

## 題 目

### **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

## 論文の要旨及び判定理由

食道癌の患者の予後は、近年の集学的治療の発展にも関わらず、いまだに不良である。本研究では、食道癌に対する伝統的な薬の治療効果とメカニズムについて検討した。ガジュツ(紫ウコン)は悪性疾患に対する伝統的な薬として使用されており、腫瘍細胞に対する強力な細胞傷害活性を有することが報告されているが、その効果の詳細なメカニズムはまだ研究されていない。

ウコン属には多数の種があり、ターメリック、ターメリン、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などの構成成分が単離されている。このガジュツは抗酸化、抗炎症、抗腫瘍効果について研究され、がん治療の臨床試験でも使用されている。本研究では、ガジュツの根茎からのエタノール抽出物の食道癌細胞に対する抗腫瘍効果をin vitroおよびin vivoで研究し、その分子メカニズムを検討した。

この抽出物で50%の細胞増殖阻害を与える濃度は、ヒト食道癌細胞株TE-8およびヒト不死化扁平上皮細胞株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。細胞形態学的変化から、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。この抽出物で処理したTE-8細胞では、カスパーゼ-9、カスパーゼ-3、およびPARPなどのアポトーシス関連タンパク質の発現レベルは増加しており、一方、抗アポトーシス分子であるBcl-2の発現レベルは減少した。また、PTENの発現増加が認められ、Akt、mTORとSTAT-3の抑制、FGFR1およびMMP2の減少が認められたが、HET-1A細胞ではそれらの有意な変化は認められなかった。TE-8細胞の浸潤およびコロニー形成は、添加した抽出物の濃度依存的に阻害された。さらに、マウスのTE-8細胞のxenograftモデルでは腫瘍形成が抽出物の経口投与により有意に抑制された。

本研究から、ガジュツの抗腫瘍効果のメカニズムの一部が明らかにされ、ガジュツ抽出物は食道癌治療において有効な治療薬となる可能性があることが示唆され、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

(平成27年12月07日)

審査委員

- 主査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
腫瘍放射線学分野担任 中野隆史 印
- 副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
病態腫瘍薬理学分野担任 西山正彦 印
- 副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
病理診断学分野担任 小山徹也 印

参考論文

1. TNFAIP8 Overexpression: Clinical Relevance to Esophageal Squamous Cell Carcinoma  
(TNFAIP8過剰発現と食道扁平上皮癌との臨床的な関連性)  
Annals of Surgical Oncology 19: 589-596, 2012.  
Hadisaputri YE, Miyazaki T, Suzuki S, Yokobori T, Kobayashi T, Tanaka N, Inose T, Sohda M, Kuwano H.
2. Apoptosis induced in MCF-7 human breast cancer cells by 2',4'-dihydroxy-6-methoxy-3,5-dimethylchalcone isolated from *Eugenia aqua* Burn f. Leaves  
(*Eugenia aqua* Burn f.葉から分離された 2', 4'-ジヒドロキシ-6-メトキシ-3,5-ジメチルカルコンによってMCF-7ヒト乳癌細胞においてアポトーシスを誘導)  
Oncology Letter 9: 2303-2306, 2015.  
Subarnas A, Diantini A, Abdulah R, Zuhrotun A, Hadisaputri YE, Puspitasari IM, Yamazaki C, Kuwano H, Koyama H.