOR シグナルの抑制効果があることがわかった。また、ルテオリン暴露に伴い細胞内の ROS が減少し、一方で体内の酸化還元調節機構に関わるチオレドキシシンが上昇していた。さらにルテオリンにチオレドキシシンの阻害剤を加えると、mTOR シグナルの抑制効果が減弱したことより、ルテオリンはチオレドキシシンを介して mTOR シグナルを調節し、細胞増殖に関わっている事が証明された。

次に 7 週齢 KSN ノードマウスにラット膀胱癌細胞株 BC31 を皮下移植し、ルテオリンを混餌投与させると、コントロールと比べて腫瘍体積の減少を認めた。さらに、膀胱癌発癌物質 BBN (N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine) を用いた膀胱癌ラットモデルの免疫染色では、ルテオリン投与群において増殖活性を示す Ki67 陽性率の低下やアポトーシスを評価する TUNEL 陽性細胞の上昇、p21 の発現亢進だけでなく mTOR の抑制効果も認められた。また膀胱癌の中でも予後が悪いとされている扁平上皮分化が、ルテオリン投与群で有意に少なく、扁平上皮分化のマーカーである Cytokeratin5/6 の発現もルテオリン群では低下していた。最後にルテオリンの主な代謝物であるルテオリン-3'-グルクロニドの血中濃度は、Ki67 陽性率や mTOR 活性と強い相関を認めた。

以上よりルテオリンは、p21 の発現亢進、チオレドキシシンを介した mTOR シグナルを抑制増殖抑制効果、扁平上皮分化の抑制効果を有し、膀胱癌の増殖を抑制していることが示された。