

講演番号：4B06a14

講演日時、会場：3月30日 11:21～ B校舎06会場

ホウレン草糖脂質 MGDG と抗がん剤ゲムシタビンのヒト膵臓がん細胞増殖抑制活性と抗腫瘍活性の相乗効果

The glycolipid (monogalactosyl diacylglycerol) from spinach enhances the anti-cell proliferation and anti-tumor effects of gemcitabine in human pancreatic cancer cells

○水品 善之<sup>1,2</sup>、赤坂 浩亮<sup>3</sup>、吉田 賢史<sup>3</sup>、高山 いずみ<sup>3</sup>、吉田 弘美<sup>1</sup>、佐々木 良平<sup>3</sup> (1神戸学院大・栄養、<sup>2</sup>神戸学院大・LSC、<sup>3</sup>神戸大院・医)

○Yoshiyuki MIZUSHINA<sup>1,2</sup>, Hiroaki Akasaka<sup>3</sup>, Kenji Yoshida<sup>3</sup>, Izumi Takayama<sup>3</sup>, Hiromi Yoshida<sup>1</sup>, Ryohei Sasaki<sup>3</sup> (1Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin Univ., 2LSC, Kobe Gakuin Univ., 3Kobe Univ. Grad. Sch. of Med.)

【目的】我々は、食品成分や栄養素から哺乳類のDNA合成酵素（DNAポリメラーゼ，Po1）阻害物質を探索している。これまでに、ホウレン草の糖脂質MGDG（monogalactosyl diacylglycerol）【図2】がDNA複製型のPo1分子種を選択的に阻害して、がん細胞増殖抑制活性を示すことを見出した[1]。ホウレン草のMGDGをがん対策の補助食品として開発することを目的として、既知の抗がん剤であるゲムシタビン（GEM）【図1】との併用効果を調査した。

【方法】GEMのリン酸化体は、常法により化学合成した。Po1阻害活性測定は精製酵素と合成DNAを用いて*in vitro*の活性測定を実施した。ヒトがん細胞の増殖抑制活性（生存率）は、MTT法で定量測定した。抗腫瘍活性は、ヌードマウスへヒト膵臓がん細胞（MIAPaCa2 cells）を移植して腫瘍体積の経時的変化を測定した。

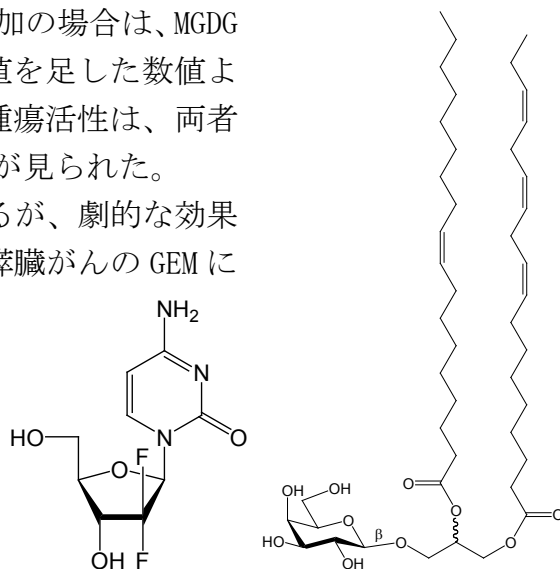
【結果】10  $\mu$ MのGEMは、哺乳類Po1分子種を阻害しなかったが、リン酸化体は阻害を示した[2, 3]。特に三リン酸化体（GEM-TP）が最も強くPo1を阻害した。GEM-TPとホウレン草MGDGのPo1阻害活性の併用効果を調べた結果、Po1 $\alpha$ およびPo1 $\gamma$ においては、GEM-TP単独、MGDG単独よりも両者を混合するとPo1阻害活性の相乗効果を示した[2, 3]。ホウレン草MGDGとGEMは、ヒト由来の膵臓がん細胞の増殖を抑制した。そこで両者を併用した結果、MGDG→GEM添加の場合は、MGDG単独およびGEM単独を添加して得られた細胞増殖抑制活性値を足した数値よりも強い活性があったことから相乗効果を示した[2, 3]。抗腫瘍活性は、両者の単独よりもMGDG→GEM投与で腫瘍体積が縮小して相乗効果が見られた。

【考察】GEMは膵臓がんなどの抗がん剤として使用されているが、劇的な効果を発揮していない。またGEMの使用は副作用の懸念がある。膵臓がんのGEMによる化学療法にホウレン草MGDGを併用することで、GEMの投与量を減らしながら効果的な膵臓がんの治療が期待できる。

[1] C. Murakami, Y. Mizushina *et al.* (2003) *Biochem. Pharmacol.*, 65, 259-267.

[2] H. Akasaka, Y. Mizushina *et al.* (2013) *Biochim. Biophys. Acta*, 1830, 2517-2525.

[3] 国際特許出願：PCT/JP2013/69220



【図1】GEM 【図2】ホウレン草MGDG

spinach, anti-cancer, DNA polymerase