

癌細胞における大豆イソフラボンの機能

○小野 美咲、中野 修治
中村学園大学

1. 目的

癌細胞の特性により薬剤に対する感受性は異なる。フィトケミカルにおいても同様に特異性が存在すると考えられる。そこで、大豆イソフラボン成分の癌細胞特異性を評価し、その分子機序を解析することを目的とした。

2. 方法

乳癌細胞のサブタイプに対する大豆イソフラボンの抗腫瘍効果の検討には、受容体状態の異なる3種の乳癌細胞、MCF-7 (エストロゲン受容体(ER)/プロゲステロン受容体(PR)/HER-2: +/+/+)、SK-BR-3 (ER/PR/HER-2: -/+/+)、MDA-MB-468 (ER/PR/HER-2: -/+/+)を用いた。癌遺伝子に対する大豆イソフラボンの抗腫瘍効果の検討には、ヒト腺癌細胞にRasあるいはSrcを導入した癌遺伝子導入細胞を用いた。大豆イソフラボンは、Genistein (GEN), Daidzein, Glycitein および Equol (EQ) の4種を用いた。細胞増殖抑制活性はWST-1アッセイにより測定した。アポトーシス/細胞周期およびシグナル伝達分子の解析は、PIによる核染色によるFACS解析および、ウェスタンブロッティングにより評価した。

3. 結果

サブタイプの異なる乳癌細胞に対して4種の大豆イソフラボンいずれにおいても、ER陽性細胞であるMCF-7が最も高い細胞増殖抑制を示した。さらにGENは4種の成分の中で最も増殖抑制効果が強かった。この結果を踏まえ、MCF-7に対するGENと他のイソフラボン成分との併用効果を検討したところ、EGNとEQの併用添加はMCF-7に対し相乗的な増殖抑制作用を示した。GENとEQの併用添加はアポトーシスを示すsub-G1分画が増加し、同時にDNAの断片化を示すcleaved PARPの顕著な増加がみられた。さらにアポトーシスを抑制するAkt-mTOR経路の活性は低下し、抗アポトーシス蛋白であるBcl-xLの減少、アポトーシス誘導蛋白のBaxの増加がみられた。

癌遺伝子に対する特異性では、Ras導入細胞における4種のイソフラボンの細胞増殖抑制効果は癌遺伝子非導入細胞と同様であった。対してSrc導入細胞においてはGENのみ増殖抑制効果を示し、他の3成分のSrc導入癌細胞の増殖抑制効果はなかった。Src導入癌細胞に対するGENに特異的な分子機序を解析したところ、GENは有意にG2-M分画で細胞周期を停止させた。さらに細胞周期関連蛋白を網羅的に解析したところGEN添加のみp53およびp21の蛋白レベルの増加を認めた。

このように大豆イソフラボンは癌細胞の特性により抗腫瘍効果に差があり、さらにその分子機序も異なることが明らかになった。