

The dietary flavonoid apigenin sensitizes malignant tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand

Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S,
Wakada M, Sakai T
Mol Cancer Ther 5 : 945-951, 2006

アピゲニン (apigenin) は白菜・ピーマン・ニンニク・セロリ・カモミール・グアバなどの食物に含まれるフラボノイドの一種で抗癌作用を有する。この研究では、p53の標的遺伝子であり tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) の膜貫通受容体でもある death receptor 5 (DR5) が、アピゲニンにより悪性腫瘍細胞特異的に誘導されることを証明した。すなわち、①アピゲニンはヒト急性リンパ芽球性白血病の Jurkat 細胞に用量依存性に DR5 発現を誘導し、これは膜画分に起きる。②アピゲニンは DR5 蛋白の分解を部分的に抑制する。③アピゲニンと TRAIL の併用によるアポトーシスの増強は DR5 により媒介され caspase 依存性である。④アピゲニンはヒト前立腺癌 DU145 細胞や結腸癌 DLD-1 細胞にも DR5 発現を用量依存性に誘導する。これらの細胞にアピゲニンと TRAIL を併用すると TRAIL 単独の時より強力なアポトーシスを誘導する。⑤アピゲニンや TRAIL 単独では Jurkat 細胞や正常ヒト末梢血単核球にアポトーシスを誘導しない。アピゲニンと TRAIL 併用では Jurkat 細胞に強力なアポトーシスを誘導するが正常ヒト末梢血単核球にはアポ

トーシスを誘導しない。アピゲニンは正常ヒト末梢血単核球には DR5 発現を誘導しない。これらの結果から、アピゲニンが p53 非依存性調節機構により DR5 発現を誘導し、ヒト悪性腫瘍細胞での TRAIL 誘導性アポトーシスを相乗的に増強することを明らかにした。アピゲニンと TRAIL の併用療法は不活性化 p53 を持つ悪性腫瘍に対する有望な治療法だと考えた。

【コメント】フラボノイドの発癌予防効果に関する報告があり、野菜や果物に富む食事は一部の癌を予防するといわれている¹⁾。この研究ではアピゲニンの抗癌作用を分子レベルで明らかにし、さらに TRAIL とアピゲニンの分子メカニズムに基づいた併用効果を明らかにした。TRAIL や temozolomide 単独では抵抗性のグリオーマ細胞に、これらの併用により DR5 発現やアポトーシスが誘導されることが報告された²⁾。用法・用量の問題はあるがアピゲニンにもグリオーマの予防・治療効果があるかもしれない。今後 p53-RB 経路を活性化する食物成分がスクリーニングされれば、食物による効果的な癌予防の可能性がある。

文献

- 1) Knekt P, Kumpulainen J, Jurvinen K : Flavonoid intake and risk of chronic disease. Am J Clin Nutr 76 : 560-568, 2002
- 2) Uzzaman M, Keller G, Germano IM : Enhanced proapoptotic effects of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand on temozolomide-resistant glioma cells. J Neurosurg 106 : 646-651, 2007

SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis

Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A,
Sananbenesi F, Rodgers JT, Delalle I, Baur JA,
Sui G, Armour SM, Puigserver P, Sinclair DA, Tsai LH
EMBO J 26 : 3169-3179, 2007

NAD⁺ 依存性蛋白質脱アセチル酵素 Sir2 は加齢調節因子で、SIR2 は長寿遺伝子である。SIR2 のヒト相同体 SIRT1 および SIRT1 活性化分子レスベラトロール (resveratrol) の作用を、アルツハイマー病 (AD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) のマウスモデルを用いて調べた。その結果、①p25 を発現する AD マウスの前脳で SIRT1 蛋白が上昇する。SIRT1 蛋白の上昇に従い SIRT1 の基質 PGC-1α のアセチル化が低下する。SOD1G37R を発現する ALS マウスの脊髄では神経変性が高度となる 10 ~ 12 カ月に SIRT1 が上昇する。カルシウムイオノフォア ionomycin やフリーラジカル発生源 H₂O₂ で、初代皮質ニューロンを処理すると SIRT1 が誘導される。②レスベラトロールで p25AD マウスの初代ニューロンを処理すると、p25 による細胞死が著減する。レスベラトロールで SOD1G93A 発現 ALS マウスの初代ニューロンを処理すると、SOD1 毒性による細胞死が著減する。③SIRT1 を初代ニューロンに発

現させると、p25 による細胞死や SOD1G93A 毒性による細胞死が著減する。④p25AD マウスの脳室内にレスベラトロールを投与すると PGC-1α のアセチル化が低下し、また海馬 CA1・CA3 領域の神経変性が抑制され連想的学習能が改善される。⑤p25 導入皮質ニューロンの p53 をノックダウンするとニューロンの生存率が上昇する。p25AD マウスをレスベラトロールで処理すると、海馬の K382-p53 のアセチル化および p53 レベルが低下する。⑥p25AD マウスの海馬に SIRT1 を導入すると、CA1 ニューロン死が低下する。

【コメント】レスベラトロールはブドウ果皮・赤ワイン・ピーナッツ薄皮などに多く含まれるポリフェノールで、マウスでの長寿効果が報告されている¹⁾。本研究で示されたマウスニューロン死の予防効果を合わせると、レスベラトロールは健康長寿分子といえる。昨今のフードファディズムには注意を払うべきで、食事は少量多種をよく噛んで食べるのがよいであろうが、個人的にはピーナッツは皮付きを、ワインは赤ワインを選択している。

文献

- 1) Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA : Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. Nature 425 : 191-196, 2003

(愛知医科大学脳神経外科 山田隆壽)