

平成22年12月

藤原和典 学位論文審査要旨

主 査 重 政 千 秋
副主査 岡 崎 俊 朗
同 北 野 博 也

主論文

Inhibitory effects of dietary glucosylceramides on squamous cell carcinoma of the head and neck in NOD/SCID mice

(頭頸部扁平上皮癌に対する食餌性グルコシルセラミドの腫瘍増殖抑制の検討)

(著者：藤原和典、北谷和之、福島慶、矢間敬章、梅原久典、菊池光倫、五十嵐靖之、北野博也、岡崎俊朗)

平成22年 International Journal of Clinical Oncology 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Inhibitory effects of dietary glucosylceramides on squamous cell carcinoma of the head and neck in NOD/SCID mice

(頭頸部扁平上皮癌に対する食餌性グルコシルセラミドの腫瘍増殖抑制の検討)

スフィンゴ脂質は細胞膜の構成成分であり、セラミド、スフィンゴミエリン、スフィンゴシン、スフィンゴシン-1-リン酸やグルコシルセラミドなどが存在する。これらは腫瘍増殖、炎症、血管新生および免疫機構を調整していることが知られている。このうちグルコシルセラミドなどのスフィンゴ脂質は穀物などに豊富に含まれており、大腸の発ガンを抑制すると報告されているが、頭頸部癌との関係はこれまで報告されていない。著者らは、米糠由来のグルコシルセラミドの頭頸部扁平上皮癌に対する腫瘍増殖抑制効果を検討した。

方 法

米糠由来グルコシルセラミド60、600、6000 mg/kg/日の毒性試験をSc1:ddYマウスを用いて行った。ヒト舌癌細胞株であるSCCKNを免疫不全マウスNOD/SCIDの脇腹の皮下に移植し、移植腫瘍の生着を確認した後、2群にわけ、グルコシルセラミド投与群には米糠から抽出したグルコシルセラミド(300 mg/kg/day)をセルロースに懸濁しフィーディングニードルにより経口的に2週間投与した。コントロール群にはセルロースのみ投与した。その後の腫瘍径を測定した。また、移植腫瘍を取り出し、TUNEL染色とactive/cleaved caspase-3染色を施行し、腫瘍のアポトーシスについて検討した。

結 果

米糠由来グルコシルセラミドの毒性試験を実施した結果、600 mg/kg/dayまでの投与では組織学的、生化学的、および血液学的な異常を認めなかった。グルコシルセラミド投与により、コントロール群に比べて、腫瘍増殖が有意に抑制されていた。TUNEL染色では、グルコシルセラミド投与したマウスの移植腫瘍において、アポトーシス細胞の増加を認めた。Active/cleaved Caspase-3でもグルコシルセラミド投与したマウスの移植腫瘍において陽性を示し、caspase-3依存性のアポトーシスと考えられた。

考 察

米糠由来のグルコシルセラミドは頭頸部扁平上皮癌に対してcaspase-3依存性のアポトーシスを誘導することで抗腫瘍効果を認めた。スフィンゴ脂質はアポトーシス誘導メディエーターとして様々な報告がみられ、食餌性のグルコシルセラミドにおいても大腸癌などで発癌抑制効果が報告されているが、頭頸部癌における食餌性のグルコシルセラミドの有効性については、初めての報告である。

セラミドは、頭頸部扁平上皮癌の増殖を抑制していることが報告されている。今回著者らは、グルコシルセラミド投与により、アポトーシスを誘導しているという結果を認めたことから、グルコシルセラミドからセラミドに変換されることでcaspase-3依存性のアポトーシスを誘導している可能性が考えられた。しかし、作用機序は、いまだ不明な点が多く、更なる検討が必要と考えられる。

結 論

食餌性のグルコシルセラミドが、頭頸部扁平上皮癌に対して、caspase-3依存性のアポトーシスを誘導することで抗腫瘍効果を示し、頭頸部扁平上皮癌に対しての治療および予防において有効な薬剤になることが期待される。