

28amA-008

桂皮エキスによる nuclear factor E2-related-factor 2 抑制作用

○大沼 友和¹, 齋藤 心¹, 下田 真衣¹, 西山 貴仁¹, 小倉 健一郎¹, 平塚 明¹
(¹東京薬大薬)

【目的】転写因子 nuclear factor E2-related-factor 2 (Nrf2) は発がん物質の解毒や酸化ストレスの抑制に関わる遺伝子のみならず細胞増殖やトランスポーターなどの遺伝子の発現制御に関わる。通常、Nrf2 はプロアソーム系により分解され、発現レベルは低く保たれているが、一部のヒトがんでは遺伝子変異のため Nrf2 が過剰発現していることが知られている。Nrf2 が過剰発現したがん細胞は、抗がん剤に対する感受性が低下するため、予後を悪化させると言われている。本研究では、過剰発現した Nrf2 を抑制する化合物を見出すため、多数の生薬エキスを用いて抑制剤のスクリーニングを行った。

【方法】ヒト肺がん由来の A549 細胞における Nrf2 の発現は遺伝子変異に伴い構成的に高い状態にある。A549 細胞内における Nrf2 の活性レベルは、Nrf2 の標的遺伝子である NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) の酵素活性を指標に評価した。生薬エキスは生薬粉末 (株式会社ツムラから供与) をメタノールで抽出することにより調製した。

【結果・考察】各種生薬エキスを A549 細胞に添加し、細胞内 NQO1 活性を測定した結果、桂皮エキスに強い NQO1 活性の低下が見られた。ウェスタンブロットの結果より、NQO1 活性の低下は桂皮エキスによる酵素阻害ではなくタンパク質発現の低下に伴う結果であることがわかった。さらに、桂皮エキスを処理することにより、Nrf2 の発現も処理濃度依存的に低下していた。以上のことより、桂皮エキスは Nrf2 高発現細胞である A549 細胞において Nrf2 抑制作用を発揮することが示された。