

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

Yuni Elsa Hadisaputri

(学位論文のタイトル)

Molecular characterization of antitumor effects of the rhizome extract from *Curcuma zedoaria* on human esophageal carcinoma cells

(ヒト食道癌細胞に対するガジュツの根茎抽出物に見出された抗腫瘍効果の分子特性)

International Journal of Oncology (published online 13 October 2015)

Yuni Elsa Hadisaputri, Tatsuya Miyazaki, Shigemasa Suzuki, Norio Kubo, Ade Zuhrotun, Takehiko Yokobori, Rizky Abdulah, Shin Yazawa, Hiroyuki Kuwano

(学位論文の要旨)

### 【背景と目的】

ウコン属という植物は薬効成分を有することが伝統的に知られており、特にアジアでは、一般的な疾患の治療だけでなく、心血管および悪性疾患の治療に使用されている。最も一般的に使用されるのは、ウコンから単離されたターメリックである。ウコン属には多数の種があり、ターメリック、ターメリン、ガジュツのエッセンシャルオイル、クルクミンを含むクルクミノイドといった単離された構成成分は、抗酸化、抗炎症および抗腫瘍効果を持つと報告されてきた。

ガジュツは腫瘍細胞に対する強力な細胞毒性効果を含むことが報告されている。ガジュツはまた、抗変異原、抗腫瘍、抗酸化、抗菌、抗炎症、および抗血管新生を含む効果も報告された。本研究では、ガジュツの根茎からのエタノール抽出物を *in vitro* および *in vivo* の両方で研究し、食道癌細胞に対するその抗腫瘍効果を検証するとともに、関与する分子メカニズムを明らかにした。

### 【対象と方法】

ガジュツ根茎粉末をエタノールで抽出した。ガジュツ根茎の抽出物で処理したヒト食道癌細胞株 TE-8 およびヒト不死化食道細胞株 HET-1A を用いて細胞増殖、浸潤能およびコロニー形成能、および対応する分子の発現レベルに対する阻害活性について検証した。また、ガジュツ根茎の抽出物を腫瘍を移植したマウスに経口投与し、抗腫瘍効果を調べた。

### 【結果】

ガジュツ抽出物で50%の細胞増殖阻害を与える濃度は、TE-8 および HET-1A の各細胞株ではそれぞれ 200 および 362.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  であった。抽出物で50%の細胞増殖阻害を与える最小濃度を比較すると、TE-8細胞では、HET-1A細胞においてよりも1.8倍低かった。TE-8細胞の形態学的変化は、抽出物を処理後5時間以内に観察された。

TE-8細胞では、カスパーゼ-9、カスパーゼ-3、およびPARP発現レベルは増加しており、一方、Bcl-2発現レベルは減少した。また、TE-8においてPTENの発現、活性化が検出され、リン酸化Akt、mTORとSTAT-3の抑制、FGFR1およびMMP2の減衰が認められたが、HET-1A細胞では有意な変化は認めなかった。

ガジュツ抽出物はTE-8細胞のコロニー形成および細胞遊走に対して有意な阻害活性を有することが示された。そしてTE-8による腫瘍形成は、抽出物を経口投与したヌードマウスにおいて有意に抑制された。

**【考察】**

ガジュツ抽出物で50%の細胞増殖阻害を与える最小濃度はTE-8細胞では、HET-1A細胞においてより少ないと考えられた。抽出物で処理した細胞の形態学的変化から、TE-8細胞の細胞死はHET-1A細胞より早く発生すると考えられた。

ガジュツ抽出物で処理したTE-8細胞の細胞死は、カスパーゼカスケード依存性経路を通じて誘導されることが示されたが、ヒト不死化食道細胞株HET-1Aではほとんど発生していないと考えられた。抽出物で処理したTE-8細胞は、短い期間でAkt抑制を伴うPTENの活性化を誘発する。カスパーゼ-9はAktの下流基質の一つであり、リン酸化されたAktは、カスパーゼを含む多くの下流基を標的とするので、リン酸化Aktの抑制は、カスパーゼのリン酸化の阻害を誘導することができ、細胞死をもたらす。その結果、ガジュツ抽出物はリン酸化STAT3、FGFR1 とMMP2を阻害すると考えられた。

**【結論】**

ガジュツ抽出物による食道癌細胞治療は、in vitroおよびin vivo実験で抗腫瘍作用を有することが示された。ガジュツ抽出物は、食道癌細胞における調節不全のタンパク質に対するマルチターゲットを調節するのに有用な成分を持ち、食道癌に対する治療薬として有望である可能性が示唆された。